

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Medical Journal  
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

ТЕМА В ЫПУСКА

Артериальная гипертензия –  
современные тренды  
эпидемиологии,  
диагностики и лечения

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Случаи из практики
- Организация здравоохранения и общественное здоровье



3'2019  
Том 34

ISSN 2073-8552

Научно-исследовательский институт кардиологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 34, № 3, 2019

Cardiology Research Institute,  
Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 34, No. 3, 2019



# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Р.С. Карпов**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**С.В. Попов**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

**И.А. Трубачева**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

**Vladimir V. Alexi-Meskishvili**

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

**Ottavio R. Alfieri**

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

**Я.Д. Анфиногенова**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

**С.Е. Пекарский**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**С.И. Карась**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

**Г.В. Артамонова**

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

**Dmitriy N. Atochin**

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

**С.А. Афанасьев**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**Л.И. Афтanas**<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)  
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

**Л.С. Барбараш**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

**О.Л. Барбараш**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**А.А. Бощенко**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

**А.В. Врублевский**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

**А.А. Гарганеева**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

**В.В. Гафаров**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор  
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)  
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

**Ю.И. Гринштейн**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор  
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)  
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor  
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)  
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

**А.П. Дергилев**<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор  
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)  
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.  
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)  
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

**А.В. Евтушенко**[http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко\\_Алексей\\_Валерьевич](http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич)

д-р мед. наук  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

**Yi Zhang**[https://www.researchgate.net/profile/Yi\\_Zhang240](https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240)

Ph.D., Professor  
Hebei Medical University (Hebei, China)  
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

**В.В. Калюжин**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор  
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**А.М. Караськов**

д-р мед. наук, академик РАН, профессор  
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)  
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

**Jaroslaw D. Kasprzak**[https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw\\_Kasprzak](https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak)

M.D., Ph.D., Professor  
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)  
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор  
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);  
Томский государственный университет (Томск, Россия)  
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>





**И.А. Ковалев**

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

**Frantisek Kolar**

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

**С.М. Комиссарова**

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s.-m/>

д-р мед. наук

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

**В.А. Кузнецов**

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

**Р.Д. Курбанов**

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

**Н.П. Митьковская**

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

**Navin C. Nanda**

[https://www.researchgate.net/profile/Navin\\_Nanda](https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda)

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

**С.А. Некрылов**

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

**Eli Ovsyshcher**

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

**И.В. Осипова**

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

**Natesa G. Pandian**

[https://www.researchgate.net/profile/Natesa\\_Pandian2](https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2)

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

**Fausto J. Pinto**

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

**В.П. Пузырев**

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

**А.Н. Репин**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

**В.В. Рябов**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

**В.А. Труфакин**

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

**Igor Feoktistov**

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

**Leon J. Frazin**

[https://www.vitals.com/doctors/Dr\\_Leon\\_Frazin.html](https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html)

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

**Michal Chudzik**<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзон**<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**[http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=125](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125)

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:  
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <a href="http://www.cardio-tomsk.ru">http://www.cardio-tomsk.ru</a>
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор английского языка	Я.Д. Анфиногорова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4, офис 52.
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.09.2019



# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

## EDITOR-IN-CHIEF

**Rostislav S. Karpov**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

**Sergey V. Popov**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

**Irina A. Trubacheva**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

## EDITORIAL BOARDS

**Vladimir V. Alexi-Meskishvili**

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

**Ottavio R. Alfieri**

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

**Yana J. Anfinogenova**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

## SCIENTIFIC EDITOR

**Stanislav E. Pekarsky**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

## EXECUTIVE SECRETARY

**Sergey I. Karas**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

**Galina V. Artamonova**

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

**Dmitriy N. Atochin**

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

**Sergey A. Afanas'ev**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**Lubomir I. Aftanas**<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexandr P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**[http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко\\_Алексей\\_Валерьевич](http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич)

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**[https://www.researchgate.net/profile/Yi\\_Zhang240](https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240)

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karas'kov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**[https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw\\_Kasprzak](https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak)

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>





**Frantisek Kolar**

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

**Svetlana M. Komissarova**

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology” (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

**Vadim A. Kuznetsov**

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

**Ravshanbek D. Kurbanov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

**Natalya P. Mitkovskaya**

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

**Navin C. Nanda**

[https://www.researchgate.net/profile/Navin\\_Nanda](https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda)

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

**Sergey A. Nekrylov**

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

**Eli Ovsyshcher**

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

**Irina V. Osipova**

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

**Natesa G. Pandian**

[https://www.researchgate.net/profile/Natesa\\_Pandian2](https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2)

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

**Fausto J. Pinto**

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

**Valeriy P. Puzyrev**

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

**Alexey N. Repin**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

**Vyacheslav V. Ryabov**

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

**Valery A. Trufakin**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

**Igor Feoktistov**

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

**Leon J. Frazin**

[https://www.vitals.com/doctors/Dr\\_Leon\\_Frazin.html](https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html)

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

**Michal Chudzik**

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

**Evgeny L. Choyzonov**

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**Evgeny V. Shlyakhto**

[http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=125](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

**Jan Janousek**

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Medical Journal has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Medical Journal is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. ФС77-42013, 17.09.2010
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <a href="http://www.cardio-tomsk.ru">http://www.cardio-tomsk.ru</a>
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	Y.J. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., off. 52, Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	September 29, 2019



## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакторов	12	From the editors of the issue
<b>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</b>	<b>13</b>	<b>LEADING ARTICLE</b>
Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении		Kirgizova M.A., Batalov R.E., Tatarsky B.A., Popov S.V. Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment
<b>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</b>		<b>REVIEWS AND LECTURES</b>
Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году	21	Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019
Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией	33	Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of the renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders in patients with arterial hypertension
Губарева Е.Ю., Губарева И.В. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциально- го маркера субклинического поражения органов, опосредо- ванного артериальной гипертензией	40	Gubareva E.Yu., Gubareva I.V. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension
Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией	45	Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension
Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Ситкова Е.С. Кардиальная патология у пациентов с резистентной арте- риальной гипертензией	53	Mordovin V.F., Ripp T.M., Sitkova E.S. Cardiac pathology in patients with resistant hypertension
Барбараш О.Л., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири	60	Barbarash O.L., Tsygankova D.P., Artamonova G.V. Prevalence of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in Siberia
Костюнин А.Е. Молекулярные аспекты патологической активации и диф- ференцировки вальвулярных интерстициальных клеток при развитии кальцинирующего аортального стеноза	66	Kostyunin A.E. Molecular aspects of the pathological activation and differentiation of valvular interstitial cells during the development of calcific aortic stenosis
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>CLINICAL INVESTIGATIONS</b>
Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: клиническая характеристика и качество лечения (по данным национального регистра артериальной гипертензии)	73	Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E. Arterial hypertension in elderly and senile patients: Clinical characteristics and quality of treatment (according to the national register of arterial hypertension)
Павлова О.С., Огурцова С.Э., Ливенцева М.М., Лакотко Т.Г., Коробко И.Ю., Шишко В.И., Мрочек А.Г. Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензин- превращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии	87	Pavlova O.S., Ogurtsova S.E., Liventseva M.M., Lakotko T.H., Korobko I.Y., Shyshko V.I., Mrochek A.G. Association of the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with the development of essential hypertension
Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Звонкова А.В., Журавлева И.И., Дуничева О.В., Яхонтова П.К. Системное воспаление у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп	97	Ostanina Y.O., Yakhontov D.A., Zvonkova A.V., Zhuravleva I.I., Dunicheva O.V., Yakhontova P.K. Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups

**Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Зueva E.B.**  
Особенности артериальной гипертонии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки

**Лопина Е.А., Гришина Н.П., Либис Р.А.**  
Артериальная гипертония как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола

**Богомолова И.И., Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф.**  
Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и ревматоидного артрита

**Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабочкин В.Е., Драгунов В.А., Кичигин А.Г., Никольский А.В., Жамлиханова С.С.**  
Динамика эхокардиографических показателей после циркулярной процедуры циркулярной радиочастотной денервации ствола и устьев легочных артерий (PADN) у пациентов с пороками митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертонией

**Бочаров А.В., Попов Л.В.**  
Влияние типа коронарного стента на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии по поводу острого коронарного синдрома у больных с многососудистым поражением

**Васильев А.С., Шматов Д.В., Столяров М.С., Сорокин А.А., Иванов Д.В., Новиков М.А., Зырянова А.В., Михальчикова Н.А.**  
Опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана CoreValve в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета

**Зарубин В.В., Куражов А.П., Завадовская В.Д., Родионова О.В., Тонких О.С., Клиновитский И.Ю.**  
Современные методы лучевой диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом механической желтухи

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**Карabasheva M.B., Danilov N.M., Sagaydak O.V., Darenский D.I., Lazutkina V.K., Chazova I.E.**  
Легочная гипертония у пациентки с кифосколиотической болезнью сердца

#### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Штрих А.Ю.**  
Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертонией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края

#### К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

**103 Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gapon L.I., Musikhina N.A., Zueva E.V.**  
Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness

**114 Lopina E.A., Grishina N.P., Libis R.A.**  
Arterial hypertension as a trigger for the development of cardiorenal failure in patients of different genders

**122 Bogomolova I.I., Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Ripp T.M., Mordovin V.F.**  
Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis

**129 Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Dragunov A.G., Kichigin V.A., Nikol'sky A.V., Zhamlikhanova S.S.**  
Dynamics of echocardiography parameters after circular PADN procedure in patients with mitral valve defects, atrial fibrillation, and high pulmonary hypertension

**144 Bocharov A.V., Popov L.V.**  
The effect of coronary stent type on the long-term results of coronary artery bypass surgery after stenting clinically related artery in acute coronary syndrome in patients with multivessel coronary artery disease

**153 Vasilev A.S., Shmatov D.V., Stolyarov M.S., Sorokin A.A., Ivanov D.V., Novikov M.A., Zyryanova A.V., Mikhal'chikova N.A.**  
Experience of transcatheter implantation of CoreValve aortic valve bioprostheses in Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov

**161 Zarubin V.V., Kurazhov A.P., Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V., Tonkikh O.S., Klinovitskiy I.Ju.**  
Modern imaging modalities for diseases associated with obstructive jaundice syndrome

#### CLINICAL CASES

**172 Karabasheva M.B., Danilov N.M., Sagaydak O.V., Darenский D.I., Lazutkina V.K., Chazova I.E.**  
Pulmonary hypertension in a patient with kyphoscoliotic heart disease

#### SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**179 Shabalin V.V., Grinshtein Y.I., Ruf R.R., Shtrikh A.Yu.**  
Interrelations between heart rate, hypertension, and the other cardiovascular risk factors in Krasnoyarsk Krai population

#### 186 INFORMATION FOR AUTHORS



### Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Мы очень благодарны авторам за подготовленные публикации для этого номера, он получился объемным и насыщенным. Абсолютно все, к кому мы обратились, приняли наше предложение. Этот номер журнала посвящен самому распространенному сердечно-сосудистому заболеванию человека – артериальной гипертензии (АГ). Проблема АГ не новая, но до сих пор далеко не решенная, наболевшая, которая продолжает тревожить всех, кто занимается вопросами сердечно-сосудистых осложнений и смертности, так как АГ по-прежнему играет здесь ведущую роль. По данным представительных исследований, в 2017 г. зарегистрировано 10,4 млн случаев смерти, имеющих прямую связь с наличием гипертензии. Трудно представить, но в XXI веке АГ может унести всего лишь за один год количество жизней, эквивалентное населению таких мегаполисов, как Москва, с ее 12-миллионным населением, или четырех таких городов, как Париж.

Гипертензия отмечается более чем у миллиарда взрослых во всем мире, при этом распространенность заболевания в нашей стране едва ли не самая высокая. В отечественном эпидемиологическом исследовании ЕРОСНА – АН, представленном менее месяца назад на Европейском конгрессе кардиологов, показано, что распространенность данного заболевания в российской популяции ощутимо растет: с 33,9% в 1998 г. до 38,6% в 2002 г. и до 41,4% в 2017 г., с прогрессирующим ростом в популяции от 30 до 60 лет и пиком в самом работоспособном возрасте от 40 до 50 лет (Ю.В. Бадин и соавт., 2019).

Несмотря на пристальное внимание к гипертензии со средних веков, АГ до сих пор остается до конца не изученной, неизвестны причины ее развития, не раскрыты механизмы иногда стремительного прогрессирования и скорого печального развития осложнений. Полиэтиологичность АГ представляет огромную трудность для ее излечения. Ученые непрерывно ведут поиск причин развития заболевания и путей устранения или минимизации его осложнений. А наши пациенты не только ждут, зачастую требуют найти и устранить у них причину поломки механизма регуляции артериального давления (АД) в организме, который запускает целый каскад изменений, делая заболевание хоть и контролируемым, но все же злокачественным. Длительный, изнуряющий прием препаратов часто вызывает у пациентов непонимание и неудовлетворение от лечения. Мы пытаемся взять под контроль уровень АД, так как крупные мировые исследования показали, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от него и минимален лишь в узком диапазоне целевых значений. К данному моменту времени мы имеем в арсенале солидный опыт применения медикаментозных и инструментальных методов лечения. Но нам до сих пор не удается в 100% случаев контролировать уровень АД даже у пациентов, которые хорошо информированы о заболевании и знают о его грозных осложнениях – остром инфаркте миокарда, инсультах, развитии хронической сердечной, почечной и сосудистой мозговой недостаточности.

Этот выпуск журнала содержит несколько обзоров ведущих и опытных кардиологов, касающихся проблем эпидемиологии, диагностики и лечения гипертензии. Мы пошли на это намеренно, так как для данного заболевания с его многовековой историей познания наступило время осмысления, формирования и поиска совершенно новых подходов, возможно, путем персонификации диагностики и лечения, решения проблем на молекулярном и геномных уровнях с применением совершенно новых, в том числе и интервенционных методов лечения. На страницах журнала Вы, уважаемый читатель, можете познакомиться с оригинальными материалами, посвященными самым актуальным подходам к изучению причин развития и прогрессирования заболевания с точки зрения генетики, роли маркеров воспаления и др., здесь представлены интересные клинические случаи, обсуждаются возможности современных методов лечения на новом этапе их развития.

С надеждой на дальнейшее плодотворное сотрудничество,

Александра О. Конради,  
д-р мед. наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
заведующий научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации



Татьяна М. Рипп,  
д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, член правления Российского кардиологического общества, доцент Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20>  
УДК 616.12-008.313.2: 616.12-008.331.1]-092-07-08



# Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении

М.А. Киргизова<sup>1</sup>, Р.Е. Баталов<sup>1</sup>, Б.А. Татарский<sup>2</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

## Аннотация

Представленный обзор литературы посвящен разбору особенностей патогенеза фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертензией (АГ), оптимальной тактики лечения данной когорты пациентов. В частности, рассмотрены патологические механизмы (гемодинамические, структурные и электрофизиологические) формирования ФП при АГ. В статье освещены проблемы первичной и вторичной профилактики ФП с помощью антигипертензивной терапии, аспекты профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП с АГ.

<b>Ключевые слова:</b>	фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, патогенез, диагностика, лечение.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):13–20. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20</a> .

## Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment

Marina A. Kirgizova<sup>1</sup>, Roman E. Batalov<sup>1</sup>, Boris A. Tatarsky<sup>2</sup>, Sergey V. Popov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

## Abstract

The present literature review is devoted to the analysis of the features of the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and to the optimal treatment tactics in this cohort of patients. In particular, pathological mechanisms (hemodynamic, structural, and electrophysiological) of the development of atrial fibrillation in arterial hypertension are reviewed. The article highlights the problems of primary and secondary prevention of atrial fibrillation using antihypertensive therapy as well as the aspects of the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension.

✉ Киргизова Марина Александровна, e-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru).

<b>Keywords:</b>	atrial fibrillation, hypertension, pathogenesis, diagnosis, treatment.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Kirgizova M.A., Batalov R.E., Tatarsky B.A., Popov S.V. Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):13–20. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20</a> .

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Согласно данным мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», около 40% взрослого населения Российской Федерации имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1].

АГ остается и основной предотвратимой причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире. Так, АГ является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2].

Известно, что ФП является наиболее распространенной аритмией в общей популяции. Распространенность ФП составляет 1–2% [3–5], а ее осложнения (ишемический инсульт, эмболические осложнения, сердечная недостаточность) имеют значимый негативный социально-экономический эффект [5, 6], так как сопряжены с увеличением частоты госпитализаций, риска смерти, с ухудшением качества жизни [5–7].

Зачастую ФП и АГ сосуществуют совместно, так как данные нозологии имеют общие факторы риска и условия, которые увеличивают заболеваемость обеих. По данным крупных клинических исследований (STOP – 2, CAPP, LIFE), установлена ведущая роль АГ в развитии ФП [8–10], при этом АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП и ее осложнений, таких как инсульт и системные тромбоэмболии [1, 6].

В повседневной клинической практике врачи-кардиологи, терапевты часто имеют дело с данной сочетанной патологией, в связи с этим актуальным остается вопрос о ранней диагностике АГ и ФП, определения оптимальной тактики лечения данной когорты пациентов.

Цель настоящего обзора: представление патологических механизмов (гемодинамических, структурных и электрофизиологических) формирования ФП при АГ, подходов к ранней диагностике, выбору оптимальной стратегии лечения АГ при наличии ФП.

## Роль АГ в патогенезе формирования ФП

Механизмы, лежащие в основе формирования ФП, являются многофакторными и сложными. Общеизвестна роль структурных заболеваний сердца в патогенезе

ФП, в том числе АГ. Под структурными заболеваниями сердца понимают различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца [11–14].

Гипертоническая болезнь (ГБ) является важным и достаточно хорошо изученным фактором риска, способствующим возникновению ФП. Доказано, что чем выше АД, тем больше риск развития ФП. Доклиническая АГ может лежать в основе ФП, и более жесткий контроль АД может быть разумным усилием по профилактике аритмии [11].

По данным Фрамингемского исследования, у пациентов с АГ и синусовым ритмом при отсутствии других предрасполагающих факторов риск возникновения ФП возрастает с возрастом и увеличением массы левого желудочка (ЛЖ), а увеличение размера левого предсердия (ЛП) предрасполагает к возникновению постоянной формы ФП. Так, увеличение толщины стенки ЛЖ на 4 мм повышает риск ФП на 28%, а увеличение ЛП на 5 мм – на 39% [14].

Как известно, измененные гемодинамические условия, возникающие при АГ, приводят к активации регуляторных нейрогуморальных систем, которые инициируют процесс ремоделирования сердца [15], который затрагивает не только ЛЖ как основную мишень, но и ЛП [14].

Структурное ремоделирование ЛЖ, развивающееся при отсутствии медикаментозного контроля АГ (гипертрофия ЛЖ, изменение его геометрии, сферичности, развитие дилатации), неизбежно приводит к нарушению систолической и диастолической функций ЛЖ, что сопровождается развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности [16]. Установлено, что гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ являются важными прогностическими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у больных ИБС и АГ [17–19]. Наиболее неблагоприятный тип гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) – концентрический [17], поскольку такая ГЛЖ сопровождается развитием тяжелых типов диастолической дисфункции ЛЖ, объемной перегрузкой ЛП, гипертрофией стенок правого желудочка [20–22].

При АГ структурные изменения ЛЖ сопровождаются функциональными изменениями в ЛП, развивается его перегрузка и дилатация, как следствие, происходит снижение сократительной функции ЛП и нарушение его опорожнения при ГЛЖ [22]. Данный каскад патофизиологических изменений, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию ФП. Таким образом, АГ у ряда пациентов выступает в качестве клинического

триггера, запускающего предсердное структурное ремоделирование, которое лежит в основе электрофизиологических механизмов формирования ФП [23].

Процесс ремоделирования предсердий затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, структурную, что влечет за собой морфологические изменения в предсердиях, а именно пролиферацию и переход фибробластов в миофибробласты, повышенное отложение соединительной ткани и фиброз ЛП [24, 25]. Фиброз ЛП приводит к замещению кардиомиоцитов предсердий соединительной тканью, потере части миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных контактов, накоплению фибриллярного коллагена, который способствует интерстициальному растяжению [23]. Из этого следует, что фиброз является одним из главных процессов структурного и электрического ремоделирования ЛП, который, изменяя состав и функцию предсердной ткани, способствует формированию дилатации ЛП [23]. Таким образом, с одной стороны, в основе возникновения ФП лежит процесс ремоделирования ЛП, а с другой стороны, эта аритмия сама по себе вызывает дилатацию ЛП.

У больных АГ процессы структурно-функциональной перестройки миокарда предсердий взаимосвязаны с электрическим ремоделированием – изменением электрической проводимости и возбудимости [26, 27]. Этот процесс приводит к появлению множественных мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые благоприятствуют развитию и рецидивированию ФП. В ряде исследований установлено, что развитие электрических патологических процессов в миокарде предшествует механическим [27, 28]. Выявлены корреляции электро-механического ремоделирования миокарда с частотой возникновения ФП [28]. Более того, некоторыми исследователями параметры ремоделирования ЛП, определяемые при Speckle-tracking эхокардиографии, такие как «вертикальная асимметрия ЛП» и «сферичность ЛП», отражающие нарушение механических свойств, повышенную жесткость, сниженную диастолическую релаксацию, выделены в качестве предикторов рецидива ФП после абляции [27, 28].

Безусловно, вопрос влияния электромеханического ремоделирования сердца на развитие ФП у больных АГ требует продолжения исследований и обсуждения.

### **ГБ – фактор риска тромбоэмболических осложнений**

Как известно, контролируемая либо неконтролируемая ГБ, наличие АГ в анамнезе оцениваются как 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Абсолютный риск инсульта у пациентов с АГ и ФП составляет около 1,5–3,0% в год [29]. Данные исследования SPORTIF, посвященного изучению эффективности антикоагулянтной терапии прямым ингибитором тромбина, продемонстрировали увеличение частоты инсультов с увеличением систолического артериального давления (САД) у пациентов с ФП. При этом АГ способствует увеличению частоты развития инсульта при САД 140 мм рт. ст. и выше. Контролируемая АГ со средним САД < 140 мм рт. ст. связана с более низким риском

инсульта по сравнению с пациентами при плохо контролируемой АГ [30].

Антикоагулянты следует использовать для снижения риска инсульта у большинства пациентов с ФП, страдающих АГ, включая пациентов с ФП, у которых АГ является единственным дополнительным фактором риска инсульта. АГ не выступает противопоказанием для применения пероральных антикоагулянтов, однако нельзя забывать, что она значительно увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния при использовании пероральных антикоагулянтов, при соответствующей терапии должны быть достигнуты уровни АД < 140/90 мм рт. ст. [31, 32]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, пероральные антикоагулянты следует использовать с осторожностью у пациентов с постоянной неконтролируемой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.), для контроля АД необходимо предпринимать срочные меры [32–34].

### **Особенности ведения пациентов с ГБ и ФП**

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, гипертония предрасполагает к развитию нарушений ритма сердца, чаще всего ФП [32, 35–37], более того, специалисты рекомендуют рассматривать ФП как проявление ГБ [38]. Даже высокий нормальный уровень АД связан с инцидентной ФП [39, 40]. Кроме того, ФП и АГ имеют общие факторы риска для развития обоих заболеваний, такие как курение, сахарный диабет и употребление алкоголя [14].

В настоящее время доказано, что уровни АД влияют на частоту возникновения ФП. По результатам крупного наблюдательного исследования, в которое вошли 34 221 исходно здоровые женщины, было показано, что в течение 12,4 лет заболеваемость ФП была тесно связана с уровнями САД и диастолического АД (ДАД) [40]. Аналогичные результаты были получены в течение 35 лет последующего наблюдения, где было доказано долгосрочное влияние повышенного нормального АД на частоту возникновения ФП в рамках популяционного исследования. В метаанализе исследований по данной тематике (27 141 пациент) частота суправентрикулярных аритмий у больных с ГЛЖ составила 11,1% по сравнению с 1,1% без ГЛЖ [41]. Даже у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию, контроль АД улучшает долгосрочную эффективность операции [42].

У пациентов с ФП специфическое лечение АГ может привести к обратному ремоделированию сердца, уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений и частоту рецидивов ФП [43]. У больных моложе 60 лет без клинических и эхокардиографических признаков ССЗ, то есть у пациентов с «изолированной ФП», следует исключить АГ. Нередко у таких больных при детальном обследовании, включая 24-часовое мониторирование АД, можно диагностировать АГ. Кроме того, у этих больных АГ может маскироваться применением бета-адреноблокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов, используемых в качестве антиаритмических препаратов, одновременно обладающих антигипертензивным



эффектом [44]. Больным из группы риска по впервые возникшей или рецидивирующей ФП или рецидивирующей ФП в качестве антигипертензивных средств целесообразно назначить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II, а также бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), если есть сердечная недостаточность [5].

В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что у пациентов с АГ с ГЛЖ и/или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) снижают частоту возникновения первичной ФП по сравнению с бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов [45], что согласуется с аналогичными эффектами АРА у пациентов с сердечной недостаточностью [46, 47]. Однако АРА не предотвращают рецидив пароксизмальной или персистирующей ФП [48, 49]. Вероятным механизмом положительного эффекта АРА в отношении профилактики ФП является непосредственное действие на миокард, а именно уменьшение массы миокарда ЛЖ, профилактика ремоделирования ЛП. Следовательно, АРА должны рассматриваться как часть стратегии антигипертензивного лечения у пациентов с ГБ с высоким риском ФП (например, ГЛЖ), чтобы предотвратить возникновение ФП. У пациентов с сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторы, АМКР также могут предотвращать развитие ФП [50, 51].

Согласно мнению специалистов Европейского общества кардиологов, больным с тахисистолией на фоне постоянной формы ФП в качестве антигипертензивных средств рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов либо недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил). У пациентов с пониженной систолической функцией ЛЖ следует избегать назначения недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов, так как они могут спровоцировать сердечную недостаточность. Бета-адреноблокаторы часто назначаются данной когорте пациентов, допустима их комбинация с дигоксином для усиления контроля частоты сердечных сокращений [51].

### Особенности контроля АД у пациентов с ФП

Измерение АД при постоянной форме ФП представляет объективную сложность, так как при нерегулярном сердечном ритме происходят существенные вариации «от удара к удару» сердечного выброса и АД в зависимости от интервала между сокращениями ЛЖ [52, 53]. При этом отмечаются значительные «внутриоператор-

ские» и «межоператорские» расхождения в измеренных значениях АД. Не существует общепринятого подхода к определению САД и ДАД аускультативным методом. Приборы для измерения АД сильно различаются по своей способности обеспечить точные измерения у больных с аритмиями. Автоматизированные приборы для измерения АД при ориентации на однократные измерения часто демонстрируют низкую точность при наличии ФП [16, 52]. Измерение АД, в лучшем случае, представляет собой грубую оценку его уровня у пациентов с ФП, особенно при частом ритме сокращения желудочков [16].

*Рекомендации по измерению АД у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий либо при пароксизме*

Необходимо измерять АД несколько раз и ориентироваться на его среднее значение [53].

Скорость снижения давления в манжете должна быть менее чем 2 мм рт. ст. на одно сокращение сердца [54].

Пациентам с нарушениями ритма сердца по типу ФП показано проведение суточного мониторирования АД (СМАД) даже при достижении целевых уровней АД в дневные часы, поскольку в значительном числе случаев у них может наблюдаться ночная АГ, требующая коррекции терапии [55].

*Рекомендации относительно проведения СМАД для данной категории пациентов*

При использовании приборов с одним осциллометрическим методом измерения и при достаточном количестве «успешных» измерений АД целесообразна интерпретация только средних величин АД за день, ночь, сутки.

Анализ эпизодических повышений или снижений АД возможен только с помощью бифункциональных (АД + ЭКГ) приборов с двумя методами измерения АД и фиксацией в памяти прибора первичных информативных сигналов.

Для исключения «потерь» эпизодов гипотензии целесообразно применять опцию «запуска внеочередного измерения АД» при выявлении «тахии- или брадисистолии» [55].

### Заключение

Структурно-функциональные изменения, возникающие в сердце при АГ, являются закономерным итогом его адаптации к новым условиям функционирования и создают субстрат для возникновения и сохранения ФП. Следование рекомендациям в отношении диагностики и лечения представленной сочетанной патологии позволит улучшить качество жизни и прогноз у данной когорты пациентов.

### Литература

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность ФП сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4–12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(2):4–11. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.542.
3. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am. J. Cardiol*. 2003;91(10):9–14. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00227-3.
4. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A. et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-,

- and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
5. Kirchof P., Benussi S., Kotecha D., Atar D., Casadei B., Castella M. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
  6. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревшвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва: Национальный фонд поддержки профилактической медицины «ПРОФМЕДФОРУМ»; 2012:112. www.profmedforum.ru.
  7. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;(2):5–13.
  8. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., Dahlöf B., for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354(9192):1751–1756. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)10327-1.
  9. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611–616. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05012-0.
  10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
  11. Kirchof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
  12. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
  13. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. CRYSTALAF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2478–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.
  14. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
  15. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K., Erikssen G., Kjeldsen S.E., Arnesen H. et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middleagedmen: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198–204. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
  16. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  17. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J., Parise H., Wang T.J., Larson M.G. et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *J. Am. Med. Assoc.* 2007;297(7):709–715. DOI: 10.1001/jama.297.7.709.
  18. Chatterjee S., Bavishi A., Sardar P., Agarwal V., Krishnamoorthy P., Grodzicki T. et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(7):1049–1052. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
  19. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Гусятникова Т.А., Субраков Г.Е. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в ремоделировании миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2007;(5):74–78. DOI: 15829/1560-4071-2007-5-74-78.
  20. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2011;4:13–18. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-4-13-18.
  21. Levy S., Maarek M., Coumel P., Guize L., Lekieffre J., Medvedowsky J.-L. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99(23):3028–3035. DOI: 10.1161/01.cir.99.23.3028.
  22. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Гайдукова Н.И., Шогенов З.С., Туев А.В. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2005;51(1):28–32.
  23. Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;9:71–76. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
  24. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.* 2014;114(9):1453–1468. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
  25. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AF-FIRM Trial. *Int. J. Cardiol.* 2014;170(3):303–308. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
  26. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties from Basic and Clinical Studies. *Circ. Res.* 2018;122(2):352–368. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402.
  27. Varela M., Bisbal F., Zacur E., Berrueto A., Aslanidi O.V., Mont L. et al. Novel computational analysis of left atrial anatomy improves prediction of atrial fibrillation recurrence after ablation. *Front. Physiol.* 2017;8:68. DOI: 10.3389/fphys.2017.00068.
  28. Bisbal F., Alarcon F., Ferrero-de-Loma-Osorio A., Gonzalez-Ferrer J.J., Alonso C., Pachón M. et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF Study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(9):1002–1009. DOI: 10.1093/ehjci/jev060.
  29. Mitrousi K., Lip G., Apostolakis S. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications in thromboprophylaxis in the era of novel oral anticoagulants. *J. Atr. Fibrillation*. 2013;6(1):783. DOI: 10.4022/jafib.783.
  30. Lip G., Frison L., Grind M., SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2007;28(6):752–759. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl504.
  31. Esteve-Pastor M., Rivera-Caravaca J., Lip G. Hypertension and atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risks. *Am. J. Hypertens.* 2017;30(11):1063–1065. DOI:10.1093/ajh/hpx135.
  32. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Boriani G., Manolis A.S., Olsen M.H. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017;3(4):235–250. DOI: 10.1093/ehjcvp/pxv019.
  33. Hung Y., Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C., Lin Y.J., Chang S.L. et al. Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc score of 1 (men) or 2 (women)? *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003839. DOI: 10.1161/JAHA.116.003839.
  34. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(7):635–642. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.046.
  35. Manolis A., Doumas M., Poulimenos L., Kallistratos M., Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J. Hypertens.* 2013;31(11):2109–2117. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283638194.
  36. Laukkanen J.A., Khan H., Kurl S., Willeit P., Karppi J., Ronkainen K. et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e001285. DOI: 10.1161/JAHA.114.001285.
  37. Lip G.Y.H. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension*. 2016;68(3):544–545. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901.
  38. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., Glynn R.J., Buring J.E., Albert C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident

- atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119(16):2146–2152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
39. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestol K., Erikssen G., Kjeldsen S.E., Arnesen H. et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198–204. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
40. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., Glynn R.J., Buring J.E., Albert C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146–2152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
41. Chatterjee S., Bavishi C., Sardar P., Agarwal V., Krishnamoorthy P., Grodzicki T. et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol*. 2014;114(7):1049–1052. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
42. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H., Mehta A.B., Mahajan R., Twomey D. et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;64(21):2222–2231. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
43. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am. J. Cardiol*. 2003;91(10A):9G–14G. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00227-3.
44. Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L., Van Gelder I.C. et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of ‘not-so-lone atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10(6):668–673. DOI: 10.1093/europace/eun124.
45. Goldberger Z.D., Alexander G.C. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern. Med*. 2014;174(1):151–154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10432.
46. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L., Zile M.R., Young J.B., Kitzman D.W. et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
47. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc. Med*. 2016;26:585–595. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
48. Turakhia M.P., Santangeli P., Winkelmayr W.C., Xu X., Ullal A.J., Than C.T. et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;64(7):660–668. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.060.
49. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M. et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur. Heart J*. 2013;34(20):1481–1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
50. Gheorghide M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Butler J., Epstein A.E. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur. Heart J*. 2013;34(20):1489–1497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs120.
51. Ulimoen S.R., Enger S., Pripp A.H., Abdelnoor M., Arnesen H., Gjesdal K., Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2014;35(8):517–524. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs429.
52. Beevers D.G., Lip G.Y.H., O’Brien E. Measurement of blood pressure. Part 4. ABC of Hypertension. Fifth edition. BMJ. Oxford: Blackwell Publishing UK; 2007:1–32.
53. Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. Точность измерения артериального давления при постоянной форме фибрилляции предсердий. *Регулярные выпуски «РМЖ»*. 2013;(12):629–640.
54. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697–716. DOI: 10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6.
55. Kaliujnaya V.S., Kalyuzhny S.I. The assessment of blood pressure in atrial fibrillation. *Computers in Cardiology*. 2005;32:287–290. DOI: 10.1109/CIC.2005.1588093.
9. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611–616. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05012-0.
10. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
12. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
13. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. CRYSTALAF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2014;370:2478–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.
14. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
15. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K., Erikssen G., Kjeldsen S.E., Arnesen H. et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198–204. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
16. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

## References



17. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J., Parise H., Wang T.J., Larson M.G. et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *J. Am. Med. Assoc.* 2007;297(7):709–715. DOI: 10.1001/jama.297.7.709.
18. Chatterjee S., Bavishi C., Sardar P., Agarwal V., Krishnamoorthy P., Grodzicki T. et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(7):1049–1052. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
19. Miller O.N., Skurikhina O.N., Gusyatinikova T.A., Subrakov G.E. ACE inhibitors and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2007;5:74–78 (In Russ.). DOI: 15829/1560-4071-2007-5-74-78.
20. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Electro-mechanical heart remodelling and atrial fibrillation development in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011;4:13–18 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2011-4-13-18.
21. Levy S., Maarek M., Coumel P., Guize L., Lekieffre J., Medvedowsky J.-L. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999;99(23):3028–3035. DOI: 10.1161/01.cir.99.23.3028.
22. Dzhanshvia P.Kh., Poteskhina N.G., Gaidukova N.I., Shogenov Z.S., Tuev A.V. Interrelation of structural-functional and electrophysiological myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2005;1:28–32 (In Russ.).
23. Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Adamyan K.G. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;9:71–76 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
24. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.* 2014;114(9):1453–1468. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
25. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int. J. Cardiol.* 2014;170(3):303–308. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
26. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties from Basic and Clinical Studies. *Circ. Res.* 2018;122(2):352–368. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402.
27. Varela M., Bisbal F., Zacur E., Berruezo A., Aslanidi O.V., Mont L. et al. Novel computational analysis of left atrial anatomy improves prediction of atrial fibrillation recurrence after ablation. *Front. Physiol.* 2017;8:68. DOI: 10.3389/fphys.2017.00068.
28. Bisbal F., Alarcon F., Ferrero-de-Loma-Osorio A., Gonzalez-Ferrer J.J., Alonso C., Pachón M. et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF Study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19(9):1002–1009. DOI: 10.1093/ehjci/jeu060.
29. Mitrousi K., Lip G., Apostolakis S. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications in thromboprophylaxis in the era of novel oral anticoagulants. *J. Atr. Fibrillation.* 2013;6(1):783. DOI: 10.4022/jafib.783.
30. Lip G., Frison L., Grind M., SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2007;28(6):752–759. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl504.
31. Esteve-Pastor M., Rivera-Caravaca J., Lip G. Hypertension and atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risks. *Am. J. Hypertens.* 2017;30(11):1063–1065. DOI: 10.1093/ajh/hpx135.
32. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Boriani G., Manolis A.S., Olsen M.H. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017;3(4):235–250. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx019.
33. Hung Y., Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C., Lin Y.J., Chang S.L. et al. Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc score of 1 (men) or 2 (women)? *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003839. DOI: 10.1161/JAHA.116.003839.
34. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(7):635–642. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.046.
35. Manolis A., Doumas M., Poulimenos L., Kallistratos M., Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J. Hypertens.* 2013;31(11):2109–2117. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283638194.
36. Laukkanen J.A., Khan H., Kurl S., Willeit P., Karppi J., Ronkainen K. et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e001285. DOI: 10.1161/JAHA.114.001285.
37. Lip G.Y.H. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension.* 2016;68(3):544–545. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901.
38. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., Glynn R.J., Buring J.E., Albert C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009;119(16):2146–2152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
39. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestol K., Erikssen G., Kjeldsen S.E., Arnesen H. et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012;59(2):198–204. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
40. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., Glynn R.J., Buring J.E., Albert C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009;119:2146–2152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042.
41. Chatterjee S., Bavishi C., Sardar P., Agarwal V., Krishnamoorthy P., Grodzicki T. et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(7):1049–1052. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
42. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H., Mehta A.B., Mahajan R., Twomey D. et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(21):2222–2231. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
43. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 2003;91(10A):9G–14G. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00227-3.
44. Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L., Van Gelder I.C. et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of ‘not-so-lone atrial fibrillation. *Eur. PACE.* 2008;10(6):668–673. DOI: 10.1093/europace/eun124.
45. Goldberger Z.D., Alexander G.C. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(1):151–154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10432.
46. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L., Zile M.R., Young J.B., Kitzman D.W. et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114(5):397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
47. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016;26:585–595. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
48. Turakhia M.P., Santangeli P., Winkelmayer W.C., Xu X., Ullal A.J., Than C.T. et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(7):660–668. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.060.
49. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M. et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur. Heart J.* 2013;34(20):1481–1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
50. Gheorghide M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Butler J., Epstein A.E. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur. Heart J.* 2013;34(20):1489–1497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs120.
51. Ulimoen S.R., Enger S., Pripp A.H., Abdelnoor M., Arnesen H., Gjesdal K., Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2014;35(8):517–524. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs429.
52. Beevers D.G., Lip G.Y.H., O’Brien E. Measurement of blood pressure. Part 4. ABC of Hypertension. Fifth edition. BMJ. Oxford: Blackwell Publishing UK; 2007:1–32.
53. Gorieva Sh.B., Rogoza A.N. Accuracy of blood pressure measure-



ment with a constant form of atrial fibrillation. *Regular Issues "RMJ"*. 2013;(12):629–640 (In Russ.).

54. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Profession-

al and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697–716. DOI: 10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6.

55. Kaliujnaya V.S., Kalyuzhny S.I. The assessment of blood pressure in atrial fibrillation. *Computers in Cardiology*. 2005;32:287–290. DOI: 10.1109/CIC.2005.1588093.

### Информация о вкладе авторов

Киргизова М.А. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Баталов Р.Е. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Татарский Б.А. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Попов С.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

### Сведения об авторах

**Киргизова Марина Александровна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7264-9904.

E-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru).

**Баталов Роман Ефимович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: [romancer@cardio-tomsk.ru](mailto:romancer@cardio-tomsk.ru).

**Татарский Борис Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Клиническая аритмология», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: [btat@mail.ru](mailto:btat@mail.ru).

**Попов Сергей Валентинович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: [psv@cardio-tomsk.ru](mailto:psv@cardio-tomsk.ru)

**Киргизова Марина Александровна**, e-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru).

### Information on author contributions

Kirgizova M.A. – development of the concept and design, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

Batalov R.E. – development of the concept and design, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

Tatarsky B.A. – development of the concept and design, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

Popov S.V. – development of the concept and design, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

### Information about the authors

**Marina A. Kirgizova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7264-9904.

E-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru).

**Roman E. Batalov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: [romancer@cardio-tomsk.ru](mailto:romancer@cardio-tomsk.ru).

**Boris A. Tatarsky**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Research Laboratory for Clinical Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: [btat@mail.ru](mailto:btat@mail.ru).

**Sergey V. Popov**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: [psv@cardio-tomsk.ru](mailto:psv@cardio-tomsk.ru).

**Marina A. Kirgizova**, e-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru).

Поступила 27.08.2019  
Received August 27, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32>  
УДК 616.136.7-089-072.1



## Ренальная денервация в 2019 году

С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

### Аннотация

В XXI веке артериальная гипертония (АГ) остается главной угрозой здоровью взрослого населения земного шара, несмотря на феноменальный прогресс в развитии антигипертензивной фармакотерапии. Сегодня в условиях доступности более 60 оригинальных препаратов для снижения артериального давления (АД), относящихся к 10 фармакологическим классам, эффективный контроль АГ достигается не более чем в половине случаев. Причиной являются фундаментальные ограничения фармакотерапии, главные из которых – развитие фармакологической/фармакокинетической толерантности («привыкания») к действию препаратов, а также невозможность полностью соблюдать режимы приема препаратов вследствие объективной истощаемости психофизиологической функции самоконтроля. Ренальная денервация (РДН) – новое немедикаментозное лечение АГ, представляющее собой мини-электрохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, когда с помощью катетерной аблации создается постоянный блок проведения нервных импульсов по почечным нервам, что в соответствии с функцией адренорецепторов в почках увеличивает фильтрацию, уменьшает канальцевую реабсорбцию воды и снижает клубочковую секрецию ренина. После формальной неудачи данного метода в исследовании Symplicity HTN-3 с использованием одноэлектродной катетерной системы первого поколения, РДН была практически изобретена заново. В первую очередь, был радикально изменен дизайн, новые устройства стали мультиэлектродными, с трехмерным пространственным расположением электродов, гарантирующим полностью круговое воздействие и плотный контакт электродов со стенкой артерии. Другим важным усовершенствованием стала анатомическая оптимизация процедуры вмешательства с перераспределением воздействий в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. В данной статье представлен анализ текущего развития данной медицинской технологии, определены перспективы ее дальнейшего использования.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертония, симпатическая нервная система, эндоваскулярные вмешательства, радиочастотная аблация.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):21–32. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32</a> .

## Renal denervation in 2019

Stanislav E. Pekarskiy, Viktor F. Mordovin, Tatiana M. Ripp, Alla Yu. Falkovskaya

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### Abstract

In the 21<sup>st</sup> century, hypertension remains a major health threat to the adult population worldwide, despite the phenomenal progress in the development of antihypertensive pharmacotherapy. Currently, the rate of pharmacological control of hypertension barely exceeds 50%. Indeed, pharmacotherapy is fundamentally limited by pharmacological/pharmacokinetic tolerance (adaptation) to the drugs as well as by non-compliance of patients with treatment regimens due to depletion of their psychophysiological function of self-control. Renal denervation (RDN) is a new non-drug treatment of hypertension. Renal denervation

✉ Пекарский Станислав Евгеньевич, e-mail: [pekarski@cardio-tomsk.ru](mailto:pekarski@cardio-tomsk.ru).

consists of a mini-electrosurgery on the renal sympathetic system where a catheter ablation is used to create a permanent block of conduction through the renal nerves. This procedure, in accordance with the function of the renal adrenergic receptors, increases glomerular filtration, reduces tubular water reabsorption, and inhibits glomerular secretion of renin. After the over-disputed failure of the early version of RDN using the first-generation single-electrode catheter system in the SYMPPLICITY HTN-3 study, therapy was virtually reinvented with a new three-dimensional multi-electrode design and an anatomically optimized procedure. The new device design ensures deployment of the electrodes in a pre-defined fully circumferential pattern. Moreover, this design provides a radial contact that presses the electrodes against the arterial wall thereby maximizing the efficiency of radiofrequency (RF) tissue heating. Another major improvement of RDN therapy is the anatomical optimization of the procedure by extending the treatment into the segmental branches of the renal artery where the renal nerves concentrate the most around renal vessels. This article presents an analysis of the current state-of-the-development and future perspectives of RDN therapy.

**Keywords:** hypertension, sympathetic nervous system, endovascular therapy, radiofrequency ablation.  
**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.  
**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.  
**For citation:** Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):21–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32>.

В XXI веке артериальная гипертония (АГ) остается ведущей причиной преждевременной смерти и потери трудоспособности взрослого населения в мире [1], несмотря на феноменальный прогресс в развитии фармакологических способов снижения артериального давления (АД). В период, включающий вторую половину XX и первую декаду XXI веков, были разработаны и внедрены в клиническую практику более 60 оригинальных антигипертензивных препаратов, относящихся к 10 фармакологическим классам и использующих все известные патогенетические механизмы антигипертензивного действия. Однако АГ не собирается сдаваться. Число лиц с повышенным АД продолжает расти во всем мире [2], а частота эффективного лечения АГ даже в экономически развитых странах остается на уровне приблизительно 50%, что указывает на огромную неудовлетворенную потребность в лечении данного заболевания [3]. Причины хорошо известны это фундаментальные ограничения фармакотерапии в целом, главными из которых являются развитие толерантности («привыкания») к препаратам и неспособность пациентов полностью следовать режимам приема лекарственных средств.

Повторяющееся взаимодействие лекарственного препарата с соответствующими мишенями в организме человека, будь то клеточные рецепторы или ферменты, катализирующие биохимические реакции, неизбежно вызывает адаптационный ответ, направленный на нейтрализацию эффектов внешнего воздействия. Механизмы такого ответа могут быть различными. Для конкурентных агонистов/антагонистов клеточных рецепторов – это изменение чувствительности и/или концентрации соответствующих рецепторов-мишеней, так, при лечении бета-блокаторами повышается концентрация и чувствительность бета-адренорецепторов к адреналину и норадреналину [4]. Для антиферментных препаратов – переключение таргетируемых биохимических реакций на альтернативные пути, например, при лечении ИАПФ генерация ангиотензина II может осуществляться с помощью химазы (сериновой протеазы), нечувствительной к данным препаратам [5].

In the 21<sup>st</sup> century, hypertension remains the leading cause of premature death and disability of the adult population worldwide [1] despite the phenomenal progress in the antihypertensive pharmacology. In fact, during the second half of the 20<sup>th</sup> and the first decade of the 21<sup>st</sup> century, over 60 original antihypertensive drugs from 10 pharmacological classes employing all known mechanisms of the antihypertensive action had been developed and introduced into clinical practice. However, hypertension is not going to give up. The number of people with elevated blood pressure (BP) continues to grow worldwide [2] whereas the rate of hypertension control in population barely exceeds 50% even in the economically developed countries indicating a huge unmet need in the antihypertensive treatment [3]. The causes of this problem consist in the well-known fundamental limitations of pharmacotherapy including the development of pharmacodynamic/pharmacokinetic tolerance to the drugs and inability of the patients to fully comply with the treatment regimen.

Repeated interactions of a drug with its binding sites inevitably trigger the adaptation response aimed at neutralization of the external influence. The mechanisms of such response may differ. For the concurrent agonists/antagonists of the cellular receptors, it may be reciprocal changes in the sensitivity and/or density of the receptors, e.g. a beta-blocker administration is responded by the increase in the concentration and the sensitivity of the beta-adrenergic receptors to adrenalin and noradrenalin [4]. In case of enzyme inhibitors, the targeted biochemical syntheses may switch to the alternative pathways. For instance, in response to treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, the angiotensin II may be alternatively generated by chymase (serine protease), which is insensitive to these agents [5].

Parallel to the development of the above described pharmacodynamic tolerance, the presence of an exoge-

Параллельно развитию фармакодинамической толерантности присутствие постороннего химического вещества в плазме вызывает индукцию специфических ферментов, ускоряющих биodeградацию и выделение этого вещества из организма, данный вид адаптации получил название «фармакокинетическая толерантность». Например, индукция цитохромов семейства P-450 ускоряет биodeградацию бета-блокаторов, антагонистов кальция, торасемида и индапамида [6]. Недавний систематизированный анализ популяционных и больших клинических исследований показал, что примерно 10% пациентов с АГ являются резистентными к лекарственному лечению, и распространенность этой лекарственно-устойчивой гипертонии с течением времени только растет [7]. При этом намного большее значение может иметь частичная толерантность к препаратам, когда эффект лечения присутствует, но он значительно ослаблен. Систематический анализ 354 рандомизированных клинических исследований антигипертензивных препаратов, включающий 39 879 участников в группах активного лечения, показывает, что снижение АД при монотерапии препаратами из разных классов является примерно одинаковым и в среднем составляет всего лишь 9,1 мм рт. ст. систолического и 5,5 мм рт. ст. диастолического давления, что, несомненно, свидетельствует о чрезвычайно высокой распространенности частичной толерантности к антигипертензивной фармакотерапии [8]. По своей сути, адаптация к экзогенному влиянию – неотъемлемое свойство всех живых организмов, и, соответственно, толерантность к антигипертензивным препаратам развивается во всех случаях, но варьирует от частичного ослабления эффекта до полной лекарственной устойчивости.

Не менее серьезной проблемой фармакотерапии является несоблюдение режимов приема лекарственных препаратов. Только 50–66% пациентов, которым была назначена антигипертензивная фармакотерапия, продолжают принимать ее в течение года [9]. С позиций психофизиологии фармакотерапия в виде самоконтролируемого приема препаратов – это цель-ориентированное поведение, обеспечиваемое исполнительной функцией сознания. По своей природе сознательный контроль поведения или самоконтроль является ингибирующим, т. е. представляет собой когнитивный процесс активного подавления естественного или привычного поведения в пользу реализации цель-ориентированного поведения. Данный процесс связан с активностью префронтальной и передней медиальной коры головного мозга, требует затрат энергии и является истощаемым ресурсом пропорционально интенсивности использования [10]. Истощение функции самоконтроля означает полную или частичную невозможность цель-ориентированного поведения, в данном контексте – приема препаратов в соответствии с инструкцией, например из-за невозможности сохранения информации о задаче в рабочей памяти сознания [11]. Таким образом, невозможность полностью выполнять инструкции по приему препаратов – это объективный феномен истощения психофизиологической функции. Очевидно, что истощение данной функции рано или поздно

nous substance in the plasma triggers induction of specific enzymes facilitating biodegradation and elimination of the drug from the body. This type of adaptation is termed pharmacokinetic tolerance. For example, induction of P-450 cytochrome family enzymes accelerates biodegradation of the beta-blockers, calcium antagonists, torasemide, and indapamide [6]. Recent systematic analysis of the population-based and large clinical studies showed that approximately 10% of patients with hypertension are apparently resistant to the drug treatment and the prevalence of the drug resistant hypertension is increasing over time [7]. However, much greater impact may have partial tolerance when the treatment effect is present, but significantly attenuated. The systematic analysis of 354 randomized studies of antihypertensive drugs involving 38,879 participants in the groups of active treatment showed that blood pressure-lowering effect of monotherapy is remarkably small for all categories of antihypertensive drugs with the mean value across five major classes of only 9.1 mm Hg for systolic and 5.5 mm Hg for diastolic BP, which, undoubtedly, suggests the high prevalence of partial tolerance to the antihypertensive pharmacotherapy [8]. In essence, an adaptation to the exogenous influences is an inherent property of all living organisms and, thereby, tolerance to antihypertensive drugs naturally develops in all cases, but it varies from a partial attenuation of the effect to a complete drug resistance.

The second problem is not at all easier. Only 50 to 60% of hypertensive patients follow prescribed drug regimen for a year [9]. From the standpoint of psychophysiology, the pharmacotherapy in the form of a self-controlled drug intake is a goal-oriented behavior resulting from executive functions of the human brain collectively referred to as cognitive control. By essence, cognitive control of a behavior is inhibitory i.e. it is a process of active inhibition of the natural or routine behavior in favor of the goal-oriented behavior. This process is associated with the activity of the prefrontal and anteromedial cortex and is a limited resource, which may be exhausted with the intensive use [10]. Depletion of the self-control function means complete or partial inability of the goal-oriented behavior, in this context, inability to follow the prescribed drug regimen, for example, because the information about the task is no longer stored in working memory [11]. Therefore, non-compliance is an objective phenomenon of use-dependent depletion of psychophysiological function. Obviously, the depletion of cognitive control occurs in all cases of self-administration of antihypertensive drugs, but, similarly to the above described phenomenon of drug tolerance, varies to a great extent from the short-term drug holidays and/or partially incomplete drug intake to complete treatment abandonment. The use of cognitive control is minimal when the therapy is short-term, each drug intake brings notable symptoms relief, and regular drug treatment is associated with progressive improve-



возникает во всех случаях, но, как и предыдущие явления, может варьировать в широких пределах от краткосрочных «лекарственных каникул» и/или частичного приема лекарств до полного отказа от лечения. Использование функции самоконтроля минимально, когда медикаментозная терапия является краткосрочной, каждый прием препарата приводит к ощутимому облегчению симптомов, а регулярное лечение связано с постепенным улучшением состояния. Напротив, длительная продолжительность лечения, бессимптомный характер заболевания, сложные режимы приема лекарств, побочные эффекты значительно увеличивают интенсивность использования функции самоконтроля. Антигипертензивная фармакотерапия – пожизненный самоконтролируемый прием нескольких препаратов в разных дозах и с разной частотой, обычно не связанный с заметным улучшением состояния пациента или облегчением симптомов заболевания, поэтому использование самоконтроля в этом случае является максимально интенсивным, что неизбежно приводит к его частым истощениям. Было показано, что даже в строго контролируемых клинических испытаниях антигипертензивных препаратов в среднем 30% пациентов хронически не соблюдают предписанные режимы их приема [12], и это несмотря на использование в таких исследованиях мультимодальных стратегий по улучшению приверженности к лечению, включающих активное общение пациента с врачом, предоставление информационных материалов, использование различных методов напоминания о необходимости приема препаратов, консультирование в режиме 24/7, бесплатную выдачу лекарств, подсчет количества использованных таблеток и т. д.

Фундаментальный характер вышеописанных проблем состоит в том, что, по своей сути, это проявления гомеостаза, главного и универсального свойства всех живых организмов, заключающегося в активном поддержании стабильности своего состояния, противодействуя внешним воздействиям, в данном случае фармакологическим. В этом смысле развитие фармакодинамической, фармакокинетической толерантности к препаратам, психологическое сопротивление неестественной форме поведения, какую представляет собой длительный прием медикаментов, истощение психофизиологических функций, обеспечивающих такое поведение, являются специфическими защитными механизмами, которые не могут быть полностью преодолены без серьезных последствий для организма и сознания человека. Таким образом, возможности фармакологического лечения АГ фундаментально ограничены и сегодня практически полностью исчерпаны настолько, что дальнейший прогресс в контроле АД может быть достигнут только с помощью новых немедикаментозных методов лечения.

Потенциально многообещающим направлением в данном отношении является чрескожная ренальная денервация (РДН) – мини-электрохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, когда с помощью катетерной абляции создается постоянный блок проведения нервных импульсов по почечным нервам. Прекращение стимуляции эфферентных  $\alpha_{1a}$ -,  $\alpha_{1b}$ - и  $\beta$ -а-

ment in the condition. On the contrary, long treatment duration, asymptomatic course of the disease, complicated drug regimens, and side effects significantly increase the use of cognitive control for the drug treatment. Antihypertensive pharmacotherapy is a lifelong self-administration of multiple drugs in different doses and with different frequency that typically is not associated with noticeable improvement in patient' condition or symptoms. Therefore, the use of cognitive control is maximal in this case, which inevitably leads to its frequent exhaustion. It has been shown that even in strictly controlled clinical trials, on average, 30% of the subjects are persistently non-compliant with the treatment regimens [12] despite the use of the multimodal strategies to improve treatment adherence including intensive patient–physician communication, information materials, reminder systems, 24/7 consulting, free drug dispensing, tablet counts etc.

By nature, the above-described phenomena represent homeostatic responses. Homeostasis is the fundamental feature of all living organisms, which may be characterized as a natural resistance to changes in the condition or active maintaining of the steady state including protection against the external influences. That is, the development of the pharmacodynamics/pharmacokinetic tolerances to the drugs and the psychological resistance to such unnatural form of behavior as long-term drug intake are the specific defense mechanisms, which cannot be overcome without serious consequences for the stability of the human organism. Thus, the pharmacological treatment of hypertension is fundamentally limited whereas the potential of its further development is almost completely exhausted. No doubts the further progress in BP control will totally rely upon the new non-pharmacological treatments.

The potentially promising approach in this regard is percutaneous renal denervation (RND), which, in essence, is mini-electro-surgical intervention on the renal sympathetic nervous system, when catheter ablation is used to create a permanent block of conduction of both efferent and afferent nerve impulses through the renal nerves. Termination of the efferent stimulation of the  $\alpha_{1a}$ -,  $\alpha_{1b}$ -, and  $\beta$ -adrenergic receptors in the kidneys, in accordance with their function, increases renal blood flow and glomerular filtration, decreases the tubular reabsorption of  $\text{Na}^+$  and water, decreases the juxtaglomerular secretion of renin. A blockade of the afferent stimuli decreases the central sympathetic tone. The strong physiological rationale and remarkable successes of the catheter-based interventions in other fields of medicine gave rise to the expectations of high antihypertensive efficacy of RDN. Indeed, the first uncontrolled and relatively small Symplicity HTN-1 [13] and Symplicity HTN-2 [14] trials met these expectations and demonstrated the safe and powerful BP decrease after RND, on average, by 30/15 mm Hg. However, the first rigorously designed randomized sham-controlled trial of

дренорецепторов в почках в соответствии с их функцией увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, уменьшает канальцевую реабсорбцию Na и воды, снижает юктагломерулярную секрецию ренина. Блокада проведения афферентных стимулов снижает центральный симпатический тонус. Прямое физиологическое обоснование и существенный успех эндоваскулярных технологий в других областях медицины породили ожидания высокой гипотензивной эффективности РДН. Первые относительно небольшие исследования Symplicity HTN-1 [13], Symplicity HTN-2 [14] подтвердили данные ожидания, продемонстрировав возможность безопасного снижения АД с помощью РДН в среднем на 30/15 мм рт. ст. Однако последовавшее за ними крупное строго контролируемое испытание Symplicity HTN-3 [15] поставило эффективность РДН под вопрос, впрочем, довольно неожиданным способом: не из-за отсутствия снижения АД после вмешательства, а благодаря неожиданно большому снижению АД в контрольной группе, так, что различия между группами оказались незначительными, что было формально интерпретировано как недоказанная эффективность. Однако детальный анализ результатов этого исследования заставляет усомниться в правильности данного вывода. Как офисное, так и амбулаторное систолическое АД продемонстрировали статистически значимое снижение после РДН:  $14,13 \pm 23,93$  и  $6,75 \pm 15,11$  мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,001$  в обоих случаях. Только благодаря тому, что снижение АД в контрольной группе оказалось сопоставимым:  $11,74 \pm 25$  и  $4,79 \pm 17,25$  мм рт. ст., разница между группами оказалась незначимой (2,39 и 1,96 мм рт. ст. соответственно). Анализ данных в подгруппах [16] показал, что у афроамериканцев, участвовавших в этом исследовании, был более выраженный ответ АД в контрольной группе, чем после РДН: 17,8 мм рт. ст. против 15,5 мм рт. ст. соответственно (офисное систолическое АД). Это различие становится намного больше, если в сравнении участвуют только афроамериканцы, у которых в лечении присутствовали вазодилататоры: 21,9 против 12,3 мм рт. ст. Наконец, согласно данным исследования, вазодилататоры заметно чаще использовались в контрольной группе, чем в группе РДН. В сумме данные факты позволяют обоснованно предположить, что более частое лечение афроамериканцев вазодилататорами в контрольной группе в сочетании с более выраженной гипотензивной эффективностью вазодилататоров у данной категории пациентов и стало основной причиной неожиданно сильного снижения АД в контрольной группе и, как следствие, отсутствия статистически значимой разницы между группами. Данное предположение полностью подтверждается при исключении афроамериканцев из анализа. В этом случае снижение АД в группе РДН, как и предполагалось, оказывается значимо (почти в 2 раза) больше, чем в группе контроля: 15,2 против 8,6 мм рт. ст. (разница между группами 6,6 мм рт. ст.; [95% ДИ 11,8; 1,4],  $p < 0,01$ ).

Однако различия в фармакотерапии между группами не могут объяснить довольно умеренную абсолютную величину эффекта снижения АД в группе РДН. Одной из причин, по данным исследования, могло быть технически

РДН, Symplicity HTN-3 study [15], challenged the efficacy of the intervention though in a quite unexpected way, not because there were no significant BP reduction in the RDN arm, but because there was unexpectedly high and significant BP reduction in the control arm so that the difference between the arms was insignificant, which was formally interpreted as that the efficacy endpoint was not met, and, thereby, the BP lowering effect of RDN was not demonstrated. However, the detailed post-hoc analysis of the study data raises serious doubts in the validity of this conclusion. In fact, both office and ambulatory systolic BP decreased significantly in the RDN arm:  $14.13 \pm 23.93$  and  $6.75 \pm 15.11$  mm Hg, respectively ( $p < 0.001$  in both cases). The negative result of the trial is completely driven by the comparable BP decrease in the control group ( $11.74 \pm 25$  and  $4.79 \pm 17.25$  mm Hg), which is solely responsible for the insufficient difference between the study arms: 2.39 and 1.96 mm Hg, respectively. The analysis of the data in subgroups [16] have shown that the African Americans participating in the study had more pronounced BP response in the control group than that after RDN: 17.8 mm Hg versus 15.5 mm Hg, respectively (office systolic BP). This difference becomes much higher when the comparison involves only those African Americans whose treatment included vasodilators: 21.9 versus 12.3 mm Hg. Finally, according to the study data, the vasodilators were used more frequently in the control group than in the RDN group. Taken together, these facts allow to reasonably suggest that the more frequent treatment of the African Americans with the vasodilators in the control group, and the more pronounced blood pressure lowering effect to the vasodilators in this category of patients (compared to other study participants) were, in essence, the true reason for the unusually strong BP reduction in the control group and insignificant difference between the groups. This suggestion is confirmed by the fact that after exclusion of the African Americans from the analysis, the BP decrease in the RDN group in full accordance with the expectations is significantly higher (almost two-fold) than in the control group: 15.2 versus 8.6 mm Hg; with the significant difference between the groups of 6.6 [95% CI 11.8;1.4] mm Hg ( $p < 0.01$ ).

However, the variations in pharmacotherapy cannot explain a quite moderate BP reduction in the RDN group. According to the study data, the likely reason is the technically incomplete procedure in the majority of cases. In particular, fully circumferential treatment of renal arteries on both sides was performed only in  $\approx 6\%$  of patients, whereas, in the rest of the patients, the treatment was circumferentially incomplete on one or even two sides. It has been found that the extent of BP reduction strongly depends on the circumferential completeness of the treatment. In patients with fully circumferential treatment on both sides, the decrease of 24-hour systolic BP was 10.3 [95% CI 21.1;0.4]

неполное выполнение процедуры в значительном количестве случаев. В частности, полностью круговое воздействие с обеих сторон было выполнено только примерно у 6% пациентов, в то время как у остальных воздействие было неполным с одной или даже двух сторон. Было обнаружено, что эффект снижения АД существенно зависит от полноты кругового воздействия. Так, у пациентов с полностью круговым воздействием с обеих сторон снижение 24-часового систолического АД было 10,3 мм рт. ст. [95% ДИ 21,1; 0,4], а у пациентов, у которых кругового воздействия не удалось достичь ни с одной стороны, только 6,3 мм рт. ст. [95% ДИ 8,2; 4,3].

Отрицательный результат исследования Symplicity HTN-3 стимулировал активный поиск стратегий повышения эффективности РДН, из которых сегодня успешными оказались две: разработка трехмерного дизайна устройств, гарантирующего полностью круговое воздействие в артерии, и анатомическая оптимизация вмешательства. Первый подход был реализован компаниями-производителями систем РДН. Частая невозможность осуществить полностью круговое воздействие в артерии, выявленная в исследовании Symplicity HTN-3, была обусловлена ограничениями дизайна ранней версии устройства Symplicity Flex. Катетеры первого поколения с единственным электродом на отклоняемой концевой части обеспечивали высокую гибкость манипуляций и выбора позиции в артериях, однако достижение хорошего контакта со стенкой было затруднительным из-за довольно мягкой конечной части катетера, особенно в передней/задней позиции, когда контакт электрода со стенкой не виден из обычных ангиографических проекций (AP, RAO 20). Разработчиками устройств был предложен ряд конструктивных решений, эффективно гарантирующих полностью круговое воздействие за счет фиксированного равномерного расположения электродов, например, самоустанавливающийся спиральный катетер с четырьмя электродами (Symplicity Spyral), расправляемая проволочная корзинка также с четырьмя электродами (EnligHTN), баллоны с равномерным расположением электродов на поверхности (Vessix Reduce).

Вторая стратегия была разработана в НИИ кардиологии (Томск). На основе анализа доступных данных по анатомии почечного сплетения мы предположили, что вмешательство, выполняемое в виде 46 эндоваскулярных абляций, равномерно распределенных в стволе почечной артерии, не является анатомически адекватным. Такой характер вмешательства предполагает, что все почечные нервы строго следуют вдоль артерии на всем протяжении от аорты до ворот почки. В действительности, хирургические исследования демонстрируют, что почечные нервы, берущие начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости, направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким основанием у аорты и вершиной, сходящееся к воротам почки. Такое нервное сплетение малодоступно для эндоваскулярного воздействия в проксимальной и средней трети почечной артерии, где почечные нервы идут на значительном расстоянии от артерии. Наиболь-

mm Hg, but only 6.3 [95% CI 8.2;4.3] mm Hg in patients in whom circumferential treatment was not achieved on both sides.

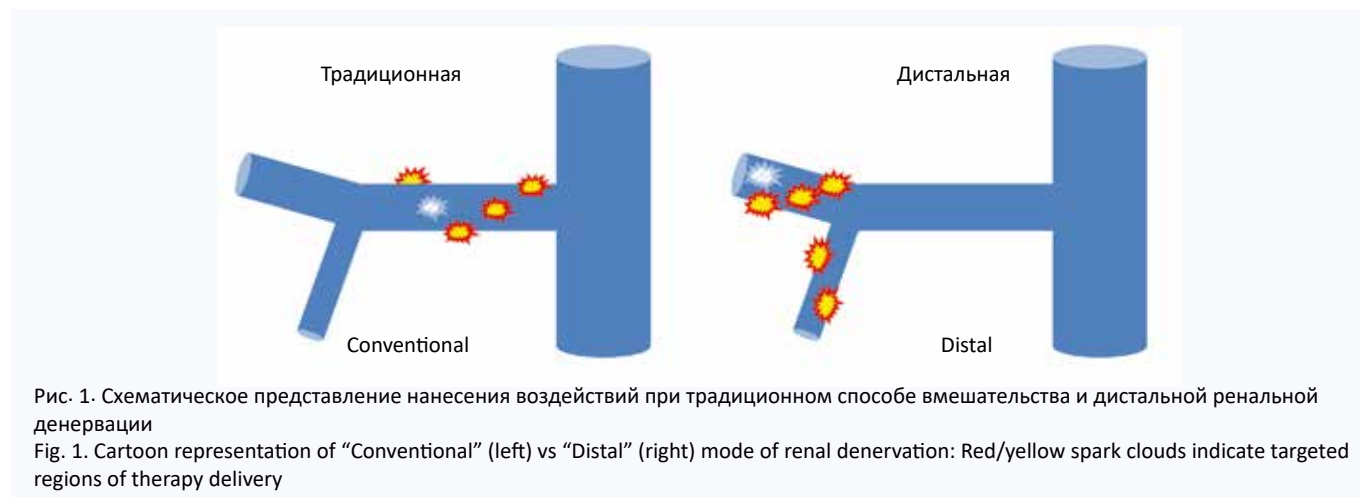
The negative result of the Symplicity HTN-3 trial has stimulated active search for the strategies to improve the RDN efficacy, among which the two strategies have proven successful: 1) the three-dimensional design of the devices ensuring a complete circumferential treatment of the vessel and 2) anatomical optimization of the intervention. The first approach was developed by manufacturers of the RDN systems. In fact, the main reason why the circumferential treatment of the renal artery was not achieved in the Symplicity HTN-3 trial was the one-dimensional design of the first-generation Simplicity Flex catheter. These catheters with a single electrode on the deflectable tip ensured high flexibility of the manipulations and choice of the electrode positions within the arteries, but achieving a good contact with the arterial wall was quite challenging because of a rather soft tip of the catheter, especially with the anterior/posterior aspects of the artery when the contact of the electrode was invisible in the usual angiographic projections (AP, RAO 20). To address this problem, a number of the designs have been developed, which ensure deployment of the electrodes in the pre-defined three-dimensional patterns effectively guaranteeing the complete circumferential treatment, and, also, providing contact force for the electrodes, for example: self-expanding spiral catheter with four electrodes (Symplicity Spyral), expandable basket also with four electrodes (EnligHTN), and the inflatable balloon with the electrodes evenly spaced on the surface (Vessix Reduce).

The second strategy was pioneered by the researchers at the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Tomsk Research Institute of Cardiology prior to 2016). Based on the analysis of available data on the anatomy of the renal plexus, we proposed that RDN procedure in the form of four to six endovascular ablations equally distributed within the main trunk of the renal artery is not anatomically adequate. Specifically, the technique assumes that all renal nerves strictly follow the course of the renal artery along the entire length from the aorta to the renal hilum. In reality, the surgical studies consistently demonstrate that the renal nerves taking roots from several separate sources in the upper abdomen go straight to the kidney forming a triangular plexus with a wide base towards the aorta and the apex converging to the renal hilum. Such plexus is inaccessible for the endovascular treatment in the proximal and middle portions of the renal artery where the renal nerves proceed at a significant distance from the artery. The maximal efficacy of the endovascular treatment may be achieved in the segmental branches of the renal artery where the nerves are maximally concentrated around the renal vessels. Therefore, the major cause of the low efficacy of the early-version



шую эффективность эндоваскулярное воздействие будет иметь в сегментарных ветвях почечной артерии, где нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. Таким образом, основной причиной малой эффективности ранней версии РДН в стволе почечной артерии, по нашему мнению, была анатомическая неадекватность такого подхода. Для проверки данной гипотезы мы разработали дистальный метод РДН в сегментарных ветвях почечной артерии (рис. 1) и сравнили его с традиционной формой вмешательства в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании.

RDN in the trunk of the renal artery, in our opinion, was the anatomical inadequacy of the approach. To verify this hypothesis, we developed the distal method of RDN in the segmental branches of the renal artery (Figure 1) and compared it with the conventional procedure in the double-blind randomized controlled study. The study population included patients meeting criteria of true drug-resistant hypertension. The exclusion criteria were secondary hypertension, mean 24-hour ambulatory systolic BP < 135 mm Hg, estimated glomerular filtration rate



Популяция исследования включала пациентов, отвечающих критериям истинной резистентной артериальной гипертензии. Критериями исключения были вторичная гипертония, среднее суточное (24 ч) систолическое АД < 135 мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации рСКФ < 30 мл/мин/м<sup>2</sup>, распространенное заболевание почечных артерий и тяжелая сопутствующая патология, значительно увеличивающая риск вмешательства (по мнению исследователя).

Все пациенты, соответствующие критериям исследования, рандомизировались в соотношении 1 : 1 в группу дистальной или обычной РДН непосредственно в рентгеноперационной, и тип вмешательства оставался неизвестным для пациентов, исследователей и других специалистов, оценивавших результаты лечения, на всем протяжении исследования. РДН проводилась с использованием абляционного катетера Symplicity Flex и генератора радиочастотной энергии Symplicity G2™. Бедренный эндоваскулярный доступ, диагностическая ангиография и катетеризация почечной артерии выполнялись обычным способом. Традиционная денервация осуществлялась в стволе почечной артерии в соответствии с рекомендациями компании-производителя. В группе дистальной терапии после катетеризации ствола почечной артерии абляционный катетер последовательно продвигался в сегментарные ветви артерии, где выполнялось 24 точечных воздействия в зависимости от диаметра сосуда. Офисное и амбулаторное АД, почечный кровоток (ультразвуковая доплер-флоуметрия), почечная функ-

(eGFR) < 30 mL/min/m<sup>2</sup>, extended disease of the renal artery, and severe comorbidities significantly increasing the risk of the procedure (according to investigator' opinion). All patients, meeting the study criteria, were randomized in a 1:1 ratio to the distal or the conventional RDN treatment directly in the Cath lab, and the type of procedure remained unknown to the patients, investigators, and other outcome assessors during the entire study period.

Renal denervation was performed using Symplicity Flex ablation catheter and Symplicity G2™ radiofrequency energy generator. The femoral endovascular approach, diagnostic angiography, and catheterization of the renal artery were performed as usual. The conventional RDN procedure in the main trunk of the renal artery was performed in accordance with the instruction for use provided by the manufacturing company. In the distal therapy group, after catheterization of the main trunk of the renal artery, the ablation catheter was further advanced beyond bifurcation into the segmental branches where 2–4 point treatments were performed depending on the diameter of the vessel. Office and ambulatory BP, renal blood flow (ultrasonic Doppler-flowmetry), and renal function (serum creatinine, 24-hour proteinuria, and eGFR) were assessed at baseline, 6 and 12 months after the procedure. Also, in some patients, the additional safety visit was performed to assess the office and ambulatory BP one month after the procedure. Baseline pharmacotherapy was maintained unchanged as much as possible in all pa-

ция (сывороточный креатинин, 24-часовая протеинурия, рСКФ по формуле MDRD) определялись в начале исследования, через 6 и 12 мес. после рандомизации. Также у части пациентов проводился дополнительный визит безопасности через один месяц после процедуры, который включал оценку офисного и амбулаторного АД. У всех пациентов, насколько это было возможно, исходная фармакотерапия поддерживалась неизменной на всем протяжении исследования. Исследование зарегистрировано в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02667912, протокол исследования опубликован на сайте регистра по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>. Результаты исследования были опубликованы в 2017 г. [17]. В общей сложности дистальная РДН выполнена у 28 пациентов, у остальных 27 вмешательство было проведено традиционным способом. Исходные характеристики существенно не отличались между группами, за исключением рСКФ, которая была относительно выше (в пределах нормального диапазона) в группе дистального лечения. Технический успех вмешательства (минимум четыре успешных воздействия в артерии) составил 100% в обеих группах. Среднее количество воздействий в группах было приблизительно одинаковым (группа дистальной терапии  $13,6 \pm 1,8$ ; обычная группа вмешательства  $12,7 \pm 1,4$ ). Интраоперационная ангиография не выявила значительных повреждений почечной артерии во время процедуры, включая сегментарные ветви в группе дистального лечения. Серьезных осложнений также не наблюдалось. Одно небольшое осложнение (постпункционная псевдоаневризма бедренной артерии) отмечено у пациента из группы дистальной терапии. Исследование завершили 47 пациентов (85%), 23 после дистальной РДН, 24 после традиционного типа вмешательства. Семь пациентов выбыли из исследования: четыре участника умерли (в трех случаях от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в одном случае от инсульта); три человека отказались продолжать исследование. Один пациент, завершивший исследование, не имел полных данных мониторинга АД. Согласно полученным результатам, оба метода РДН привели к стойкому снижению АД, которое сохранялось на протяжении 12 мес. после вмешательства. Однако снижение АД в группе дистальной РДН было примерно в два раза больше, чем в группе традиционного вмешательства в стволе почечной артерии. Через 6 мес. после вмешательства снижение 24-часового систолического АД по отношению к исходному в группе РДН составило 21,1 мм рт. ст. [95% ДИ 13,5; 28,7],  $p < 0,001$  против 10,3 мм рт. ст. в группе контроля [95% ДИ 3,0; 17,6] мм рт. ст.,  $p = 0,005$ , разница между группами: 10,8 [95% ДИ 0,3; 21,4] мм рт. ст.,  $p = 0,045$ . Через 12 мес. после вмешательства снижение 24-часового систолического АД по отношению к исходному было 22,1 [95% ДИ 30,0; 14,3] мм рт. ст.,  $p < 0,001$  в группе дистального вмешательства против 11,5 [95% ДИ 17,9; 5,0] мм рт. ст.,  $p < 0,001$ . Разница между группами по-прежнему оставалась статистически значимой: 10,7 [95% ДИ 20,8; 0,5]  $p = 0,041$ .

tients during the entire study period.

The study was registered in the international registry of clinical trials ClinicalTrials.gov (No. NCT02667912); a protocol of the study is available at the registry website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>.

The primary results of the study were published in 2017 [17]. A total of 55 patients were enrolled. Twenty eight patients underwent the distal RND whereas the conventional RDN procedure was performed in 27 patients. The groups did not significantly differ at baseline except the eGFR values, which were relatively higher (yet within the normal range) in the group of the distal treatment. Technical success of the intervention (minimum four successful ablations per artery) was 100% in both groups. Mean number of the ablations was approximately the same in the groups:  $13.6 \pm 1.8$  in the group of distal therapy and  $12.7 \pm 1.4$  in the group of conventional mode of the intervention. The intraoperative angiography did not show any significant damage to the renal arteries including the segmental arteries in the group of the distal treatment. One minor event, post-puncture pseudoaneurysm of the femoral artery, occurred in the patient from the distal therapy group. Forty seven (85%) patients completed the study including 23 patients after the distal RND and 24 patients after the conventional type of the procedure. Seven patients dropped out from the study: 4 patients died (3 from non-cardiovascular causes; 1 from fatal stroke); 3 patients refused to continue in the study. One patient who completed the study did not have full ABPM data. According to the study data, both RND methods resulted in the sustained reduction of BP, which was preserved for 12 months after the procedure. However, the BP decrease in the group of distal RND was approximately two times greater than in the group of the conventional main trunk treatment. Six months after the procedure, the decrease of the 24-hour systolic BP was 21.1 [95% CI 13.5; 28.7] mm Hg, ( $p < 0.001$ ) in the group of the distal treatment versus 10.3 [95% CI 3.0; 17.6] mm Hg, ( $p = 0.005$ ) in the controls; the difference between the groups was significant: 10.8 [95% CI 0.3; 21.4] mm Hg, ( $p = 0.045$ ). Twelve months after the procedure, the decrease in 24-hour systolic BP was 22.1 [95% CI 30.0; 14.3] mm Hg, ( $p < 0.001$ ) in the group of the distal treatment versus 11.5 [95% CI 17.9; 5.0] mm Hg, ( $p = 0.005$ ) in the control group of the conventional main-trunk RDN. The difference between the groups remained significant: 10.7 [95% CI 20.8; 0.5] mm Hg,  $p = 0.041$ . No significant changes in the eGFR, creatinine, and 24-hour protein excretion were found in either group. Doppler flowmetry also did not show any significant changes in the blood flow through the renal arteries including the segmental branches after the distal RND. The mean number of the drugs taken in the groups did not significantly differ at baseline and did not significantly change through 12-month follow up. This study demonstrate the possibility to significantly improve



Значимых изменений рСКФ, креатинина, суточной экскреции белка не было зарегистрировано ни в одной из групп. Допплер-флоуметрия также не выявила значительного изменения кровотока в почечной артерии, включая сегментные ветви после дистальной денервации. Среднее количество принимаемых препаратов в группах значимо не различалось и существенно не менялось на протяжении 12 мес. наблюдения. Результаты данного исследования доказали возможность значительного повышения эффективности РДН с помощью анатомической оптимизации вмешательства без увеличения риска осложнений. Полные результаты исследования опубликованы на сайте регистра ClinicalTrials.gov по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667912>.

Таким образом, после неудачи ранней версии РДН в исследовании Symplicity HTN-3 метод был значительно усовершенствован как конструктивно, так и методически. Последовавшие клинические испытания новой версии РДН полностью подтвердили ее значительные преимущества по сравнению с исходной. Программа новых клинических испытаний Symplicity включала два исследования SPYRAL HTN OFF-MED у пациентов с мягкой и умеренной АГ (150–180/90 мм рт. ст.) без антигипертензивной терапии и SPYRAL HTN ON-MED у пациентов с мягкой и умеренной АГ, но уже на фоне антигипертензивной терапии (13 препаратов). В обоих исследованиях был использован двухступенчатый скрининг, рандомизация, шам-контроль, а также лабораторный контроль содержания препаратов в плазме и моче, т. е. максимально строгий дизайн, в значительной степени более строгий, чем в исследовании Symplicity HTN-3. В исследовании SPYRAL HTN OFF-MED уже через 3 мес. был выявлен статистически значимый гипотензивный эффект РДН [18]. Снижение офисного систолического АД в группе РДН составило 10,0 мм рт. ст. [95% ДИ 15,1; 4,9],  $p < 0,001$  против 2,3 мм рт. ст. в группе контроля [95% ДИ 6,1; 1,6],  $p = 0,24$ , разница между группами была статистически значимой: 7,7 мм рт. ст.,  $p = 0,02$ . Снижение 24-часового систолического АД составило в группе РДН 5,5 мм рт. ст. [95% ДИ 9,1; 2,0],  $p = 0,003$  против 0,5 [95% ДИ 3,9; 2,9],  $p = 0,7644$ ), разница между группами была также статистически значима: 7,7 мм рт. ст.,  $p = 0,04$ . В исследовании SPYRAL HTN ON-MED статистически значимый гипотензивный эффект РДН был продемонстрирован через 6 мес после вмешательства [19]. Снижение офисного систолического АД в группе РДН составило 9,4 мм рт. ст. [95% ДИ 13,5; 5,3] мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ; разница с контрольной группой 6,8 мм рт. ст. [95% ДИ 12,5; 1,1] мм рт. ст.,  $p = 0,02$ . Снижение 24-часового систолического АД: 9,0 мм рт. ст. [95% ДИ 12,7; 5,3] мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ; разница с контрольной группой 7,4 мм рт. ст. [95% ДИ 12,7; 2,3] мм рт. ст.,  $p = 0,005$ .

Параллельно продолжила свое развитие технология ультразвуковой РДН Paradise (ReCor Medical). В 2018 г. в ходе клинического исследования с аналогично строгим дизайном RADIANCE-HTN SOLO у пациентов с мягкой и умеренной АГ без медикаментозной терапии уже через 2 мес. был отмечен статистически значимый гипо-

the efficacy of RND by the proper anatomical optimization of the intervention without compromising the safety of the procedure. Complete results of the study are available at the following URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667912>.

Therefore, after the failure of the early version of RND in the Symplicity HTN-3 trial, the therapy has undergone significant advancements both in the device design and in the procedural technique. Recent clinical trials confirmed the advantages of the upgraded RDN over the initial version. The program of clinical trials of the upgraded multi-electrode Symplicity Spyril system included the SPYRAL HTN OFF-MED study in patients with mild-to-moderate hypertension (150–180/90 mm Hg) without antihypertensive therapy and the SPYRAL HTN ON-MED study in patients also with mild-to-moderate hypertension, but on the antihypertensive therapy with 1–3 drugs. In both studies, maximally rigorous design, more strict than that in the Symplicity HTN-3 trial, was used including two-step screening, randomization, double-blinding, sham-control, and laboratory control for the drug concentrations in plasma and urine. In the SPYRAL HTN OFF-MED trial, the significant hypotensive effect of RDN was found as early as at three months after the procedure [18]. The decrease in the office systolic BP in the group of RDN was 10.0 [95% CI 15.1;4.9] mm Hg ( $p < 0.001$ ) versus 2.3 [95% CI 6.1;1.6] mm Hg in the control group ( $p = 0.24$ ); the difference between the groups was significant: 7.7 mmHg ( $p = 0.02$ ). The decrease in 24-hour systolic BP values was 5.5 [95% CI 9.1;2.0] mm Hg ( $p = 0.003$ ) in the RDN group versus 0.5 [95% CI 3.9;2.9] (= 0.7644) in the controls; the difference between the groups also reached significance: 7.7 mm Hg ( $p = 0.04$ ). In the SPYRAL HTN ON-MED study, the significant hypotensive effect of RDN was demonstrated six months after the intervention [19]. The decrease in the office systolic BP in the group of RDN was 9.4 [95% CI 13.5;5.3] mm Hg ( $p < 0.001$ ) versus 2.6 [95% CI 6.7;1.6] mm Hg ( $p = 0.22$ ) in the control group with the significant difference between the groups: 6.8 [95% CI 12.5;1.1] mm Hg ( $p = 0.02$ ). The decrease in 24-hour systolic BP was 9.0 [95% CI 12.7;5.3] mm Hg ( $p < 0.001$ ) versus 1.6 [95% CI 5.2;2.0] mm Hg ( $p = 0.37$ ) in the control group; also with the significant difference between the groups: 7.4 [95% CI 12.7;2.3] mm Hg ( $p = 0.005$ ). In parallel, the ReCor Medical Company continued to develop the Paradise technology of the ultrasound-based RDN. In 2018, the clinical study with a similarly rigorous design, RADIANCE-HTN SOLO trial, demonstrated the significant BP lowering effect of RDN two months post-procedure in patients with mild-to-moderate hypertension without drug therapy [20]. A decrease in the office BP was  $-10.8 \pm 13.6$  mm Hg in the group of RND versus  $-3.9 \pm 17.4$  mm Hg in the control group; the difference between the groups was significant:  $-6.5$  [95% CI  $-11.3$ ;  $-1.8$ ] mm Hg ( $p = 0.007$ ). The decrease in the

тензивный эффект РДН [20]. Снижение офисного АД в группе вмешательства составило  $-10,8 \pm 3,6$  мм рт. ст. в группе РДН против  $-3,9 \pm 7,4$  в группе контроля; разница между группами:  $-6,5$  [95% ДИ 11,3;  $-1,8$ ] мм рт. ст.,  $p = 0,007$ . Снижение 24-часового систолического АД было:  $-7,0 \pm 8,6$  мм рт. ст. в группе РДН против  $-3,1 \pm 9,7$  в группе контроля; разница между группами:  $-4,1$  мм рт. ст. [95% ДИ  $-7,1$ ;  $-1,2$ ],  $p = 0,006$ .

Таким образом, три исследования двух различных технологий РДН с максимально строгим дизайном в сумме продемонстрировали безоговорочную эффективность данного метода лечения.

Величина гипотензивного эффекта в исследуемых выборках пациентов с мягкой и умеренной АГ составила примерно 10 мм рт. ст. Согласно недавнему метаанализу 123 исследований, включавшему данные 613 815 пациентов, снижение офисного систолического АД на 10 мм рт. ст. вызывает уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на 20% (ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28%), что в исследуемых популяциях приводило к снижению общей смертности на 13% [21]. Исходя из этого, РДН потенциально представляет собой мощный инструмент снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Вышеописанный успех новой версии РДН воодушевил исследователей на проведение масштабных предрегистрационных испытаний с участием сотен пациентов. Первые результаты станут известны в 2020 г., и в случае успеха, очевидно, приведут к существенным изменениям в рекомендациях по лечению АГ. Также новые исследования повлекли за собой изменение базовой парадигмы РДН. Если исходно данный метод рассматривался как способ дополнительного лечения пациентов с лекарственно-резистентной АГ, то теперь РДН позиционируется как альтернатива фармакотерапии, в том числе и у пациентов с 1-й степенью повышения АД, не получающих антигипертензивных препаратов. В качестве однократной непродолжительной и ненагрузочной процедуры, которая может выполняться амбулаторно, но при этом обеспечивает существенный долговременный гипотензивный эффект, аналогичный постоянному приему 12 гипотензивных препаратов, РДН может быть очень привлекательным вариантом лечения как для пациентов с контролируемой гипертензией, у которых она может привести к значительному сокращению количества принимаемых гипотензивных препаратов, так и для пациентов без лекарственной терапии, если она поможет отсрочить на длительное время начало постоянного приема препаратов, снижающих АД.

Однако современное развитие РДН не ограничивается только областью АГ. В настоящее время активно изучаются возможности и перспективы применения РДН в других областях кардиологии. Очень интересные и многообещающие результаты были получены в отношении фибрилляции предсердий (ФП) – самого распространенного нарушения ритма сердца. M. Heradien и соавт. выполнили рандомизированное шам-контролируемое исследование эффектив-

24-hour systolic BP was  $-7.0 \pm 8.6$  mm Hg in the RND group versus  $-3.1 \pm 9.7$  mm Hg in the control group; the difference between the groups was also significant:  $-4.1$  [95% CI  $-7.1$ ;  $-1.2$ ] mm Hg ( $p = 0.006$ ).

Thus, three studies of two different RND technologies with maximally rigorous design collectively demonstrated the undoubted efficacy of this therapy. A magnitude of the blood pressure lowering effect achieved by RDN in the patients with mild-to-moderate hypertension was, on average, approximately 10 mm Hg. According to recent meta-analysis of 123 studies involving 613,815 hypertensive patients, a decrease in the office systolic BP by 10 mmHg results in the reduction of the risk of major cardiovascular disease events by 20% (coronary artery disease by 17%, stroke by 27%, and heart failure by 28%) leading to the decrease in the total mortality by 13% [21]. From this perspective, the RDN potentially represents a powerful tool for reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

Above mentioned success of the upgraded version of RDN inspired initiation of the large-scale confirmatory trials involving hundreds of patients. The first results of these trials may be available in 2020, and, providing their success, they might result in the global changes of the guidelines for treatment of hypertension. It is worthy to note, that the new studies also caused the change of the very paradigm of RND. If initially RND was viewed as add-on treatment in the patients with drug-resistant hypertension, these trials provide the evidence supporting the use of this catheter-based therapy as the alternative to pharmacotherapy in all hypertensive patients including drug-naïve patients with mild hypertension. As one-time, short, low-burden procedure, the RND may be administered on an ambulatory basis and yet provide the significant and sustained BP lowering effect similar to that of a continuous administration of 1–2 hypotensive drugs. As such, RDN may be an attractive treatment option both for patients with hypertension controlled by pharmacotherapy, in whom it may lead to a significant reduction in the number of used hypotensive drugs and, also, for drug-naïve patients where it may help to significantly postpone the initiation of the lifelong antihypertensive pharmacotherapy.

However, the development of the RDN is not limited to the field of hypertension. Several other potential indications for RDN are under investigation. Recently, quite interesting and promising data were reported on the significance of RDN for prevention of atrial fibrillation (AF), the most common heart rhythm disorder. M. Heradien *et al.* conducted the randomized sham-controlled study of RDN in 80 patients with hypertension and hypertensive cardiomyopathy in the form of the left ventricular hypertrophy and/or the left atrial dilatation (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01990911). Forty two patients received the RND and 38 patients underwent sham procedure

ности РДН по предупреждению ФП у 80 пациентов с АГ и гипертензивной кардиопатией в виде гипертрофии левого желудочка и/или дилатации левого предсердия (NCT 01990911). У 42 пациентов выполнена РДН, у 38 – шам-вмешательство (ангиография). Возникновение эпизодов ФП выявлялось с помощью имплантируемого петлевого регистратора. По результатам данного исследования, представленным на ежегодном конгрессе Европейского общества по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам EuroPCR 2019 (20–24 мая 2019 г.), за три года наблюдения количество случаев впервые возникшей ФП было на 60% меньше в группе РДН, чем в контрольной группе, при этом частота впервые возникшего эпизода ФП в группе РДН также была намного ниже:  $97,3 \pm 38,5$  против  $123,5 \pm 56,6$  соответственно. Значительно ниже в группе РДН было количество эпизодов тахисистолической ФП  $> 100/\text{мин}$ : 5 против 12% в группе контроля. Однако наиболее удивительный результат – это значительное снижение сердечно-сосудистой смертности: один случай в группе РДН против шести случаев в контрольной группе. Эффективность РДН в плане предупреждения ФП также подтверждается серией исследований, в которых данный метод применялся в комбинации со стандартным интервенционным лечением ФП радиочастотной изоляцией легочных вен (ИЛВ). Наиболее масштабное из этих исследований – ERADICATE-AF, в котором 302 пациента с пароксизмальной ФП и АГ были рандомизированы в параллельные группы РДН + ИЛВ и только ИЛВ. Согласно его результатам, представленным на ежегодной конференции Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society), проходившей в мае 2019 г., проведение РДН в дополнение к ИЛВ позволяет повысить успех лечения (в виде свободы от аритмии и противоаритмических препаратов в течение одного года после вмешательства) с 58 до 72%, что является довольно значительным улучшением эффективности лечения.

Таким образом, можно констатировать, что развитие метода РДН не только полностью восстановилось после неудачи 2014 г., но и расширило свои горизонты, в первую очередь, как полноценная альтернатива антигипертензивной фармакотерапии и способ повысить эффективность профилактики и лечения ФП. Другие возможные перспективы – это лечение сердечной и почечной недостаточности, для которых также характерна высокая симпатическая активность.

#### Литература / References

1. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009:62.
2. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S. Marczak L. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
3. Heart disease and stroke statistics-2017 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Heilbrunn S.M., Shah P., Bristow M.R., Valantine H.A., Ginsburg R., Fowler M.B. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;79(3):483–490.

(angiography). The episodes of AF were detected using implantable loop recorder. According to the results of this study, presented at the annual meeting of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR 2019, May 20–24, 2019), the incidence of new-onset AF during three-year follow-up was lower by 60% in the RND group than in the control group; the median ventricular rate of the first-detected AF episodes was also significantly lower in the group of RND:  $97.3 \pm 38.5$  bpm versus  $123.5 \pm 56.6$  bpm, respectively. Also, the number of tachysystolic AF episodes (ventricular rate  $> 100$  bpm) was significantly lower in the RND group: 5% versus 12% in the control group. Yet, the most amazing result was the significant difference in the cardiovascular mortality: one case in the RND group versus 6 cases in the control group. The potential of the RDN for AF prevention has been also demonstrated in a series of the studies where this method was used in a combination with the conventional interventional treatment of AF in the form of the radiofrequency pulmonary vein isolation (PVI). The largest of these studies was the ERADICATE-AF trial where 302 patients with paroxysmal AF and hypertension were randomized to the parallel groups of RDN+PVI and PVI only. According to the study results presented at the Heart Rhythm Society's 40<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions in May, 2019, adding RDN to PVI allows to increase the success of treatment (freedom from the arrhythmia and antiarrhythmic therapy for one year after the intervention) from 58% to 72%, which is quite a significant improvement of the treatment efficacy.

Thus, we may conclude that the development of the RDN not only fully recovered after the failure in 2014, but also expanded its horizons, first of all, as potential alternative to the antihypertensive pharmacotherapy as well as the promising strategy to improve prevention and treatment of AF. Other potential indications include treatment of heart failure and chronic renal disease, which are also characterized by sympathetic hyperactivity.

5. Kramkowski K., Mogielnicki A., Buczek W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006;57(4):529–539.
6. Zisaki A., Miskovic L., Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: an update to pharmacokinetic profiles and computational approaches. *Current. Pharmaceutical Design*. 2015;21:806–822.
7. Judd E., Calhoun D.A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J. Hum. Hypertens.* 2014;28(8):463–468. DOI: 10.1038/jhh.2013.140.
8. Bramlage P., Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—a review. *Cardiovascular. Diabetology*. 2009;27(8):18. DOI: 10.1186/1475-2840-8-18.
9. Morris A.B., Li J., Kroenke K., Bruner-England T.E., Young J.M., Murrey M.D. et al. Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(4):483–492. DOI: 10.1592/phco.26.4.483.



10. Crowe D.A., Goodwin S.J., Blackman R.K., Sakellaridi S., Sponheim S.R., MacDonald A.W. et al. Prefrontal neurons transmit signals to parietal neurons that reflect executive control of cognition. *Nat. Neurosci.* 2013;16(10):1484–1491. DOI: 10.1038/nn.3509.
11. Vohs K.D., Baumeister R.F., Schmeichel B.J., Twenge J.M., Nelson N.M., Tice D.M. Making choices impairs subsequent self-control: a limited-resource account of decision making, f-regulation, and active initiative. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2008;94(5):883–898. DOI: 10.1037/0022-3514.94.5.883.
12. Cramer J.A., Benedict A., Muszbek N., Keskinalsan A., Khan Z.M. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(1):76–87. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01630.x.
13. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;11;373(9671):1275–1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
4. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;4;376(9756):1903–1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
15. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;10;370(15):1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
16. Kandzari D.E., Bhatt D.L., Brar S., Devireddy C.M., Esler M., Fahy M. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur. Heart J.* 2015;36:219–227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.
17. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A. et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2017;35(2):369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160.
18. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390:2160–2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
19. Kandzari D.E., Bohm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Poock S. et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet.* 2018;391:2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
20. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., Weber M.A., Daemen J., Davies J. et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2335–2345. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
21. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

#### Информация о вкладе авторов

Пекарский С.Е. – концепция статьи, литературный поиск, написание статьи, смысловой анализ и интерпретация данных.

Мордовин В.Ф. – анализ и редактирование интеллектуального содержания рукописи.

Рипп Т.М. – анализ и редактирование интеллектуального содержания рукописи.

Фальковская А.Ю. – анализ и рецензирование интеллектуального содержания рукописи.

#### Сведения об авторах

**Пекарский Станислав Евгеньевич**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: [pekarski@cardio-tomsk.ru](mailto:pekarski@cardio-tomsk.ru).

**Мордовин Виктор Фёдорович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Рипп Татьяна Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru).

**Фальковская Алла Юрьевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: [alla@cardio-tomsk.ru](mailto:alla@cardio-tomsk.ru).

**Пекарский Станислав Евгеньевич**, e-mail: [pekarski@cardio-tomsk.ru](mailto:pekarski@cardio-tomsk.ru).

#### Information on author contributions

Pekarskiy S.E. – concept of the article, search for literature, writing the article, semantic analysis, and data interpretation.

Mordovin V.F. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

Ripp T.M. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

Falkovskaya A.Yu. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

#### Information about the authors

**Stanislav E. Pekarskiy**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: [pekarski@cardio-tomsk.ru](mailto:pekarski@cardio-tomsk.ru).

**Victor F. Mordovin**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Tatyana M. Ripp**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru).

**Alla Yu. Falkovskaya**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: [alla@cardio-tomsk.ru](mailto:alla@cardio-tomsk.ru).

**Stanislav E. Pekarskiy**, e-mail: [pekarski@cardio-tomsk.ru](mailto:pekarski@cardio-tomsk.ru).

Поступила 17.06.2019  
Received June 17, 2019





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39>  
УДК 616.12-008.331.1: 575.174.015.3:577.124.8



# Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет,  
61022, Украина, Харьков, пр. Науки, 4

## Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются наиболее распространенной коморбидной патологией. Сосуществование этих нарушений ускоряет развитие микро- и макрососудистых осложнений, значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск, риск инсульта и терминальной стадии почечной недостаточности. Синергичность этих двух патологий обусловлена единством патогенетических механизмов, в том числе генетической предрасположенностью. Известно, что блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет развитие СД 2-го типа, а также снижает частоту случаев сердечно-сосудистых или почечных событий у больных с данными нарушениями. Полиморфизмы генов РАС активно изучаются в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время не установлена роль полиморфизмов этих генов в развитии углеводных нарушений, однако существует большая вероятность их участия. Цель обзора: проанализировать накопленные данные о влиянии полиморфизмов генов РАС на развитие АГ и СД 2-го типа.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
<b>Для цитирования:</b>	Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):33–39. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39</a> .

## The role of the renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders in patients with arterial hypertension

Larisa V. Zhuravlyova, Mariya V. Kulikova

Kharkiv National Medical University,  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

## Abstract

Arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus are the most widespread comorbid pathologies. The coexistence of these disorders accelerates the development of micro- and macrovascular complications, considerably increases the cardiovascular risk, as well as the risk of stroke and end stage renal disease. The synergism of these two pathologies is caused by the unity of pathogenetic mechanisms. Genetic predisposition also contributes to the development of both pathologies. It is well known that blockade of the renin-angiotensin system slows down the development of type 2 diabetes mellitus and also reduces the frequency of cardiovascular or kidney events in patients with these disorders. Gene polymorphisms of the renin-

Куликова Мария Валерьевна, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

angiotensin system are thoughtfully studied in the context of cardiovascular disease development. Currently, the role of gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders is not established, however, there is a high probability of their influence and importance. The purpose of review is to analyze the accumulated data on the effects of the renin-angiotensin system gene polymorphisms on the development of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

<b>Keywords:</b>	arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, gene polymorphisms of the renin-angiotensin system.
<b>Conflict of interest:</b>	there is no conflict of interest to be declared.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of the renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders in patients with arterial hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):33–39. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39</a> .

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития заболеваний системы кровообращения и одним из самых распространенных хронических заболеваний. Сегодня около 25% взрослого населения мира страдают АГ, по прогнозам к 2025 г. распространенность данного заболевания вырастет до 1,5 млрд человек, а 7,6 млн преждевременных смертей возникают именно вследствие высокого артериального давления (АД) [1]. Риск возникновения осложнений и смерти при АГ растет в соответствии с количеством сопутствующих факторов риска. По данным многих эпидемиологических исследований, лишь у 1% больных с повышенным АД не обнаружено других факторов риска. Так, 61% больных имеют три или более факторов риска, что ассоциировано с высоким относительным риском общей смерти – 3,8% [2].

Таким образом, в изолированном виде АГ встречается только в 8% случаев, а в остальных случаях она сочетается с одним или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска. В 20–22% случаев АГ сочетается с гиперлипидемией, в 30% случаев – с гиперлипидемией и ожирением, тогда как 32% больных имеют АГ, дислипидемию, ожирение и разнообразные нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 4].

Повышение АД у пациентов с СД 2-го типа развивается с участием эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Именно гипергликемия является одним из важнейших факторов, ведущих к гиперреактивности РАС. Кроме того, участие РАС в развитии ИР в значительной степени определяется ее способностью усиливать развитие ожирения. Выявлено, что такой компонент РАС, как ангиотензин II (АТ II), принимает участие в регуляции роста и развития жировой ткани [5].

По данным многих авторов, известно, что блокада РАС приводит к снижению ИР, которая является принципиальным признаком СД 2-го типа [6, 7]. Именно поэтому важным является изучение особенностей РАС, основными компонентами которой являются ангиотензиноген (АГТ), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (АТ II) у больных АГ и сопутствующими углеводными нарушениями. До сих пор остается до конца не определено, что же первично: АГ или СД 2-го типа?

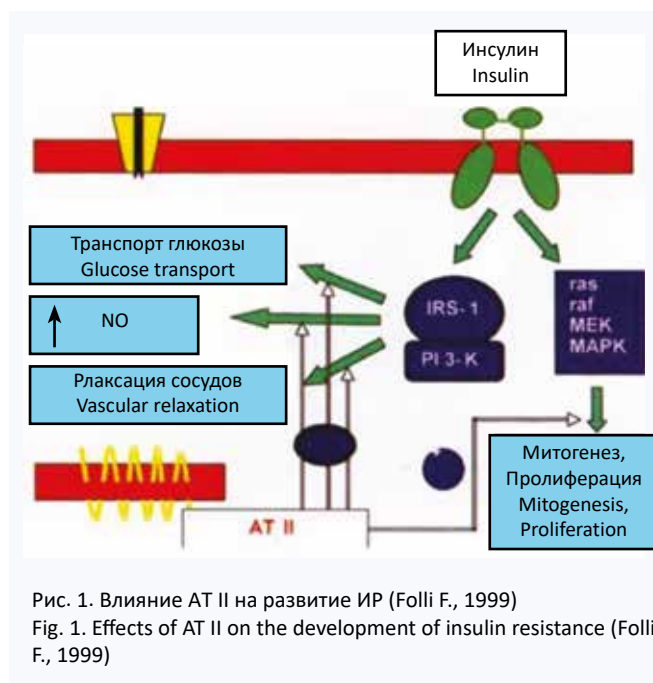
Имеются данные о том, что ИР еще до развития клинических проявлений СД 2-го типа и АГ способствует повреждению сосудистой стенки. Так, результаты исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) продемонстрировали, что жесткость сосудистой стенки, увеличение которой провоцирует ИР, являлась предиктором развития АГ: риск развития АГ увеличивался на 15% на фоне снижения эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение [8].

В течение многих десятилетий значительное внимание уделяется определению роли РАС в развитии нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, а именно в патогенезе АГ. АТ II – основной компонент РАС, который способствует констрикции гломерулярных артериол, меняя таким образом скорость клубочковой фильтрации. В коре надпочечников АТ II вызывает выделение альдостерона, который, в свою очередь, усиливает реабсорбцию натрия за счет вытеснения ионов калия в почечные канальцы. Кроме этого, АТ II способен повышать воспалительный потенциал, провоцировать развитие оксидативного стресса и дисфункции эндотелия, активировать атерогенез [9–11].

Влияние АТ II на сердце и сосуды осуществляется при участии двух типов рецепторов. Через рецепторы АТ II 1-го типа (АТ1-рецепторы) опосредованы основные физиологические и патофизиологические эффекты АТ II, роль рецепторов 2-го типа (АТ2-рецепторы) остается противоречивой. Экспрессия этих рецепторов значительно увеличивается при разных патологических состояниях, связанных с воспалением и ремоделированием сердца и сосудов (АГ, атеросклерозе, СД 2-го типа, инфаркте миокарда) [12, 13].

Высокая активность компонентов РАС также сопряжена с развитием СД 2-го типа, а именно с развитием механизма ИР. Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны (рис. 1).

Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков, которые являются субстратами инсулиновых рецепторов типов 1 и 2 (IRS 1 и IRS 2). Далее молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K), через которую осуществляется передача сигнала



и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез оксида азота). AT II блокирует PI3-K – сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинозависимых тканей, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина (ras, raf, MEK, MAPK), которая приводит к активации митогенных и пролиферативных процессов [14–17]. Таким образом, AT II блокирует основной метаболический эффект инсулина – транспорт глюкозы в клетки, усиливает пролиферативное и атерогенное действие инсулина. Другими словами, гиперактивность PAC сопровождается усилением ИР периферических тканей.

Наименее изученными сегодня остаются генетические механизмы предрасположенности к развитию метаболических нарушений, развивающихся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее время доказано, что развитию АГ способствует генетическая склонность. Генетические факторы могут играть существенную роль в развитии АГ, подтверждать ее полигенный характер, способность потенцировать развитие других сопутствующих патологических состояний.

Поэтому поиск генетических маркеров PAC, отвечающих за развитие АГ и сопутствующих нарушений углеводного метаболизма, является очень актуальной проблемой и представляет интерес для многих ученых. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом. В последнее время накоплено значительное количество информации как о полиморфных участках генома человека в целом, так и об их корреляции с различными заболеваниями [18]. Стоит отметить, что полиморфизм можно обнаружить во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т. д.. При этом вариации, непо-

средственно затрагивающие кодирующие фрагменты гена (экзоны), которые отражаются на аминокислотной последовательности их продуктов, наблюдаются относительно редко, однако именно они представляют наибольшую ценность. Большинство случаев полиморфизма выражаются в заменах одного нуклеотида (SNP – single nucleotide polymorphism) или в изменении количества фрагментов, которые дублируются [19].

Сегодня обнаружены полиморфизмы десятков генов, претендующих на роль наследственных маркеров атеросклероза, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и микрососудистых осложнений СД 2-го типа, а именно диабетической ретинопатии и нефропатии [20, 21]. Однако остается не до конца понятным их клиническое и прогностическое значение, кроме того, данные литературы отличаются заметным противоречием.

В связи с тем, что одним из главных механизмов развития синергичной патологии (АГ и СД 2-го типа) является дисбаланс нейрогуморальных систем организма, в частности патологическое повышение активности PAC, именно поиск и изучение полиморфизмов генов этой системы является сегодня наиболее актуальным.

Одним из ключевых компонентов PAC является АПФ. Известный полиморфизм гена АПФ типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне ассоциирован с активностью АПФ в крови: носители генотипа II имеют самый низкий уровень фермента, тогда как у людей с DD генотипом он максимальный. Таким образом, наличие аллельного варианта D сочетается с повышенным содержанием AT II, снижением уровня брадикинина и может быть фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [22].

До настоящего времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, внезапной смертью, АГ, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), гипертрофической кардиомиопатией, дисфункцией эндотелия, заболеваниями почек и микрососудистыми осложнениями СД [22–25]. В частности, в одном из исследований было установлено, что наличие аллеля D в генотипе пациентов ассоциировалось с более высокими уровнями АД (как систолического, так и диастолического), склонностью к кризовому течению АГ и статистически значимо большей выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ. Наличие генотипа II у пациентов с АГ, наоборот, было связано с бессимптомным течением и статистически значимо более поздним возрастом манифестации [26]. Кроме того, показано, что генотип DD чаще встречается у пациентов с ИБС, СД и наличием других факторов риска (гиперлипидемией, курением, семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний) [22, 26, 27].

Во многих исследованиях получены данные о том, что неблагоприятные варианты генотипов полиморфизма I/D гена АПФ – ID и DD ассоциированы с развитием АГ. Так, выяснено, что присутствие полиморфизма I/D гена АПФ согласуется с уровнями АПФ в плазме – гомозиготы DD соответствуют повышенному уровню АПФ. DD вариант генотипа был ассоциирован с инфарктом миокарда, а также инсультом и развитием АГ [28].

При обследовании достаточно большой популяции (3145 человек) в рамках Фремингемского исследования было установлено, что наличие D аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин. Особенно выраженной была связь D аллеля с уровнем диастолического АД. Для женщин таких закономерностей не обнаружено [29].

Среди большого количества генов-кандидатов ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) также привлекает к себе внимание, потому что через него опосредовано не только вазоконстрикторное действие АТ II, но также экспрессия факторов роста, пролиферация гладкой мускулатуры, высвобождение ингибитора тканевого активатора плазминогена и ряд других важных эффектов [30, 31]. Ген, кодирующий AGTR1, расположен на 3-й хромосоме (3q24). Наиболее активно изучался полиморфизм 1166С, который приводит к замене аденина (А) на цитозин (С) в 1166-м положении гена *AGTR1*. А. Vonnardiaux и соавт. доказали, что мутация именно в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена *AGTR1* влияет на функциональную активность рецептора и АТ II [32]. Полиморфизм А1166С в *AGTR1* ассоциирован с ИБС, инфарктом миокарда и развитием АГ [32, 33]. Другими авторами также установлено, что АС генотип ассоциирован с более высокой активностью АТ II у пациентов с ИБС, с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с АГ [34–36].

Не менее важной составляющей РАС является белок ангиотензиноген (AGT). Описаны несколько полиморфных вариантов генов, кодирующих AGT, однако наиболее значимыми являются полиморфные варианты M235T и T174M, связанные с уровнем активности АГТ плазмы крови, содержанием АТ II и, следовательно, с риском сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. По данным литературы, наличие аллеля риска 174M гена *AGT* гораздо чаще встречается у пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и гипертрофией миокарда ЛЖ [38, 39]. При изучении M235T полиморфизма установлено, что вариант 235T является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, ИБС. Кроме того, было обнаружено, что наличие одного или двух Т аллелей сопровождается существенным повышением уровня АГТ в плазме, что приводит к повышению содержания АТ II, чем большинство

авторов и объясняют ассоциацию этого полиморфизма с развитием АГ [39]. А. Sethi и соавт. провели метаанализ, цель которого заключалась в изучении связи M235T полиморфизма гена *AGT* с концентрацией АГТ в плазме крови, уровнем систолического и диастолического АД, АГ и риском развития инфаркта миокарда и ИБС. В исследования были включены три большие этнические группы: представители европеоидной, монголоидной и негроидной рас. У представителей европеоидной расы отмечалось повышение концентрации АГТ в плазме крови на 5% у МТ гетерозигот и на 11% у гомозигот по аллелю 235T по сравнению с носителями генотипа ММ. M235T полиморфизм гена *AGT* ассоциирован с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии. Однако во всех трех этнических группах этот полиморфизм не был ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда и ИБС [40].

Кроме этого, по данным других исследований, прослеживается связь ТТ генотипа полиморфизма M235T гена *AGT* с большей вероятностью развития АГ, более высокими цифрами АД и более высоким уровнем концентрации АПФ [41, 42]. Еще в одном исследовании полиморфизма M235T было продемонстрировано, что наличие одного или двух Т-аллелей сопровождается значительным повышением уровня АТ II, который, в свою очередь, способен запускать каскад воспалительных реакций, что приводит к различным нарушениям.

Также существуют данные о соотношении частоты встречаемости Т/М аллеля полиморфизма M235T гена *AGT* у гипертензивных пациентов, что составляет 0,73/0,27, то есть частота Т-аллеля практически вдвое выше у больных, страдающих АГ [43, 44].

## Заключение

При наличии СД 2-го типа выявлена сосудистая гиперреактивность по отношению к АТ II. Однако обнаружено незначительное количество работ, посвященных изучению роли наследственных факторов, а именно полиморфизмов генов РАС в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ. Определение генетических маркеров, которые ассоциированы с развитием нарушений углеводного обмена у больных АГ, в свою очередь, позволит прогнозировать их развитие и разработать алгоритм действий по профилактике этих нарушений на ранних этапах.

## Литература

1. Медико-демографическая ситуация и основные показатели медицинской помощи населению в региональном аспекте: 2012 год. Киев: ГУ «Украинский институт стратегических исследований Минздрава Украины»; 2013:190.
2. Нетяженко В.З., Амбросова Т.Н., Гидзинская И.Н., Ковалева О.Н., Мелина И.Н., Сиренко Ю.Н. и др. Артериальная гипертензия. Обновленный и адаптированный клинический протокол, основанный на доказательствах (2012). Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. *Артериальная гипертензия*. 2012;1(21):96–152.
3. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P. et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. DOI: 10.2337/dci17-0026.
4. Мамедов М.Н., Горбунов Н.В., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска. *Кардиология*. 2005;45(11):11–16.
5. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi D., Parodi A. et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med.* 2005;257: 454–460.
6. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Chen K., Habibi J., Uptergrove G.M., Clark S.E. et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance and remodeling in the transgenic (mren2) rat. *Hypertension*. 2007;50:384–391.
7. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010;52:401–409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.



8. Ермакова Е.А., Аметов А.С., Черникова Н.А. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. *Медицинский совет*. 2015;12:12–17.
9. Callera G.E., Touyz R.M., Tostes R.C., Yogi A., He Y., Malkinson S. et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NAD (P) H oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005;45:773–779.
10. Giacchetti G. Aldosterone as key mediator of the cardiometabolic syndrome is primary aldosteronism: an observation study. *J. Hypertens*. 2007;25:177–186.
11. Kobayashi N., Yoshida K., Nakano S., Ohno T., Honda T., Tsubokou Y. et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension*. 2006;47:671–679. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a.
12. Heeneman E., Slumer J.C., Deamen M.G. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ. Res*. 2007;101:441–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
13. Henke N., Schmidt-Ulrich R., Dechend R. Vascular endothelial cell-specific NF- $\kappa$ B suppression attenuates hypertension-induced renal damage. *Circ. Res*. 2007;101:268–276.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006:344.
15. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;6:301–312.
16. Sironi A.M., Sicari R., Folli F., Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance, and hypertension. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;17:3074–3080.
17. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2006;35:469–490. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.06.007.
18. Новиков П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. *Русский медицинский журнал*. 2011;12:794–799.
19. Горбунова В.И. Медицинская генетика. СПб.: СПбГПУ; 2007:351.
20. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
21. Song G.G., Lee Y.H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res*. 2014;13(4):74–83. DOI: 10.4238/2014.October.7.12.
22. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb*. 2014;16:3078–3097. DOI: 10.5551/jat.24166.
23. Abbas S.I., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A. et al. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol*. 2014;30:1–9. DOI: 10.3109/03014460.2014.968206.
24. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol. Cell Biochem*. 2012;361:297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8.
25. Pereira S.B., Velloso S.W., Chermont S., Quintão M.M., Nunes Abdhala R., Giro C. et al.  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol. Med. Report*. 2013;7(1):259–265. DOI: 10.3892/mmr.2012.1120.
26. Mulder H.J., van Geel P.P., Schalij M.J., van Gilst W.H., Zwinderman A.H., Brusckhe A.V. et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart*. 2003 May;89(5):557–558. DOI: 10.1136/heart.89.5.557.
27. Sakhteh M.I., Poopak B., Amirizadeh N., Shamshiri A.R. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):1168–1174. DOI: 10.1177/1470320314561247.
28. Keavney B., McKenzie C., Parish S. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS). *Lancet*. 2000;355:434–442.
29. Govindaraju D.R., Adrienne Cupples L., Kannel W.B., O'Donnell C.J., Atwood L.D., D'Agostino R.B. et al. Genetics of the Framingham Heart Study Population. *Adv. Genet*. 2008;62:33–65. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00602-0.
30. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208–1219.
31. Целуйко В.И., Брегвадзе Т.Р., Мишук Н.Е., Вашакидзе З.С. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном в пациентов с гипертонической болезнью. *Український кардіологічний журнал*. 2013;4:21–27.
32. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential. *Hypertension*. 1994;24:9–63.
33. Canavy I., Henry M., Morange P.E. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. *Thromb. Haemost.* 2000;83(2):212–216.
34. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. 2000;35:717–721.
35. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Sodolski T., Widomska-Czekajka T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. *Kardiol. Pol*. 2003;58(1):1–9.
36. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol*. 2000;410:303–316.
37. Wang Q.S., Li Y.G., Chen J.F., Yu J.F., Wang J., Sun J. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J. Electrocardiol*. 2010;43(4):373–377.
38. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2007;48:14–20.
39. Нгун Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. *Фундаментальные исследования*. 2010;3:114–121.
40. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;6:102–111.
41. Спивак И.М., Сейлиева Н.А., Смирнова Т.Ю. Полиморфизмы генов ренин – ангиотензиновой системы и их корреляция с психологическими проявлениями родового стресса. *Цитология*. 2008;50(10):899–906.
42. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M., Arias-Vásquez A., Stricker B.H.Ch. et al. Polymorphisms of the renin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78:1083–1087. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109819.
43. Ji L.D., Zhang L.N., Shen P. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2010;28:419–428.
44. Fang Y.J., Deng H.B., Thomas G.N. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J. Hypertens*. 2010;28:1203–1209.

## References

1. Medical-demographic situation and key indicators of medical care to the population in regional aspect: 2012. Kiev: PI “Ukrainian Institute of Strategic Researches of the Ministry of Health of Ukraine”; 2013:190 (In Ukr.).
2. Netyazhenko V.Z., Ambrosova T.N., Gidzinskaya I.N., Kovalyova O.N., Melina I.N., Sirenko Yu.N. et al. Arterial hypertension. The updated and

adapted clinical protocol based on proofs (2012). Working group on arterial hypertension of the Ukrainian association of cardiologists. *Arterial Hypertension*. 2012;1(21):96–152 (In Ukr.).

3. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Munter P. et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. DOI: 10.2337/dci17-0026.

4. Mamedov M.N., Gorbunova N.V., Kiseleva N.V., Oganov R.G. Features of structurally functional changes of a myocardium and haemo dynamic violations at patients with a metabolic syndrome: contribution of an arterial hypertension to formation of total coronary risk. *Kardiologija*. 2005;45(11):11–16. (In Russ.).
5. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi D., Parodi A. et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med.* 2005;257:454–460.
6. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Chen K., Habibi J., Uptergrove G.M., Clark S.E. et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance and remodeling in the transgenic (mren2) rat. *Hypertension*. 2007;50:384–391.
7. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010;52:401–409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.
8. Ermakova E.A., Ametov A.S., Chernikova N.A. Diabetes and arterial hypertension. *Medical Council*. 2015;12:12–17 (In Russ.).
9. Callera G.E., Touyz R.M., Tostes R.C., Yogi A., He Y., Malkinson S. et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NAD (P) H oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005;45:773–779.
10. Giacchetti G. Aldosterone as key mediator of the cardiometabolic syndrome is primary aldosteronism: an observation study. *J. Hypertens*. 2007;25:177–186.
11. Kobayashi N., Yoshida K., Nakano S., Ohno T., Honda T., Tsubokou Y. et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension*. 2006;47:671–679. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a.
12. Heeneman E., Slumer J.C., Deamen M.G. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ. Res.* 2007;101:441–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
13. Henke N., Schmidt-Ulrich R., Dechend R. Vascular endothelial cell-specific NF-kappaB suppression attenuates hypertension-induced renal damage. *Circ. Res.* 2007;101:268–276.
14. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes and arterial hypertension. Moscow: Medical News Agency; 2006:344 (In Russ.).
15. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;6:301–312.
16. Sironi A.M., Sicari R., Folli F., Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance, and hypertension. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;17:3074–3080.
17. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006;35:469–490. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.06.007.
18. Novikov P.V. DNA testing: monogenic and multifactorial diseases. *Russian Medical Journal*. 2011;12:794–799 (In Russ.).
19. Gorbunova V.I. Medical genetics. Sankt-Peterburg: SPbGPU; 2007:351 (In Russ.).
20. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
21. Song G.G., Lee Y.H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(4):74–83. DOI: 10.4238/2014.October.7.12.
22. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014;16:3078–3097. DOI: 10.5551/jat.24166.
23. Abbas S.I., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A. et al. Association of ACE, FAP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol.* 2014;30:1–9. DOI: 10.3109/03014460.2014.968206.
24. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol. Cell Biochem.* 2012;361:297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8.
25. Pereira S.B., Velloso S.W., Chermont S., Quintão M.M., Nunes Abdhalla R., Giro C. et al.  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol. Med. Report*. 2013;7(1):259–265. DOI: 10.3892/mmr.2012.1120.
26. Mulder H.J., van Geel P.P., Schali J.M., van Gilst W.H., Zwiderman A.H., Brusckhe A.V. et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart*. 2003;89(5):557–558. DOI: 10.1136/heart.89.5.557.
27. Sakhteh M.I., Poopak B., Amirzadeh N., Shamshiri A.R. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):1168–1174. DOI: 10.1177/1470320314561247.
28. Keavney B., McKenzie C., Parish S. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS). *Lancet*. 2000;355:434–442.
29. Govindaraju D.R., Adrienne Cupples L., Kannel W.B., O'Donnell C.J., Atwood L.D., D'Agostino R.B. et al. Genetics of the Framingham Heart Study Population. *Adv. Genet.* 2008;62:33–65. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00602-0.
30. Schmieider R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208–1219.
31. Tseluyko V.I., Bregvadze T.R., Mishchuk N.E., Vashakidze Z.S. Polymorphism of a gene of a receptor of angiotensin of the II 1st type and its influence on efficiency of therapy olmesartany in patients with a hypertension. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2013;4:21–27 (In Russ.).
32. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential. *Hypertension*. 1994;24:9–63.
33. Canavy I., Henry M., Morange P.E. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. *Thromb. Haemost.* 2000;83(2):212–216.
34. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. 2000;35:717–721.
35. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Sodolski T., Widomska-Czekajka T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. *Kardiol. Pol.* 2003;58(1):1–9.
36. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;410:303–316.
37. Wang Q.S., Li Y.G., Chen J.F., Yu J.F., Wang J., Sun J. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J. Electrocardiol.* 2010;43(4):373–377.
38. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2007;48:14–20.
39. Nguyen T.Ch. A research of T174M and M235T association of a gene of an andzhotenzinogen with coronary heart disease in the Rostov population. *Basic Researches*. 2010; 3:114–121 (In Russ.).
40. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;6:102–111.
41. Spivak I.M., Seilieva N.A., Smirnova T.Yu. Polymorphisms of the genes of the renin – angiotensin system and their correlation with the psychological manifestations of generic stress. *Citologija*. 2008;50(10):899–906 (In Russ.).
42. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M., AriasVásquez A., Stricker B.H.Ch. et al. Polymorphisms of the renin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78:1083–1087. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109819.
43. Ji L.D., Zhang L.N., Shen P. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2010;28:419–428.
44. Fang Y.J., Deng H.B., Thomas G.N. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J. Hypertens*. 2010;28:1203–1209.

### Информация о вкладе авторов

Журавлева Л.В. предложила концепцию, дизайн, участвовала в обсуждении выводов, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Куликова М.В. осуществила литературный поиск и анализ материалов, написание рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

### Сведения об авторах

**Журавлева Лариса Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: [prof.zhuravlyova@gmail.com](mailto:prof.zhuravlyova@gmail.com).

**Куликова Мария Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

 **Куликова Мария Валерьевна**, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

### Information on author contributions

Zhuravlyova L.V. proposed a concept and design, participated in the discussion of conclusions, and contributed to the refinement of the original version of the manuscript.

Kulikova M.V. carried out a literature search, analysis of materials, and writing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.


### Information about the authors

**Larisa V. Zhuravlyova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University.

E-mail: [prof.zhuravlyova@gmail.com](mailto:prof.zhuravlyova@gmail.com).

**Mariia V. Kulikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University.

E-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

 **Mariia V. Kulikova**, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

Поступила 25.04.2019  
Received April 25, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44>  
УДК 616.12-008.331.1-06:616.1-018.74-07:616.1/.8

# Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией

Е.Ю. Губарева, И.В. Губарева

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

## Аннотация

Сообщение содержит краткий обзор ключевых исследований, аргументирующий возможность использования васкулоэндотелиального фактора роста в качестве маркера с целью стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

<b>Ключевые слова:</b>	гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск, маркеры, VEGF, фактор роста эндотелия сосудов.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	подготовка статьи осуществлялась при финансировании гранта губернатора Самарской области в области науки и техники в первом полугодии 2018 г., Самарского областного конкурса «Молодой ученый» в номинации «Аспирант», раздел «Естественные науки».
<b>Для цитирования:</b>	Губарева Е.Ю., Губарева И.В. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):40–44. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44</a> .

# Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension

Ekaterina Yu. Gubareva, Irina V. Gubareva

Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

## Abstract

The authors' report presents a brief review of the key studies, providing the reason for the use of vascular endothelial growth factor as a marker for stratification of the risk of cardiovascular complications in patients with essential hypertension.

<b>Keywords:</b>	essential hypertension, cardiovascular risk, markers, VEGF, vascular endothelial growth factor.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	the article preparation was carried out with the financing of the Grant of the Governor of the Samara Region in the field of science and technology in the first half of 2018, the Samara Regional Competition "Young Scientist" in the category "Postgraduate", section "Natural Sciences".
<b>For citation:</b>	Gubareva E.Yu., Gubareva I.V. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):40–44. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44</a> .

Бессимптомно протекающая гипертоническая болезнь (ГБ) – ключевой фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейским обществом по гипертонии (ESH) в Рекомендациях по лечению пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2007 г.

был предложен термин «субклиническое поражение органов-мишеней», раннее выявление и своевременная коррекция которого предотвращают прогрессирование заболевания и подвергают его обратному развитию, обеспечивая снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности у больных ГБ [3].

✉ Губарева Екатерина Юрьевна, e-mail: [ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com).



Эндотелиальная дисфункция, представляющая собой хронический дисбаланс между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, играет роль ведущего патогенетического механизма ГБ [1, 4, 5]. Истощение и извращение дилатирующей способности эндотелия с преимущественным ответом на обычные стимулы вазоконстрикцией и пролиферацией сопровождаются ремоделированием сосудистой стенки и нарушением процессов ангиогенеза [1, 5–7], ускоряя развитие атеросклероза и ишемического/реперфузионного поражения [1, 5].

Атеросклероз и ишемическое/реперфузионное повреждение относят к процессам патологического ангиогенеза [4, 8, 9]. Фактор роста эндотелия сосудов, или VEGF-A, в литературе и далее упоминаемый как VEGF, входит в наиболее изученную группу проангиогенных факторов [4, 5, 10–12]. Среди многочисленных представителей семейства VEGF он является наиболее изученным и сильным стимулятором ангиогенеза [4, 8, 10, 13–18], что позволяет рассматривать его в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного гипертензией (ПООГ), у больных ГБ.

Пептид семейства белков с цистеиновой петлей VEGF был выделен N. Ferrara и соавт. в 1989 г. [8, 13, 16, 19, 20]. Он стимулирует миграцию, пролиферацию и адгезию эндотелиальных клеток, формирует капиллярноподобные структуры в трехмерных гелях [4, 5, 8, 13, 21]. Указанный пептид секретируется эндотелиальными, гладкомышечными, макрофагальными, фибробластными, тромбоцитарными, нейтрофильными и опухолевыми клетками [8, 11, 18].

Ген VEGF локализуется на коротком плече шестой хромосомы и состоит из восьми экзонов, в результате сплайсинга которых VEGF образует изоформы с разным числом аминокислот, составляющих белок [4, 13, 17, 22–24]: VEGF121 и VEGF165 считаются наиболее распространенными [4, 13, 24].

К рецепторам VEGF относят IV класс рецепторных киназ: VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR, Flk-1) и VEGFR3 (Flt-4) [4, 5, 8, 10, 11], локализующихся преимущественно в эндотелиальных клетках, в меньшем количестве – в мегакариоцитах, моноцитах, нейронах, стволовых гемопоэтических и опухолевых клетках [4, 11, 25].

VEGFR1 связывается с лигандом и димеризуется. Он не оказывает стимулирующего действия на пролиферацию эндотелия [4]. Его функция мало изучена: предполагается, что он, как и его растворимая форма sVEGFR1, препятствует соединению VEGF и VEGFR2, блокирует каскад внутриклеточных реакций, снижает сосудистую проницаемость, уменьшает воспаление и ангиогенез [4, 10, 11, 25, 26].

VEGFR2 – основной рецептор, осуществляющий передачу активационного сигнала [5, 10, 25, 26]. Взаимодействуя с VEGF, он фосфорилируется и стимулирует протеинкиназные сигнальные пути внутри клетки [5], рисунок 1.

Активация VEGFR2 увеличивает пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость, поддерживает провоспалительные сдвиги, ассоциированные с неангиогенезом и атеросклерозом, мобилизует эндотелиальные клетки-предшественницы костного мозга [4, 5, 8, 11,

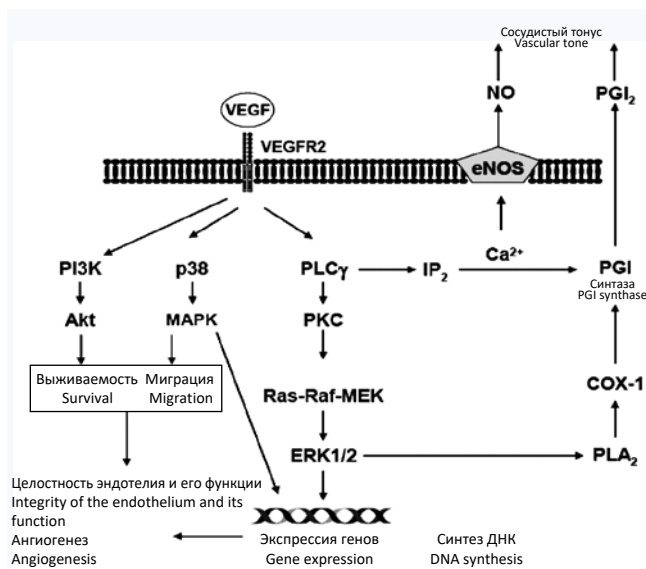


Рис. 1. Взаимодействие рецепторов VEGFR2 с лигандом и сигнальные пути, реализуемые им

Примечание: NO – оксид азота, PGI<sub>2</sub> – простаглицлин, PGI-синтаза – простаглицлин синтаза, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, PLCγ – фосфолипаза Cγ, IP<sub>2</sub> – инозитолтрифосфат, PKC – протеинкиназа C, ERK1/2 – киназа, регулируемая внеклеточными стимулами, p38, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, PI3-K фосфоинозитид-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, COX-1 – циклооксигеназа 1, PLA<sub>2</sub> – фосфолипаза-2, Ras-, Raf – сигнальные белки, MEK – киназа MAPK/ERK.

Fig. 1. Interaction of VEGFR-2 with ligand and the associated signaling pathways

Note: NO – nitric oxide; PGI<sub>2</sub> – prostacycline; PGI synthase – prostacycline synthase; eNOS – endothelial nitric oxide synthase; PLCγ – phospholipase Cγ; IP<sub>2</sub> – inositoltriphosphate; PKC – protein kinase C; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase; p38, MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3-K – phosphoinositide-3-kinase; Akt – protein kinase B; COX-1 – cyclooxygenase 1; PLA<sub>2</sub> – phospholipase-2; Ras, Raf – signaling proteins; MEK – mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK).

23, 25, 27, 28]. VEGFR3 участвует в стимуляции лимфогенеза и является рецептором других изоформ семейства VEGF: VEGF-C и VEGF-D [4, 10, 11]. VEGF и его рецепторы участвуют в формировании сердечно-сосудистой системы в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде: гомозиготные мутации рецепторов, избыток/недостаток VEGF приводят к смерти эмбриона в результате нарушения процессов ангиогенеза и васкулогенеза, что было доказано экспериментальными исследованиями на животных [4].

Во взрослом организме VEGF экспрессируется практически всеми васкуляризованными тканями, что предполагает его участие в поддержании общего сосудистого гомеостаза [5]. Считается, что VEGF необходим для осуществления васкулопротективных эффектов: выживания и формирования эндотелиальных клеток; продукции оксида азота и простаглицлина, выражаемых вазодилатацией, антитромбозом и подавлением пролиферации гладкомышечных клеток; активизации хемотаксиса и поддержания провоспалительных сдвигов, включая атеросклероз [4, 5, 8, 12, 13, 22, 29, 30].

Гипоксия, воспаление, трансформация структуры клеток под действием механических сил, действие вазоактивных

гормонов ангиотензина II и вазопрессина – основные иницирующие продукцию VEGF факторы [4, 5, 8, 18, 25, 28].

Гипоксия стабилизирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) и образующий с HIF-1 $\beta$  комплекс, который связывается с регионом гена VEGF и повышает его экспрессию: стимуляция образования VEGF сопровождается независимым повышением экспрессии VEGFR1 и VEGFR2 [4, 28]. Хроническая гипоксия вызывает не только повышение экспрессии VEGF, но и способствует росту плотности капилляров и снижению артериального давления (АД) [4].

Физическая нагрузка усиливает кровоток, напряжение сдвига и трансформацию эндотелиальных клеток. Повышение напряжения сдвига, или силы, прикладываемой к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающей смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы, запускает инвагинационный ангиогенез: экстрацеллюлярный матрикс внедряется в просвет микрососуда и расщепляется по его длине. Миграция эндотелиальных клеток в экстраваскулярное пространство при тканевой гипоксии способствует формированию новых капилляров со своей мембраной и перичитами путем почкования [11]. Обе формы ангиогенеза сопровождаются повышением концентрации VEGF и VEGFR2.

VEGF участвует не только в формировании нормальных сосудов, но и в их созревании и выживании, а также регуляции АД. Длительное снижение концентрации или блокада взаимодействия VEGF с рецепторами сопровождаются ухудшением выживаемости эндотелиальных клеток, уменьшением терминальных артериол и капилляров тканей, повышением АД [4, 5]. Инфузия VEGF за счет вазодилатации и рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений снижает АД [4, 5, 31, 32].

Генетические исследования подтверждают участие VEGF в патогенезе ГБ и ПООГ [4, 5, 32–34]: носительство аллеля 116A в области промотора гена VEGF взаимосвязано с развитием ГБ, микроальбуминурии и микрососудистых осложнений [5, 33, 34].

У больных ГБ отмечается снижение плотности микрососудов и их недостаточный рост [4, 5, 12, 35–37], что может быть связано с их деструкцией или недостаточным ангиогенезом. Учитывая стимулирующую ангиогенез роль VEGF, можно предположить уменьшение его экспрессии или увеличение концентрации его антагониста sVEGFR1. Однако клиническими и экспериментальными исследованиями выявлено повышение концентраций VEGF, коррелирующее с величиной АД, шкалой сердечно-сосудистого риска, ранним микрососудистым поражением и ПООГ [4, 5, 12, 37].

У больных ГБ увеличение концентрации VEGF взаимосвязано с механическим воздействием на мезангиальные клетки и взаимодействием ангиотензина II с

ангиотензиновыми рецепторами первого типа, обуславливающих рост экспрессии HIF-1 $\alpha$  и увеличение синтеза VEGF [4]. Стимуляция ангиотензиновых рецепторов второго типа способствует формированию рецепторов VEGF [4]. Активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение секреции VEGF мезангиальными клетками можно рассматривать в качестве защитного механизма, снижающего АД: блокада VEGF и его рецепторов может ускорить поражение почек.

С другой стороны, увеличение концентраций VEGF в ответ на растяжение мезангиальных клеток и высвобождение ангиотензина II и эндотелина у больных ГБ является компенсаторным и ассоциированным с эндотелиальной дисфункцией [4, 5, 37] и, вероятно, отражает повреждение эндотелиальных клеток и/или обусловлено стимуляцией процессов ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки.

В ряде исследований была выдвинута гипотеза о том, что VEGF является маркером раннего поражения: микрососудистого и ПООГ, рассматриваемого как сумма эффектов активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ [5, 38]. Эти изменения, в свою очередь, приводят к протромбозу и патологическому ангиогенезу, взаимосвязанных не только друг с другом, но и с десятилетним риском развития инфаркта миокарда и инсульта, определенным в соответствии с Фремингемской шкалой сердечно-сосудистого риска [5, 12, 39].

Корреляция концентраций VEGF с Фремингемской шкалой сердечно-сосудистого риска может помочь оценить факторы риска, не учитываемые современным уравнением шкалы, и предоставить дополнительную информацию для уточнения общего сердечно-сосудистого риска, однако механическая связь между ними остается неясной [5, 39]. Имеющиеся в настоящее время данные по использованию его в качестве маркера стратификации ССО у больных ГБ недостаточны. В литературе отсутствуют сведения о том, как изменяются концентрации VEGF в зависимости от стадии и риска ССО у больных ГБ, а результаты исследований, рассматривающих VEGF в качестве независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, носят ограниченный и противоречивый характер.

Данные литературы подтверждают несомненное участие VEGF в патогенезе ГБ и возможность его использования в качестве потенциального маркера субклинического ПООГ. Поэтому дальнейшие исследования в этой области призваны определить место VEGF как маркера стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ГБ, а также необходимость его серийного измерения. Требуется дальнейшее изучение ассоциации VEGF и ПООГ у больных ГБ с биомаркерами других патогенетических классов.

## Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:864.
2. Кобякова О.С., Несветайло Н.Я., Ефимова Е.В., Бойков В.А. Электронный регистр больных артериальной гипертонией в Томской

области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;3:154–160.

3. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2007;25(6):1105–1187.
4. Мангилёва Т.А. Система сосудистого эндотелиального фактора ро-

- ста и артериальная гипертензия. *Серце і судини*. 2012;4:107–115.
5. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R., Rundek T., Guadagni F., Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(4):479–493.
  6. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Плескачев А.С., Макаренко Е.С. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии: особенности ангиогенеза. *Клиницист*. 2012;1:26–30.
  7. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В., Барыкина И.Н., Мазина Г.В., Ледяева А.А. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2009;11(5):37–42.
  8. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E. et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):E1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
  9. Iruela-Arispe M.L., Zovein A. Angiogenesis. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2017;85–89:e2. DOI: 10.1016/b978-0-323-35214-7.00008-1.
  10. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:a009092. DOI: 10.1101/cshperspect.a009092.
  11. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex B.H., Popel A.S. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14:528–552.
  12. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(1):31–36. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x.
  13. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. *Артериальная гипертензия*. 2012;4(24):36–41.
  14. Fearnley G.W., Odell A.F., Latham A.M., Mughal N.A., Bruns A.F., Burgoyne N.J. et al. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions. *Mol. Biol. Cell.* 2014;25:2509–2521.
  15. Yamazaki Y., Matsunaga Y., Tokunaga Y., Obayashi S., Saito M., Morita T. Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. *J. Biol. Chem.* 2009;284:9885–9891.
  16. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: The cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS Journal*. 2011;278:4304–4322.
  17. Kennedy C.R.J. What type of VEGF do you need? *JASN*. 2010;21:1410–1412.
  18. Schneider B.P., Radovich M., Miller K.D. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009;15:5297–5301.
  19. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials – an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int. J. Dev. Biol.* 2011;55(4–5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr.
  20. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:385–403.
  21. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал*. 2011;4:87–95.
  22. Pallet N., Thervet E., Timsit M.O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: New players. *Prog. Urol.* 2014;24:S20–S25.
  23. Fiedler L. Methods in molecular biology series – VEGF signaling (Springer Protocols). Springer, Humana Press; 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7.
  24. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R., Esko J.D. Heparan sulfate regulates VEGF165- and VEGF121- mediated vascular hyperpermeability. *J. Biol. Chem.* 2011;286:737–745.
  25. Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L., Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem. J.* 2011;437:169–183.
  26. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17:611–625.
  27. Smith G.A., Fearnley G.W., Tomlinson D.C., Harrison M.A., Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci. Rep.* 2015;35:e00253.
  28. Mac Gabhann F., Qutub A.A., Annex B.H., Popel A.S. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2010;2:694–707.
  29. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
  30. De Falko S. The discovery of placental growth factor and its biological activity. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2012;44:1–9.
  31. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension*. 2009;54:652–658.
  32. Granger J.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension: a central role for the kidney and endothelial factors? *Hypertension*. 2009;54(3):465–467.
  33. Palmirotta R., Ferroni P., Ludovici G., Martini F., Savonarola A., D'Alessandro R. et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin. Biochem.* 2010;43:1090–1095.
  34. Sobti R.C., Maithil N., Thakur H., Sharma Y., Talwar K.K. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Mol. Cell. Biochem.* 2010;341:139–148.
  35. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Alteration in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2010;28:2258–2266.
  36. Prior S.D., Mckenzie M.J., Joseph L.J., Ivey F.M., Macko R.F., Hafer-Macko C.E. et al. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance. *Microcirculation*. 2009;16:203–212.
  37. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2009;11(3):182–189.
  38. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y., Lin C.C., Chao T.H., Chen J.H. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin. Sci.* 2005;109:39–43.
  39. Haq I.U., Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R., Wallis E.J. Is the Framingham risk method valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart*. 1999;81:40–46.

## References

1. Kobalava J.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial hypertension. The key to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009:864 (In Russ.).
2. Kobyakova O.S., Nesvetaylo N.Ya., Efimova E.V., Boykov V.A. Electronic register of patients with arterial hypertension in Tomsk region. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;3:154–160 (In Russ.).
3. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187.
4. Mangilyova T.A. Vascular endothelial growth factor system and arterial hypertension. *Sertse i sudini*. 2012;4:107–115 (In Russ.).
5. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R., Rundek T., Guadagni F., Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(4):479–493.
6. Kaisheva L.A., Shlyk S.V., Pleskachev A.S., Makarenko E.S. Vascular remodeling in arterial hypertension: features of angiogenesis. *The Clinician*. 2012;1:26–30 (In Russ.).
7. Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Coma V.V., Barykina I.N., Mazina G.V., Ledyaeva A.A. et al. The possibilities of Exforge and its combination with fluvastatin in improving vascular elasticity in patients with hypertension and a high risk of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2009;11(5):37–42 (In Russ.).
8. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E. et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: bind-



- ing and signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):E1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
9. Iruela-Arispe M.L., Zovein A. Angiogenesis. *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017;85–89:e2. DOI: 10.1016/b978-0-323-35214-7.00008-1.
  10. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:a009092. DOI: 10.1101/cshperspect.a009092.
  11. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex B.H., Popel A.S. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14:528–552.
  12. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(1):31–36. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x.
  13. Koval S.N., Snegurskaya I.A., Myusnichenko O.V. Family of vasculoendothelial growth factor and its possible role in the pathogenesis of arterial hypertension. *Arterial Hypertension.* 2012;4(24):36–41 (In Russ.).
  14. Fearnley G.W., Odell A.F., Latham A.M., Mughal N.A., Bruns A.F., Burgoyne N.J. et al. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions. *Mol. Biol. Cell.* 2014;25:2509–2521.
  15. Yamazaki Y., Matsunaga Y., Tokunaga Y., Obayashi S., Saito M., Morita T. Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. *J. Biol. Chem.* 2009;284:9885–9891.
  16. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS Journal.* 2011;278:4304–4322.
  17. Kennedy C.R.J. What type of VEGF do you need? *JASN.* 2010;21:1410–1412.
  18. Schneider B.P., Radovich M., Miller K.D. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer. *Clinical Cancer Research.* 2009;15:5297–5301.
  19. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials – an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int. J. Dev. Biol.* 2011;55(4–5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr.
  20. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016;15:385–403.
  21. Gavrilenko T.I., Ryuzhkova N.A., Parhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic significance. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2011;4:87–95 (In Russ.).
  22. Pallet N., Thervet E., Timsit M.O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: New players. *Prog. Urol.* 2014;24:S20–S25.
  23. Fiedler L. Methods in molecular biology series – VEGF signaling (Springer Protocols). Springer, Humana Press; 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7.
  24. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R., Esko J.D. Heparan sulfate regulates VEGF165- and VEGF121- mediated vascular hyperpermeability. *J. Biol. Chem.* 2011;286:737–745.
  25. Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L., Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem. J.* 2011;437:169–183.
  26. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17:611–625.
  27. Smith G.A., Fearnley G.W., Tomlinson D.C., Harrison M.A., Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci. Rep.* 2015;35:e00253.
  28. Mac Gabhann F., Qutub A.A., Annex B.H., Popel A.S. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine.* 2010;2:694–707.
  29. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell.* 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
  30. De Falko S. The discovery of placental growth factor and its biological activity. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2012;44:1–9.
  31. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension.* 2009;54:652–658.
  32. Granger J.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension: a central role for the kidney and endothelial factors? *Hypertension.* 2009;54(3):465–467.
  33. Palmirotta R., Ferroni P., Ludovici G., Martini F., Savonarola A., D'Alessandro R. et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin. Biochem.* 2010;43:1090–1095.
  34. Sobti R.C., Maitihil N., Thakur H., Sharma Y., Talwar K.K. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Mol. Cell. Biochem.* 2010;341:139–148.
  35. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Alteration in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2010;28:2258–2266.
  36. Prior S.D., Mckenzie M.J., Joseph L.J., Ivey F.M., Macko R.F., Hafer-Macko C.E. et al. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance. *Microcirculation.* 2009;16:203–212.
  37. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2009;11(3):182–189.
  38. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y., Lin C.C., Chao T.H., Chen J.H. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin. Sci.* 2005;109:39–43.
  39. Haq I.U., Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R., Wallis E.J. Is the Framingham risk uncton valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart.* 1999;81:40–46.

### Информация о вкладе авторов

Губарева Е.Ю. – выполнение и написание литературного обзора по проблеме.

Губарева И.В. – идея и редактирование выполненного литературного обзора.

### Сведения об авторах

**Губарева Екатерина Юрьевна**, очный аспирант кафедры внутренних болезней, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6824-3963.

E-mail: [ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com).

**Губарева Ирина Валерьевна**, д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1881-024X.

**Губарева Екатерина Юрьевна**, e-mail: [ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com).

### Information on author contributions

Gubareva E.Yu. performed and wrote the literature review on the problem.

Gubareva I.V. proposed the idea and edited the literature review.

### Information about the authors

**Ekaterina Yu. Gubareva**, Postgraduate Student, the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. ORCID 0000-0001-6824-3963.

E-mail: [ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com).

**Irina V. Gubareva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-1881-024X.

**Ekaterina Yu. Gubareva**, e-mail: [ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com).

Поступила 08.05.2019  
Received May 08, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52>  
УДК 616.12-008.331.1-008.9-092-002



# Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет,  
61022, Украина, Харьков, пр. Науки, 4

## Аннотация

В последние годы коморбидное течение сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии с нарушенной толерантностью к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа, приобретает все большую актуальность в развитых странах мира. В связи с этим возрастает необходимость более детального изучения общих механизмов развития артериальной гипертензии, предиабета и сахарного диабета 2-го типа, а именно воспаления. Исследований, которые изучают роль воспаления при артериальной гипертензии и сопутствующих глюкометаболических нарушений, множество, однако точные механизмы, с помощью которых активированные иммунные клетки приводят к развитию и поддержанию этих состояний, еще предстоит выяснить. Получение новых данных в этой области может привести к более глубокому пониманию патогенеза кардиометаболических нарушений и позволит прогнозировать развитие этих расстройств на ранних этапах, разрабатывать эффективную профилактическую и терапевтическую тактику их коррекции.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, цитокины.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
<b>Для цитирования:</b>	Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):45–52. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52</a> .

## The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension

Larysa V. Zhuravlyova, Maria V. Kulikova

Kharkiv National Medical University,  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

## Abstract

In recent years, the comorbid course of cardiovascular diseases, primarily arterial hypertension with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus, is becoming increasingly important in the developed countries of the world. In this regard, the need for a more detailed study of the general mechanisms of the development of arterial hypertension, pre-diabetes, and type 2 diabetes mellitus, namely inflammation, is increasing. There are many studies that investigate the role of inflammation in hypertension and associated glucometabolic disorders, but the exact mechanisms by which activated immune cells lead to the development and maintenance of these conditions remain to be seen. Obtaining new data in this area may contribute to a deeper understanding of cardiometabolic disorder pathogenesis. It may allow to predict the progression of these disorders at the early stages and to develop effective preventive and therapeutic tactics for their correction.

Куликова Мария Валерьевна, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

<b>Keywords:</b>	arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, cytokines.
<b>Conflict of interest:</b>	there is no conflict of interest to be declared.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):45–52. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52</a> .

Развитие артериальной гипертензии (АГ) влечет за собой большой риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в общей популяции, так и у больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Так, у больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у больных СД 1-го типа, 60–80% – у лиц СД 2-го типа, 20–40% – у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Установлено, что повышение артериального давления (АД) является одним из ведущих патогенетических факторов развития и прогрессирования микрососудистых, прежде всего диабетической нефропатии, осложнений у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа [1, 2].

В последние годы во всех странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности СД, что позволяет сделать вывод о развитии новой глобальной эпидемии неинфекционного характера – эпидемии СД. По данным эпидемиологов, в 2000 г. насчитывалось более 190 млн человек, страдающих СД, а по предварительным расчетам в 2025 г. это число возрастет до 330 млн человек. То есть каждые 10–15 лет количество больных СД удваивается, причем предполагается, что у большого количества больных имеет место недиагностированный СД [3–5].

СД 2-го типа страдают примерно 90–95% больных, и у большинства этих пациентов встречается патология сердечно-сосудистой системы. Именно ССЗ являются главной причиной летальных исходов у больных СД 2-го типа (65–75% больных). У больных СД кардиоваскулярные заболевания не только встречаются значительно чаще, но и сопровождаются более тяжелым течением, чем у больных без СД. Так, метаанализ 37 исследований, которые включали обследование 447 064 пациентов, показал, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3,5 раза выше у мужчин с СД и на 2,06% выше у женщин по сравнению с таковым риском у лиц того же возраста, не страдающих СД [6].

По данным других эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. Следует также отметить, что клинические проявления атеросклероза у лиц с СД наступают значительно раньше, чем в общей популяции и характеризуются распространенностью и более тяжелым клиническим течением [7].

Обычно у больных с СД 2-го типа АГ может развиваться во время клинической манифестации диабета или даже

предшествовать появлению гипергликемии. Известно, что 35–75% всех случаев сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2-го типа обусловлено именно гипертензией. Роль АГ как фактора риска микро- и макрососудистых осложнений СД подтверждена результатами проспективного исследования с участием пациентов с СД 2-го типа – UKPDS. Снижение уровня среднего систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. было связано со снижением риска развития всех осложнений СД на 12%, смертности, обусловленной диабетом, – на 15%, инфаркта миокарда – на 11%, микрососудистых осложнений – на 13% [8].

Сегодня макрососудистые осложнения являются главной причиной смерти у больных с СД 2-го типа, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении таких больных. Так, в возрасте от 30 до 55 лет от инфаркта миокарда погибает 35% больных СД, в то время как в общей популяции сердечно-сосудистые осложнения являются причиной смерти только 8% мужчин и 4% женщин соответствующей возрастной группы [9].

В последнее время изучение проблемы сочетанного течения АГ и СД 2-го типа приобретает все большую актуальность. АГ и СД 2-го типа в большинстве случаев имеют общие патогенетические механизмы развития, а именно инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, ожирение, преимущественно абдоминального типа, а также воспаление и генетические факторы.

Развитию СД 2-го типа предшествуют пограничные нарушения углеводного обмена. Известно, что у большинства пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена наблюдалось развитие СД 2-го типа в течение 3–10 лет. Повышенный уровень глюкозы натощак до пограничных показателей и наличие нарушения толерантности к глюкозе не являются критериями диагноза СД 2-го типа, однако в дальнейшем могут способствовать развитию этого заболевания. То есть наличие предиабета является фактором риска развития СД 2-го типа в будущем.

Анализ исследований, которые были посвящены изучению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне глюкометаболических расстройств, а именно предиабета, установил, что при наличии гипергликемии натощак и нарушении толерантности к глюкозе суммарный риск составляет 1,10 [10].

В классификации гликемических нарушений ADA 2010 г. в качестве критерия предиабета добавили еще один показатель – уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) натощак. Нормальное значение HbA1c со-

ставляет 5,7% и ниже, повышение уровня HbA1c от 5,7 до 6,4% рассматривается как предиабет, уровень HbA1c 6,5% и выше является критерием СД 2-го типа [11].

При наличии СД 2-го типа или нарушении толерантности к глюкозе с АГ, дислипидемией, гиперурикемией частота выявления ИР составляет 95%, что свидетельствует о том, что ведущим механизмом развития этих сопутствующих нозологий является именно ИР. Под термином ИР понимают снижение реакции инсулин-чувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации в крови. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках, жировой ткани – в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, которая приводит к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где становятся основным источником синтеза атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется сниженным синтезом гликогена и активацией распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз), синтезом глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровь. Эти процессы в печени активируются вследствие отсутствия их подавления инсулином [12, 13].

Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Гиперинсулинемия считается маркером ИР и предвестником СД 2-го типа. Впоследствии при нарастании признаков ИР  $\beta$ -клетки поджелудочной железы перестают справляться с возросшей нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулин-секреторной способности и клинической манифестации СД 2-го типа, развитию АГ, дислипидемии [14]. Гипергликемия, в свою очередь, еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет инсулин-секреторную функцию  $\beta$ -клеток [15].

Развитие АГ при гиперинсулинемии объясняется следующими механизмами: инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Также инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к утолщению стенки сосудов. Кроме того, ИР может развиваться вторично при длительном течении АГ. Гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ангиотензина II (АТ II), вызывают резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что может способствовать развитию нарушения толерантности к глюкозе, а потом и СД 2-го типа. То есть ИР может быть следствием гиперактивности РАС, которая поддерживает высокий уровень артериального давления [16].

Активация локальных РАС имеет также особое значение в совместном развитии АГ и сопутствующих метаболических нарушений, ИР, тяжелых поражений органов-мишеней [17]. По мере накопления висцерального жира интенсивность захвата глюкозы прогрессивно уменьшается. Жировая ткань вовлекается в реализацию целого ряда биологических процессов, а именно энергетический метаболизм, нейроэндокринную функцию, иммунный ответ. Избыток жировой ткани, прежде всего висцерального жира, сопровождается развитием выраженных метаболических нарушений и вызывает развитие СД 2-го типа, ИБС. Эндокринная функция жировой ткани заключается в высвобождении провоспалительных цитокинов, адипокинов, белков РАС, которые являются связующим звеном между ожирением и развитием кардиометаболических расстройств [18].

Продукция АТ II, АПФ и альдостерона в жировой ткани значительно увеличивается при наличии АГ, сердечной недостаточности и СД 2-го типа. Усиленный локальный синтез АТ II сопровождается развитием воспаления и иммунного ответа [19–23]. Среди субстанций, которые принимают активное участие в развитии воспаления, наиболее изученными являются фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и лептин [24–26]. Секреция ФНО- $\alpha$  наблюдается преимущественно в висцеральном жировом депо. Основное действие ФНО- $\alpha$  связано с развитием ожирения, ИР, угнетением способности инсулина индуцировать экспрессию GLUT-4 в жировой ткани. Именно здесь ФНО- $\alpha$  подавляет экспрессию генов, ответственных за захват и депонирование свободных жирных кислот и глюкозы, адипогенез и липогенез, снижает продукцию адипонектина и стимулирует продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6). Экспрессия интерлейкина-6 (ИЛ-6) в жировой ткани и его концентрация в крови связаны с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и ИР. Он действует как непосредственно, так и посредством усиления продукции ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-1 (ИЛ-1) [27]. ИЛ-6 подавляет передачу в клетку инсулинового сигнала, его введение вызывает гиперлипидемию, гипергликемию и ИР, а повышение его содержания в плазме является предиктором развития СД 2-го типа [28, 29].

Таким образом, понятно, что цитокины могут быть привлечены к патогенезу не только АГ, но и к сопутствующим глюкометаболическим нарушениям, а именно предиабету, СД 2-го типа. Гиперцитокинемия вызывает ИР, что в свою очередь приводит к гиперинсулинемии [30]. Увеличение массы висцерального жира проявляется абдоминальным ожирением, способствует повышению секреции провоспалительных цитокинов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа и воспаления у больных с АГ и сопутствующими нарушениями углеводного обмена [31].

Механизмы патогенного действия АТ II при СД 2-го типа обусловлены не только его мощным сосудосуживающим эффектом, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани;

в ткани сердца активирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосудов провоцирует развитие атеромы [32]. Все эти процессы в органах-мишенях в основном реализуются через способность АТ II активировать систему цитокинов, то есть через его возможность стимулировать выброс биологически активных субстратов – факторов роста и цитокинов.

Цитокины представляют собой пептиды, которые синтезируются различными клетками иммунной системы и имеют специфическое влияние на взаимодействие и коммуникацию между клетками организма. Существуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Как сигнальные молекулы они опосредуют и регулируют иммунитет, воспаление и кроветворение.

Цитокины и их рецепторы имеют очень высокое сродство друг к другу, благодаря чему они могут опосредовать свои биологические эффекты. Так, цитокины могут регулировать активность клеток в интерактивной форме и иметь разнообразную деятельность. Плейотропные эффекты цитокинов проявляются, когда один цитокин имеет множество различных функций. Несколько различных цитокинов могут опосредовать такие же или аналогичные функции. Синергизм действия происходит, когда комбинированное действие двух цитокинов на клеточную активность больше, чем аддитивное действие отдельных цитокинов. Антагонистический эффект имеет место быть, когда действие одного цитокина подавляет или нивелирует эффекты другого цитокина [33–35].

Интерлейкины (ИЛ) – группа природных белков среди цитокинов, опосредующих взаимодействие между клетками. ИЛ регулируют созревание клеток и их дифференцировку. Они особенно важны в стимулировании иммунных реакций, таких как воспаление.

Так же как и другие цитокины ИЛ быстро секретируются в ответ на стимул, такой как инфекционный агент. После того, как продукция ИЛ состоялась, он направляется в клетки-мишени и связывается с ними с помощью рецептора на поверхности клетки. Это взаимодействие запускает каскад сигналов внутри клетки-мишени, которые в конечном счете меняют поведение клетки.

Сегодня насчитывается более 40 ИЛ, имеющих различные биологические свойства. Иммунологические функции большинства ИЛ известны в некоторой степени. ИЛ-1 и ИЛ-2 в первую очередь ответственны за активацию Т- и В-лимфоцитов, которые являются неотъемлемой частью возникновения иммунного ответа. ИЛ-1 вместе с ИЛ-6 также является медиатором воспаления. ИЛ-4 часто приводит к увеличению секреции антител лимфоцитами. Совокупность ИЛ, стимулированных конкретным инфекционным агентом, определяет, какие клетки будут реагировать на инфекцию, и влияет на некоторые клинические проявления заболевания [36, 37].

Прошло два десятилетия с момента установления выраженной активности провоспалительных цитокинов при наличии ожирения. Это открытие было катализатором для принятой парадигмы, что перегрузка питательными веществами способствует воспалению и объединяет метаболические и иммунные системы, в условиях чего вос-

паление может быть патологическим. Однако воспаление является адаптивным и энергозатратным процессом. Так, быстрая мобилизация накопленной энергии цитокинами, такими как ИЛ, имеет решающее значение для инициации любой воспалительной реакции. Таким образом, роль ИЛ в метаболизме и энергетическом гомеостазе является более сложной, чем считалось ранее. Недавние исследования установили, что, хотя чрезмерное производство нескольких ИЛ является отрицательным, блокада или недостаточность их в равной степени нежелательны. В свою очередь, СД и воспаление были связаны наблюдением, что лечение высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способствовало снижению глюкозурии у пациентов с СД 2-го типа [38].

ИЛ-18 является членом ИЛ-1 семейства цитокинов. Исследования, проведенные на мышах, показали, что продукция ИЛ-18 была снижена у этих мышей, что было связано с улучшением метаболического гомеостаза при перегрузке питательными веществами [39], демонстрируя ИЛ-18 как медиатор устойчивости к инсулину в контексте воспаления, индуцированного ожирением. Отмечено, что ИЛ-18 повышается в крови у лиц с ожирением и у пациентов с СД 2-го типа [40].

Дополнительно к воздействию на Th1-клетки ИЛ-18 является сильным стимулятором активности естественных клеток-киллеров как в одиночку, так и в комбинации с ИЛ-15. Вместе с ИЛ-2 ИЛ-18 может также стимулировать производство ИЛ-13 и других цитокинов Th2. Таким образом, неудивительно, что активность ИЛ-18 связана с многочисленными нарушениями, ассоциированными с воспалением, к которым относятся инфекции, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, рак, атеросклероз, а также метаболический синдром, составляющими которого являются АГ и СД 2-го типа [41–44].

Семейство ИЛ-10 – интерфероны и интерферон-подобные молекулы, которые иницируют широкий спектр иммунных сигналов и модулируют воспалительные реакции, подавляют или стимулируют рост клеток, которые вызывают или ингибируют апоптоз.

ИЛ-10 является регуляторным цитокином, который играет важную роль в регуляции иммунного ответа и имеет плейотропные эффекты на многочисленные типы клеток, экспрессирующих ИЛ-10-рецептор 1 (ИЛ-10R1) и ИЛ-10-рецептор 2 (ИЛ-10R2). Вместе с ИЛ-4 и ИЛ-13 ИЛ-10 является классическим противовоспалительным цитокином. Нет достаточного количества исследований относительно влияния ИЛ-10 на метаболизм, однако известно, что введение ИЛ-10 может повысить чувствительность тканей к инсулину [45].

Отмечено, что ИЛ-10 является защитным фактором в отношении развития ИР, индуцированной высоким содержанием жиров в печени [46]. Избыточная экспрессия ИЛ-10 у мышей, которые находились на диете с высоким содержанием жиров, предотвращает увеличение массы тела и развитие нарушения толерантности к глюкозе. К тому же в этом исследовании повышение уровня ИЛ-10 способствовало предотвращению инфильтрации макрофагов в жировой ткани [47].



Интересно отметить, что воспалительная реакция, ожирение и ИР усугубляются при удалении ИЛ-10 из клеток полученных гемопоэтических культур. Между тем при лишении иммунной клетки ИЛ-10, наблюдается повышенная секреция этого цитокина в печени и/или жировой ткани. То есть можно предположить, что эти ткани чувствительны к содержанию ИЛ-10 и компенсаторно саморегулируются к его продукции [48].

Существует предположение, что СД является иммунозависимым заболеванием, при котором характер экспрессии цитокинов меняется. Так, при наличии СД 2-го типа моноциты периферической крови производят большее количество цитокинов, чем у пациентов без СД 2-го типа. Установлена ассоциация ИЛ-10 с иммунологическими расстройствами, такими как рассеянный склероз, нефротический синдром, при СД 2-го типа. Результаты исследований, направленных на изучение активности ИЛ-10 при СД 2-го типа, показывают, что низкий сывороточный уровень ИЛ-10 можно рассматривать как фактор риска развития СД 2-го типа [49].

Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных обеспечили прямые доказательства того, что ИЛ-10 может иметь некоторые защитные свойства против развития эндотелиальной дисфункции при СД. Кроме того, было продемонстрировано, что эндогенный ИЛ-10 является важным противовесом механизмам, которые являются причиной развития эндотелиальной дисфункции при СД. Введение ИЛ-10 повышает пероральную толерантность при СД [50]. Эти результаты подтверждают концепцию о том, что ИЛ-10 является важным предупредительным компонентом при СД [51].

Сведения об активности ИЛ-10 при кардиометаболических нарушениях несколько противоречивы. Так, по данным одних исследователей, установлен повышенный циркулирующий уровень ИЛ-10 при ожирении и низкий уровень ИЛ-10, ассоциированный с метаболическим синдромом [52]. В другом исследовании у пациентов с ожирением уровень ИЛ-10 также был повышенным, однако метаболический синдром не был ассоциирован со снижением уровня ИЛ-10 [53]. Продемонстрирована значительная положительная корреляция между циркулирующим уровнем ИЛ-10 и чувствительностью тканей к инсулину. Кроме того, ИЛ-10 также ассоциировался с другими показателями, плотно связанными с чувствительностью тканей к инсулину, такими как содержание инсулина натощак и после нагрузки глюкозой [54].

### Заключение

Таким образом, сывороточные уровни цитокинов у пациентов с АГ значительно варьируют в зависимости от наличия сопутствующих глюкометаболических нарушений. Ряд исследований продемонстрировали связь АГ с повышенной активностью провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2-го типа, в то время как противовоспалительные цитокины способны оказывать протективное действие в отношении развития углеводных нарушений. Более глубокое изучение роли воспаления в развитии АГ и сопутствующих метаболических нарушений позволит выявлять подобные нарушения на более ранних этапах и выработать новые мишени для эффективной терапии таких пациентов.

### Литература

- Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS), II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 1993;11(3):319–325.
- Багрий А.Э., Дядык О.И., Жаринов О.И., Маньковский Б.Н., Сиренко Ю.Н., Целуйко В.И. и др. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. Киев: Четверта хвиля; 2009:160.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M., van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007;28:88–136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
- International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type-2 diabetes. <http://www.idf.org>.
- 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):104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-7.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and woman: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73–76. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
- Гуревич М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. *PMJ.* 2017;20:1490–1494.
- Alder A.I., Stratton I.M., Neil H., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412–419. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.412.
- Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2007;63(2):13–17.
- Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for the cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(13):1310–1317. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.060.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(1):S62–S69.
- Kowalska I., Straczekowski M., Nikolajuk A., Adamska A., Karczewska-Kupczewska M., Otziomek E. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2008;57(11):1539–1544. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.06.008.
- Гопцій О.В., Ковальова О.М. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. *Медицина сьогодні і завтра.* 2009;1:62–67.
- Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 2010;72:219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
- Sears D.D., Hsiao G., Hsiao A., Yu J.G., Courtney C.H., Ofrecio J.M. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *PNAS.* 2009;106(44):18745–18750. DOI: 10.1073/pnas.0903032106.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004:168.
- Dietze G.J., Henriksen E.J. Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(2):75–88. DOI: 10.3317/jraas.2008.011.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий врач.* 2010;(11):27–33.
- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMr043430.

20. Suzuki J., Iwai M., Mogi M., Oshita A., Yoshii T., Higaki J. et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(4):917–921. DOI: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
21. Crowther N.J., Ferris W.F., Ojwang P.J., Rheeder P. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006;64(5):535–541. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02505.x.
22. Амбросова Т.М., Ащеулова Т.В. Діагностичні підходи до верифікації метаболічного синдрому у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Аналіз поширеності ожиріння у організованій популяції. *Медицина сьогодні і завтра*. 2009;1:56–61.
23. Амбросова Т.М. Маркери кардіометаболічного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. *Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей*. 2010;14(1):11–17.
24. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у прогресуванні артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2007;6:55–59.
25. Амбросова Т.Н., Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Взаимосвязи активности ФНО- $\alpha$  с развитием инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. *Лекарства Украины*. 2009;1:120–123.
26. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–2200. DOI: 10.1210/en.2003-0285.
27. Rondinone C.M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrinology*. 2006;29(1):81–90. DOI: 10.1385/ENDO.29:1:181.
28. Le K.A., Mahurkar S., Alderete T., Hasson R.E., Adam T.C., Kim J.S. et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NK-kB stress pathway. *Diabetes*. 2011;60:2802–2809. DOI: 10.2337/db10-1263.
29. Гонцій О.В., Ащеулова Т.В., Амбросова Т.М., Ковальова О.М. Гіперцитокінемія та гіперлептінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. *Журнал АМН України*. 2009;15(3):582–589.
30. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolism disorders. *Nutrition Reviews*. 2007;65(12):152–156. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x.
31. Капустник В.А., Костюк И.Ф., Шелест Б.А., Ковалева Ю.А. Изменения содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с ожирением в зависимости от длительности заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2016; 8(80):40–44.
32. Zhung J.M., Jianxiong A. Cytokines, inflammation and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007;45(2):27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
33. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков; 2007:226.
34. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии. *Сердечная недостаточность*. 2011;2:93–100.
35. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):701–721. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
36. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;4(58):4–16. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
37. Черешнева М.В., Черешнев В.А. Иммунопатологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011;6:557–568.
38. Febbraio M.A. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(6):311–319. DOI: 10.1016/j.tem.2014.02.004.
39. Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Myntatt R.L. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 2011;17:179–188. DOI: 10.1038/nm.2279.
40. Park S., Cheon S., Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell Mol. Immunol.* 2007;4:329–335.
41. Dinarello C.A. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin. Nephrol.* 2007;27(1):98–114. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.013.
42. Netea M.G., Joosten L.A., Lewis E., Jensen D.R., Voshol P.J., Kullberg B.J. et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat. Med.* 2006;12(6):650–656. DOI: 10.1038/nm1415.
43. Zorrilla E.P., Sanchez-Alavez M., Sugama S., Brennan M., Fernandez R., Bartfai T. et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(26):11097–11102. DOI: 10.1073/pnas.0611523104.
44. Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И. Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник КазНМУ*. 2017;1:264–268.
45. Cintra D.E., José R.P., Eliana P.A. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J. Hepatol.* 2008;48:628–637.
46. Gao M., Zhang C., Ma Y., Bu L., Yan L., Liu D. Hydrodynamic delivery of mIL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Mol. Ther.* 2013; 21(10):1852–1861. DOI: 10.1038/mt.2013.125.
47. Kowalski G.M., Nicholls H.T., Risis S., Watson N.K., Kanellakis P., Bruce C.R. et al. Deficiency of haematopoietic-cell-derived IL-10 does not exacerbate high-fat-diet-induced inflammation or insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2011;54(4):888–899. DOI: 10.1007/s00125-010-2020-5.
48. Yaghini N., Mahmoodi M., Asadikaram G.R., Hassanshahi G.H., Hassanshahi Gh.H., Khoramdelazad H., Kazemi Arababadi M. Serum levels of interleukin 10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2011;13(10):752.
49. Mälärstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94(6):724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271.
50. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Giugliano G., Marfella R., Nicoletti G. et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1055–1058. DOI: 10.1210/jc.2002-021437.
51. Han X., Kitamoto S., Wang H., Boisvert W.A. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The FASEB J.* 2010;24(8):2869–2880. DOI: 10.1096/fj.09-148155.
52. Hillhouse E.E., Beauchamp C., Chabot-Roy G., Dugas V., Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T-cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol. Cell Biol.* 2010;88(8):771–780. DOI: 10.1038/icb.2010.84.
53. Manigrasso M.R., Ferroni P., Santilli F., Taraborelli T., Guagnano M.T., Michetti N. et al. Association between circulation adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *JCEM*. 2005;90(10):5876–5879. DOI: 10.1210/jc.2005-0281.
54. Sonnett T.E., Levien T.L., Gates B.G., Robinson J.D., Campbell R.K. Diabetes: diabetes mellitus, inflammation, obesity: proposed treatment pathways for current and future therapies. *Ann. Pharmacother.* 2010;44(4):701–711. DOI: 10.1345/aph.1M640.
3. Ryden L., Standl E., Bartnik M., van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007;28:88–136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
4. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type-2 diabetes. <http://www.idf.org>.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Dia-*

- betes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2004116-7.
6. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and woman: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–76. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
  7. Gurevich M.A. Diabetes and diseases of the cardiovascular system. *RMJ*. 2017;20:1290–1494 (In Russ.).
  8. Alder A.I., Stratton I.M., Neil H., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412–419. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.412.
  9. Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2007;63(2):13–17.
  10. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for the cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(13):1310–1317. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.060.
  11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S62–S69.
  12. Kowalska I., Straczkowski M., Nikolajuk A., Adamska A., Karczewska-Kupczewska M., Oziomek E. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(11):1539–1544. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.06.008.
  13. Gopcsi O.V., Kovalova O.M. The activity of adipocytosis is deceptive due to the reality of insulin resistance in illnesses on the arterial hypertension of the adrenal glands. *Medicine Today and Tomorrow*. 2009;1:62–67 (In Ukr.).
  14. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 2010;72:219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
  15. Sears D.D., Hsiao G., Hsiao A., Yu J.G., Courtney C.H., Ofrecio J.M. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *PNAS*. 2009;106(44):18745–18750. DOI: 10.1073/pnas.0903032106.
  16. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica; 2004:168 (In Russ.).
  17. Dietze G.J., Henriksen E.J. Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(2):75–88. DOI: 10.3317/jraas.2008.011.
  18. alabolkin M.I., Klebanova E.M. Adipose tissue hormones and their role in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Attending Doctor*. 2010;(11):27–33 (In Russ.).
  19. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMr043430.
  20. Suzuki J., Iwai M., Mogi M., Oshita A., Yoshii T., Higaki J. et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(4):917–921. DOI: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
  21. Crowther N.J., Ferris W.F., Ojwang P.J., Rheeder P. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006;64(5):535–541. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02505.x.
  22. Ambrosova T.M., Ashcheulova T.V. Diagnostic criteria for verification of metabolic syndrome in patients with arterial hypertension. *Medicine Today and Tomorrow*. 2009;1:56–61 (In Ukr.).
  23. Ambrosova T.M. Markers of cardiometabolic risk in patients with hypertension with concomitant obesity and type 2 diabetes. *The Questions of Experimental and Clinical Medicine: a Collection of Articles*. 2010;14(1):11–17 (In Ukr.).
  24. Ascheulova T.V., Kovalyova O.M. Bifunctional role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and soluble receptors in tumor necrosis factor- $\alpha$  in the progression of arterial hypertension. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2007;6:55–59 (In Ukr.).
  25. Ambrosova T.N., Kovaleva O.N., Ashcheulova T.V. The relationship of the activity of TNF- $\alpha$  with the development of insulin resistance in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Medications of Ukraine*. 2009;1:120–123 (In Russ.).
  26. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–2200. DOI: 10.1210/en.2003-0285.
  27. Rondinone C.M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrinology*. 2006;29(1):81–90. DOI: 10.1385/ENDO:29:1:181.
  28. Le K.A., Mahurkar S., Alderete T., Hasson R.E., Adam T.C., Kim J.S. et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NK-kB stress pathway. *Diabetes*. 2011;60:2802–2809. DOI: 10.2337/db10-1263.
  29. Gopci O.V., Ascheulova T.V., Ambrosova T.M., Kovaleva O.M. Hypercytopnemia and hyperleptinemia in patients with obesity hypertension. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2009;15(3):582–589 (In Ukr.).
  30. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolism disorders. *Nutrition Reviews*. 2007;65(12):152–156. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x.
  31. Kapustnik V.A., Kostyuk I.F., Shelest B.A., Kovaleva Yu.A. Changes in the content of cytokines in patients with arterial hypertension and obesity, depending on the duration of the disease. *International Endocrinological Journal*. 2016;8(80):40–44 (In Russ.).
  32. Zhung J.M., Jianxiong A. Cytokines, inflammation and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007;45(2):27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
  33. Kovaleva O.N., Ambrosova T.N., Ashcheulova T.V., Demyanets S.V. Cytokines: general biological and cardiac effects. Kharkov; 2007:226 (In Russ.).
  34. Kovaleva O.N. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Heart Failure*. 2011;2:93–100 (In Russ.).
  35. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):701–721. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
  36. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 4. The dynamics of the process. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2014;4(58):4–16 (In Russ.). DOI: .
  37. Cheresheva M.V., Chereshev V.A. Immunopathological mechanisms of local inflammation. *Medical Immunology*. 2011;6:557–568 (In Russ.).
  38. Febbraio M.A. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(6):311–319. DOI: 10.1016/j.tem.2014.02.004.
  39. Vandannagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Mynatt R.L. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 2011;17:179–188. DOI: 10.1038/nm.2279.
  40. Park S., Cheon S., Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell Mol. Immunol.* 2007;4:329–335.
  41. Dinarello C.A. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin. Nephrol.* 2007;27(1):98–114. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.013.
  42. Netea M.G., Joosten L.A., Lewis E., Jensen D.R., Voshol P.J., Kullberg B.J. et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat. Med.* 2006;12(6):650–656. DOI: 10.1038/nm1415.
  43. Zorrilla E.P., Sanchez-Alavez M., Sugama S., Brennan M., Fernandez R., Bartfai T. et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(26):11097–11102. DOI: 10.1073/pnas.0611523104.
  44. Shinetova L.E., Omar A., Elubaeva L., Akparova A.Yu., Bersimbaev R.I. Cytokines and arterial hypertension. *Bulletin of KazNMU*. 2017;1:264–268 (In Russ.).
  45. Cintra D.E., José R.P., Eliana P.A. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J. Hepatol.* 2008;48:628–637.
  46. Gao M., Zhang C., Ma Y., Bu L., Yan L., Liu D. Hydrodynamic delivery of miL10 gene protects mice from high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Mol. Ther.* 2013;21(10):1852–1861. DOI: 10.1038/mt.2013.125.
  47. Kowalski G.M., Nicholls H.T., Risis S., Watson N.K., Kanellakis P., Bruce C.R. et al. Deficiency of haematopoietic-cell-derived IL-10 does not

- exacerbate high-fat-diet-induced inflammation or insulin resistance in mice. *Diabetologia*. 2011;54(4):888–899. DOI: 10.1007/s00125-010-2020-5.
48. Yaghini N., Mahmoodi M., Asadikaram G.R., Hassanshahi G.H., Hassanshahi Gh.H., Khoramdelazad H., Kazemi Arababadi M. Serum levels of interleukin 10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2011;13(10):752.
49. Mälarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94(6):724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271.
50. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Giugliano G., Marfella R., Nicoletti G. et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1055–1058. DOI: 10.1210/jc.2002-021437.
51. Han X., Kitamoto S., Wang H., Boisvert W.A. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The FASEB J.* 2010;24(8):2869–2880. DOI: 10.1096/fj.09-148155.
52. Hillhouse E.E., Beauchamp C., Chabot-Roy G., Dugas V., Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T-cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol. Cell Biol.* 2010;88(8):771–780. DOI: 10.1038/icb.2010.84.
53. Manigrasso M.R., Ferroni P., Santilli F., Taraborelli T., Guagnano M.T., Michetti N. et al. Association between circulation adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *JCEM*. 2005;90(10):5876–5879. DOI: 10.1210/jc.2005-0281.
54. Sonnett T.E., Levien T.L., Gates B.G., Robinson J.D., Campbell R.K. Diabetes mellitus, inflammation, obesity: proposed treatment pathways for current and future therapies. *Ann. Pharmacother.* 2010;44(4):701–711. DOI: 10.1345/aph.1M640.

### Информация о вкладе авторов

Журавлева Л.В. предложила концепцию, дизайн, участвовала в обсуждении выводов, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Куликова М.В. осуществила литературный поиск и анализ материалов, написание рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

### Сведения об авторах

**Журавлева Лариса Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: [prof.zhuravlyova@gmail.com](mailto:prof.zhuravlyova@gmail.com).

**Куликова Мария Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

 **Куликова Мария Валерьевна**, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

### Information on author contributions

Zhuravlyova L.V. proposed a concept and design, participated in the discussion of conclusions, and contributed to the refinement of the original version of the manuscript.

Kulikova M.V. carried out a literature search, analysis of materials, and writing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.


### Information about the authors

**Larisa V. Zhuravlyova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: [prof.zhuravlyova@gmail.com](mailto:prof.zhuravlyova@gmail.com).

**Maria V. Kulikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

 **Maria V. Kulikova**, e-mail: [medicl\\_2009@ukr.net](mailto:medicl_2009@ukr.net).

Поступила 17.06.2019  
Received June 17, 2019





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59>  
УДК 616.12-008.331.1-085.015.46-06:616.127-005.4-02



# Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

**В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Е.С. Ситкова**

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

Кардиальные изменения у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) имеют высокую частоту встречаемости. В частности, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и снижение коронарного резерва играют самостоятельную роль в определении риска сердечно-сосудистых осложнений. Диагностические подходы к их выявлению в настоящее время представлены широким спектром высокоинформативных исследований с использованием современного ультразвукового оборудования, магнитно-резонансного томографа, компьютерного томографа, гамма-камеры. Активное изучение вовлечения каскада патофизиологических механизмов в развитие кардиальных изменений при АГ позволяет не только выявлять факторы, связанные с тяжестью поражения, но и находить новые точки приложения для реализации кардиопротекции и снижения сердечно-сосудистого риска. Наряду с медикаментозными возможностями в настоящее время активно изучается метод ренальной денервации. Несмотря на высокую вариабельность результатов и их плохую предсказуемость, ряд исследований показывает эффективность данного метода в коррекции структурно-функционального состояния миокарда, что имеет важное прогностическое значение при резистентной АГ.

<b>Ключевые слова:</b>	гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кардиопротективная эффективность, субэндокардиальное повреждение, ренальная денервация.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Ситкова Е.С. Кардиальная патология у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):53–59. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59</a> .

## Cardiac pathology in patients with resistant hypertension

**Victor F. Mordovin, Tatyana M. Ripp, Ekaterina S. Sitkova**

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

Patients with resistant arterial hypertension have a high prevalence of cardiac pathology. In particular, left ventricular hypertrophy and reduced coronary reserve play independent role in determining the risk of cardiovascular complications. Diagnostic approaches to their detection are currently represented by a wide range of highly informative studies using modern ultrasound equipment, magnetic resonance imaging, computed tomography scanner, and gamma camera. The active study of the involvement of the cascade of pathophysiological mechanisms in the development of cardiac changes in hypertension allows not only to identify the factors associated with the severity of the lesion, but also to find new application points for the cardioprotection and to reduce cardiovascular risk. Along with the pharmacological capabilities, the renal denervation method

✉ Ситкова Екатерина Сергеевна, e-mail: [chekruzhova@mail.ru](mailto:chekruzhova@mail.ru).

is currently under active study. Despite high variability of the results and their poor predictability, a number of studies show the efficiency of this method in correcting the structural and functional changes in the heart, which is of important prognostic value for resistant hypertension.

<b>Keywords:</b>	hypertension, left ventricular hypertrophy, cardioprotective efficacy, subendocardial damage, renal denervation.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Mordovin V.F., Ripp T.M., Sitkova E.S. Cardiac pathology in patients with resistant hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):53–59. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-53-59</a> .

Одним из наиболее характерных проявлений патологии сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) является возникновение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), обусловленной хронической гемодинамической нагрузкой на сердце и влиянием комплекса гормонально-метаболических факторов [1, 2]. К числу нейрогуморальных факторов, являющихся промоутерами ГЛЖ, относятся ангиотензин-2, альдостерон, норэпинефрин и инсулин, поскольку они стимулируют гипертрофию кардиомиоцитов и матриксного каркаса независимо от уровней артериального давления (АД) [3]. Существенное значение придается также наличию метаболических нарушений. В группах пациентов, стандартизованных по полу, возрасту и показателям суточного мониторирования АД (СМАД), у больных с метаболическим синдромом отмечалось статистически значимое повышение показателей массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) [4].

Сложные механизмы влияния негемодинамических факторов на изменения ММ ЛЖ остаются недостаточно изученными, хотя последние годы им придается все большее значение. ГЛЖ, являясь достаточно типичным проявлением поражения органов-мишеней при АГ, развивается, тем не менее, только у части пациентов. Так, по данным метаанализа 30 наиболее значимых исследований, включающих 19 754 пациента, частота выявления ГЛЖ составила 10–19% в популяционных исследованиях, 19–48% в когорте пациентов с ранее выявленной, но нелеченной АГ и достигала 58–77% у больных с тяжелым течением АГ и пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа [5]. Изучению особенностей формирования патологии сердца при тяжелых формах заболевания придается особое значение. Прежде всего, это касается пациентов с резистентной АГ, которая диагностируется при сохраняющихся уровнях АД выше 140/90 мм рт. ст., несмотря на использование трех гипотензивных препаратов, включая диуретик. При этой форме заболевания наблюдается значительное повышение частоты возникновения кардиocereбральных осложнений, сердечной и почечной недостаточности [6, 7]. В одном из исследований, выполненных с использованием повторного СМАД, было показано, что у пациентов с резистентной АГ частота возникновения кардиocereбральных осложнений достигает 24% за 49-месячный период наблюдения. При повышении уровней диастолического АД от нижнего к

среднему и высокому квартилям этот риск возрастает от 2,2 до 9,5 и 13,6 на 100 пациенто-лет [8].

Одной из наиболее значимых причин неблагоприятного прогноза и повышенного риска возникновения осложнений у пациентов с резистентной АГ является более частое формирование у них ГЛЖ по сравнению с больными с медикаментозно контролируемым течением заболевания. Так, в исследовании, включавшем 471 больного с резистентной АГ, эхокардиографические признаки ГЛЖ были выявлены у 383 (81%) обследованных пациентов [9]. По данным метаанализа, включавшего 3 325 пациентов с резистентной АГ, частота выявления признаков ГЛЖ варьировала от 55 до 75%, причем у пациентов с признаками систолической перегрузки на электрокардиограмме (ЭКГ) эта частота повышалась до 91% [10].

В отечественных исследованиях, посвященных данной проблеме, было показано, что частота выявления ГЛЖ у больных с резистентной АГ достигала в среднем 84,5% [11, 12]. Неблагоприятное прогностическое значение наличия ГЛЖ известно достаточно хорошо. По данным литературы, риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов возрастает в 2–4 раза по сравнению с больными с нормальной ММ ЛЖ [13–15]. Показано, что увеличение ММ ЛЖ на каждые 50 г/м<sup>2</sup> увеличивает показатели риска возникновения сердечно-сосудистой летальности до 1,73 и 2,12 у мужчин и женщин соответственно [16]. По данным метаанализа 20 исследований, включающих 48 545 пациентов, наличие ГЛЖ приводит к возрастанию сердечно-сосудистой летальности и общей летальности до 2,3 у мужчин и 2,5 у женщин [17].

Для обеспечения кровоснабжения увеличенной ММ ЛЖ требуется адекватное возрастание коронарного кровотока, однако в большинстве случаев ГЛЖ ассоциируется с миокардиальной ишемией даже при отсутствии изменений крупных коронарных артерий [18, 19]. Обусловлено это тем, что возникновение ГЛЖ связано со снижением коронарного резерва, определяемого как разница между базальными показателями и их максимальным возрастанием при проведении фармакологических тестов, таких как проба с аденозином [20].

Коронарный резерв в трансмуральных сосудах, кровоснабжающих субэндокардиальные отделы сердца, даже в норме выражено снижается по сравнению с субэпикардиальными артериями. Это снижение становится особенно значительным при повышении диастолического дав-

ления в ЛЖ у больных АГ и возрастании экстравазальной компрессии вследствие возникновения ГЛЖ [21, 22]. Следует учитывать, что изменения трансмурального коронарного кровотока и коронарной микроциркуляции в ответ на действие психоэмоциональных и физических факторов модулируют преимущественно коронарные преартериолы и артериолы диаметром < 500  $\mu\text{m}$ . Вместе с тем известно, что коронарная микроциркуляция обеспечивает 80% коронарного сосудистого сопротивления. Микроциркуляторная дисфункция, обусловленная формированием микроциркуляторных трансмуральных ангиопатий, может существенно нарушать перфузию миокарда [23, 24].

Эти данные соответствуют результатам многочисленных клинических исследований, согласно которым у 40–49% больных со стенокардией ангиография не выявляет гемодинамически значимого коронарного атеросклеротического стенозирования [25, 26], при этом у большинства таких пациентов причиной ангинозных симптомов является документированная коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) [27].

Наиболее примечательны результаты, полученные при анализе данных кардиоваскулярного регистра США, включавшего 398 978 пациентов, которым в связи с наличием у них типичной стенокардии или положительных результатов нагрузочного тестирования была выполнена селективная коронарография. Обструктивное поражение коронарных артерий было документировано у 37,6% больных, тогда как у 39,2% пациентов признаки коронарного атеросклероза отсутствовали, или коронарный атеросклероз не превышал 20% диаметра сосуда. У 69,6% включенных в регистр больных наблюдалась АГ, что позволяет считать, что кардиальные симптомы у пациентов без обструкции венечных сосудов были проявлением КМД гипертензивного генеза [28].

Другой достаточно частой причиной возникновения КМД является сахарный диабет 2-го типа. Результаты исследования, выполненного с использованием высокоинформативной позитронно-эмиссионной томографии, показали, что у больных сахарным диабетом 2-го типа без ишемической болезни сердца (ИБС) риск кардиальных осложнений был значительно выше, чем у больных с подтвержденной ИБС [29]. Вместе с тем, учитывая гораздо более широкую распространенность АГ, вклад этого заболевания в возникновение КМД следует считать более значительным.

В последние годы этому аспекту проблемы уделяется все больше внимания, поскольку получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с КМД повышена частота возникновения тяжелых кардиоваскулярных осложнений, включая сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть [30–34].

В клинической практике диагностика КМД основана на определении показателей резерва коронарного кровотока. В исследовании, выполненном с его определением с помощью внутривенного введения ацетилхолина, было показано, что у 14% больных с выраженной микрососудистой дисфункцией, проявляющейся сниже-

нием резерва кровотока, коронарные осложнения развиваются в течение 28-месячного периода наблюдения [35]. По данным исследования WISE, снижение коронарного резерва менее 2,32 ассоциируется со значительным возрастанием частоты возникновения коронарных осложнений (26,7 и 12,2%) за пятилетний период наблюдения [31].

Результаты обширного, хотя и менее длительного проспективного исследования, включавшего 405 мужчин и 813 женщин, наблюдаемых в среднем 1,3 года, показали, что у пациентов, имевших сниженные значения коронарного резерва менее 2,0 по сравнению с больными с более высокими показателями, отмечалось значительное возрастание основных кардиоваскулярных осложнений (8,6 и 3,5%), в том числе инфарктов миокарда (4,2 и 1,4%), а также показателей летальности (5 и 2,3%) [36]. В этом исследовании определение уровней коронарного кровотока проводилось с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии. В клинике для диагностики КМД чаще используется сцинтиграфия сердца с 99-м технецием Сестаамиби, позволяющая определять зоны гипоперфузии миокарда, обусловленные гипертензивной микроангиопатией [37].

Более информативным методом выявления нарушений перфузии миокарда, обусловленных КМД, является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с определением первого прохождения контраста по миокарду [38]. Использование этой методики для обследования больных с АГ выявило значительные нарушения индекса перфузии ( $0,13 \pm 0,07$  и  $0,04 \pm 0,01$ ;  $p < 0,001$ ), а также снижение коронарного резерва по сравнению с контролем ( $1,71 \pm 1,1$  и  $2,52 \pm 0,83$ ;  $p < 0,02$ ), причем степень выраженности микрососудистых нарушений коронарного кровотока не зависела от изменений ММ ЛЖ и наличия его гипертрофии [39].

Следует отметить, что несмотря на многочисленные данные, свидетельствующие о наличии микрососудистых нарушений коронарного кровотока, характер и степень выраженности патологических изменений миокарда в зоне этих нарушений остаются недостаточно изученными. В последние годы для определения миокардиальных нарушений существенное значение придается анализу отсроченных изображений МРТ сердца, выявляющих задержку рентгеноконтрастного препарата в зонах патологических изменений кардиомиоцитов [40, 41]. В исследовании К. Andersen и соавт. [42], представляющем результаты изучения позднего контрастирования сердца у 20 больных с АГ, интрамуральные очаги патологической задержки контраста были выявлены у 6 пациентов, у 3 из них они имели субэндокардиальную локализацию.

Особенности изменений по данным эхокардиографии и МРТ сердца с контрастированием после использования новых методов лечения АГ (ренальной денервации) у больных с более тяжелой, резистентной формой АГ впервые в отечественной литературе были описаны в наших работах [43, 44]. Были обозначены и предикторы ее эффективности. При обследовании 35 больных без значимого коронарного атеросклероза, клиники ИБС,

инфаркта и воспалительных заболеваний миокарда в анамнезе распространенность субклинического повреждения миокарда составила 100% [11].

Учитывая достоверно подтвержденное неблагоприятное прогностическое значение формирования объективных признаков гипертензивного сердца, большое число исследований было посвящено изучению их динамики под влиянием лечения в сопоставлении с изменениями показателей отдаленного прогноза. Анализ полученных результатов убедительно свидетельствует о том, что регресс ГЛЖ приводит к улучшению состояния коронарного резерва, снижению риска появления фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и значительному уменьшению показателей кардиоваскулярной летальности [45–50].

Еще в прошлом веке было доказано, что уменьшение степени выраженности ГЛЖ может быть достигнуто при эффективном снижении уровней АД под влиянием бета-блокаторов [51, 52], антагонистов кальция [53, 54], диуретиков [55] и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [56, 57].

В тех случаях, когда медикаментозная терапия не приводит к достаточно выраженному снижению АД, повышение эффективности лечения может быть достигнуто с помощью проведения ренальной денервации. Работы, посвященные изучению кардиопротективной эффективности эндоваскулярного лечения АГ, пока немногочисленны и заслуживают более подробного обсуждения. В одном из исследований было показано, что под влиянием ренальной денервации снижение уровней АД ( $-22,5/-7,2$  мм рт. ст. через 1 мес. и  $-27,8/-8,8$  мм рт. ст. через 6 мес.,  $p < 0,001$ ) сопровождалось значительным уменьшением ММ ЛЖ (с  $112,4 \pm 33,9$  г/м<sup>2</sup> до  $103,6 \pm 30,5$  г/м<sup>2</sup> через 1 мес. и до  $94,9 \pm 29,8$  г/м<sup>2</sup> через 6 мес.;  $p < 0,001$ ), причем регрессия ГЛЖ не зависела от степени выраженности снижения АД и наблюдалась в том числе у нереспондеров, что, по мнению авторов, могло объясняться снижением центрального АД и индекса аугментации аорты [58]. По данным другого исследования, снижение систолического ( $176,0 \pm 24,0$  мм рт. ст. и  $149,0 \pm 13,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) и диастолического АД ( $90,0 \pm 14,0$  мм рт. ст. и  $79,0 \pm 11,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), а также среднесуточного систолического АД ( $150,0 \pm 20,0$  мм рт. ст. и

$132,0 \pm 14,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) и диастолического АД ( $83,0 \pm 10,0$  мм рт. ст. и  $74,0 \pm 9,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) приводило к значительному уменьшению индекса ММ ЛЖ ( $152,0 \pm 32,0$  и  $136,0 \pm 34,0$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) [59]. Отчетливый регресс ГЛЖ, по данным МРТ в отечественном исследовании по изучению кардиопротективных эффектов ренальной денервации, выполненном при включении 84 больных, не только не зависел от выраженности антигипертензивного эффекта лечения, но выявлялся и у пациентов с отсутствием должного снижения АД. Помимо того, регрессировал и объем повреждения миокарда, определяемый у 100% обследованных, что было статистически значимо связано с антигипертензивным ответом на ренальную денервацию. В рамках выполненного исследования вариабельность АД, имеющая самостоятельное значение в повышении риска кардиоваскулярных осложнений, определена как фактор, имеющий связь с выраженностью регресса кардиальных изменений [44]. Отсутствие достоверной корреляции между регрессией ГЛЖ и изменениями частоты сердечных сокращений после проведения ренальной денервации также проанализировано в пионерных работах, посвященных новым методам лечения резистентной АГ [43, 60].

Вопросы, касающиеся формирования кардиальных нарушений, длительное время рассматриваются в качестве одного из важнейших аспектов патологии органов-мишеней у пациентов с АГ. Увеличение ММ ЛЖ и возникновение сложного комплекса микрососудистых нарушений коронарного кровотока в значительной степени определяют неблагоприятное прогностическое влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Влияние негемодинамических факторов на возникновение ГЛЖ и их участие в регрессе патологии в последние годы интенсивно изучаются, что, возможно, приведет к появлению новых терапевтических мишеней. У пациентов с резистентной формой АГ, у которых признаки ГЛЖ являются наиболее выраженными, перспективным направлением кардиопротективного лечения является использование эндоваскулярных методов лечения, причем регрессия ГЛЖ под влиянием ренальной денервации также происходит независимо от степени снижения АД после вмешательства.

## Литература / References

- Schmieder R. The role of non-haemodynamic factors in the genesis of LVH. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(12):2610–2612. DOI: 10.1093/ndt/gfi190.
- De Simone G., Palmieri V., Bella J.N., Celentano A., Hong Y., Oberman A. et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J. Hypertens*. 2002;20(2):323–331. DOI: 10.1097/00004872-200202000-00024.
- Anversa P., Niktin P., Olivetti G., Capasso J.M. Cellular and mechanical adaptations in cardiac hypertrophy and its reversal. *Cardiovascular Reviews and Reports*. 1990;11:34–41.
- Mulé G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Palermo A., Incalcaterra F. et al. Impact of the metabolic syndrome on total arterial compliance in essential hypertension patients. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*. 2007;2(2):84–90. DOI: 10.1111/j.1559-4564.2007.06006.x.
- Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancia G., Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J. Hum. Hypertens*. 2012;26(6):343–349. DOI: 10.1038/jhh.2011.104.
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–526. DOI: 10.1161/circulationaha.108.189141.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A., Di Tommaso R., Di Mascio R., Manente B.M. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2005;18(11):1422–1428. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.05.014.
- Redon J., Campos C., Narciso M.L., Rodicio J.L., Pascual J.M., Ruilope L.M. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension*. 1998;31(2):712–718. DOI: 10.1161/01.hyp.31.2.712.
- Salles G., Leocádio S., Bloch K., Nogueira A.R., Muxfeldt E. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy



- detection in resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46(5):1207–1212. DOI: 10.1161/01.hyp.0000185517.53179.43.
10. Cuspidi C., Vaccarella A., Negri F., Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010;4(6):319–324. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.003.
  11. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46–59. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Lichikaki V.A. et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):46–59 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
  12. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;13(2):31–38. Ripp T.M., Mordovin V.F. Renal denervation, the opinion of the cardiologist. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017;13(2):31–38 (In Russ.).
  13. Kannel W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 1983;75(3):4–11. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90111-0.
  14. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N. Engl. J. Med.* 1990;322:1561–1566. DOI: 10.1056/nejm199005313222023.
  15. Liao Y., Cooper R.S., Mensah G.A., McGee D.L. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995;92(4):805–810. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.805.
  16. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(5):1454–1459. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00407-0.
  17. Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *AHJ*. 2001;141(3):334–341. DOI: 10.1067/mhj.2001.113218.
  18. Pichard A.D., Gorlin R., Smith H., Ambrose J., Meller G. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. Evidence for an impaired coronary vascular reserve. *Am. J. Cardiol.* 1981;47(3):547–554. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90537-3.
  19. Marcus M.L., Doty D.B., Hiratzka L.F., Wright C.B., Eastham C.L. A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:1362–1366. DOI: 10.1056/nejm198211253072202.
  20. Opherck D., Mall G., Zebe H., Schwarz F., Weihe E., Manthey J. et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*. 1984;69(1):1–7. DOI: 10.1161/01.cir.69.1.1.
  21. Rembert J.C., Kleinman L.H., Fedor J.M., Wechsler A.S., Greenfield J.C. Myocardial blood flow distribution in concentric LV hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 1978;62(2):379–386. DOI: 10.1172/jci109139.
  22. Hoffman J.I. Problems of coronary flow reserve. *Annals Biomedical Engineering*. 2000;28(8):884–896. DOI: 10.1114/1.1308503.
  23. Patel B., Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: unravelling the enigma. *Pharmacol. Ther.* 2010;127(2):131–147. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.014.
  24. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction. *Circulation*. 2010;121(21):2317–2325. DOI: 10.1161/circulationaha.109.900191.
  25. Farrehi P.M., Bernstein S.J., Rasak M., Dabbous S.A., Stomel R.J., Eagle K.A. et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. *Am. J. Manag. Care*. 2002;8(7):643–648.
  26. Bradley S.M., Maddox T.M., Stanislowski M.A., O'Donnell C.I., Grunwald G.K., Tsai T.T. et al. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs healthcare system: Insights from the VA CART program (Veterans Affairs Clinical Assessment Reporting and Tracking). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(5):417–426. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.055.
  27. Усенко Е.В., Терешина О.В., Рябова Е.Н., Шукин Ю.В., Трусов Ю.А. Микроваскулярная стенокардия: определение, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(2):48–54. Usenko E.V., Tereshina O.V., Ryabova E.N., Shchukin Yu.V., Trusov Yu.A. Microvascular angina: definition, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):48–54 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12006.
  28. Patel M.R., Peterson E.D., Dai D., Brennan J.M., Redberg R.F., Anderson H.V. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(10):886–895. DOI: 10.1056/nejmoa0907272.
  29. Murthy V., Naya M., Foster C., Gaber M., Hainer J., Klein J. et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126(15):1858–1868. DOI: 10.1161/circulationaha.112.120402.
  30. Serruys P., di Mario C., Piek J., Schroeder E., Vrints C., Probst P. et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: The DEBATE study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation*. 1997;96(10):3369–3377. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3369.
  31. Pepine C., Anderson R., Sharaf B., Reis S.E., Smith K.M., Handberg E.M. et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(25):2825–2832. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.
  32. Fukushima K., Javadi M., Higuchi T., Lautamaki R., Merrill J., Nekolla S.G. et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical 82Rb PET perfusion imaging. *J. Nucl. Med.* 2011;52(5):726–732. DOI: 10.2967/jnumed.110.081828.
  33. Murthy V., Naya M., Foster C., Gaber M., Hainer J., Klein J. et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126(15):1858–1868. DOI: 10.1161/circulationaha.112.120402.
  34. Taqueti V., Hachamovitch R., Murthy V., Naya M., Foster C.R., Hainer J. et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131(1):19–27. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011939.
  35. Suwaidi J., Hamasaki S., Higoano S., Nishimura R.A., Holmes D.R., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948.
  36. Murthy V., Naya M., Taqueti V., Foster C.R., Gaber M., Hainer J. et al. Effects on sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518–2527. DOI: 10.1161/circulationaha.113.008507.
  37. Bostrom P.A., Mansour P., Diemer H., Mattiasson I., Nehoum A., Lilja B. et al. Blood pressure and myocardial perfusion in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J. Hum. Hypertens*. 1995;9(12):969–974.
  38. Wohrle J., Nusser T., Merkle N., Kestler H., Grebe O., Marx N. et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(6):781–787. DOI: 10.1080/10976640600737649.
  39. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszanecka A., Klecha A., Kwiecień-Sobstel A., Stolarz-Skrzypek K. et al. Myocardial perfusion in hypertensive patients with normal coronary angiograms. *J. Hypertens*. 2008;26(8):1686–1694. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328303df42.
  40. Синицын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.М., Терновой С.К. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. *Креативная кардиология*. 2008;2(1):66–73. Sinitsyn V.E., Stukalova O.V., Larina O.M., Ternovoy S.K. New opportunities for diagnosis of noncoronary myocardial lesions: role of magnetic resonance imaging. *Creative Cardiology*. 2008;2(1):66–73 (In Russ.).
  41. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z., Grothues F., Firmin D.N., Collins P. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(25):1948–1953. DOI: 10.1056/nejmoa012369.
  42. Andersen K., Hennersdorf M., Cohnen M., Blondin D., Mödder U., Poll L.W. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with

- arterial hypertension: initial results of cardiac MRI. *Eur. J. Radiol.* 2009;71(1):75–81. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.009.
43. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Семке Г.В. и др. Кардиопротективные возможности ренальной денервации при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(6):559–567. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Zlobina M.V., Semke G.V. et al. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. *Arterial Hypertension.* 2014;20(6):559–567 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
44. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(2):9–15. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Y., Ryabova T.R. et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(2):9–15 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15.
45. Levy D., Salomon M., D'Argostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial change in subjects with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90(4):1786–1793. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1786.
46. Vogt M., Strauer B. Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 1995;76(13):24D–30D. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80488-3.
47. Iriarte M., Caso R., Murga N., Boveda J., Saenz R., Lopez de Argumedo M. et al. Enalapril-induced regression of hypertensive left ventricular hypertrophy, regional ischemia, and microvascular angina. *Am. J. Cardiol.* 1995;75(12):850–852. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80431-7.
48. Muiiesan M., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1995;13(10):1091–1095. DOI: 10.1097/00004872-199510000-00003.
49. Wachtell K., Okin P., Olsen M., Dahlöf B., Devereux R.B., Ibsen H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study. *Circulation.* 2007;116(7):700–705. DOI: 10.1161/circulationaha.106.666594.
50. Xiaozhen H., Yun Z., Mei Z., Yu S. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left-ventricular hypertrophy. *Blood Press.* 2010;19(1):40–47. DOI: 10.3109/08037050903450492.
51. Hartford M. Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. *JAMA.* 1988;259(17):2553–2557. DOI: 10.1001/jama.1988.03720170029028.
52. Dunn F., Ventura H., Messerli E., Kobrin I., Frohlich E.D. Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation.* 1987;76(2):254–258. DOI: 10.1161/01.cir.76.2.254.
53. Schmieder R., Messerli F., Garavaglia G., Nunez B.D. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1987;75(5):1030–1036. DOI: 10.1161/01.cir.75.5.1030.
54. Grossman E., Oren S., Garavaglia G.E., Messerli F.H., Frohlich E.D. Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. *Circulation.* 1988;78(6):1394–1400. DOI: 10.1161/01.cir.78.6.1394.
55. Ferrara L.A., De Simone G., Mancini M., Fasano M.L., Pasanis F., Val-loneet G. Changes in left ventricular mass during a double blind study with chlorthalidone and slow release nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984;27(5):525–528. DOI: 10.1007/bf00556886.
56. Shahi M., Thom S., Poulter N., Sever P.S., Foale R.A. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet.* 1990;336(8713):458–461. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92010-F.
57. Dunn F., Oigman W., Ventura H.O., Messerli F.H., Kobrin I., Frohlich E.D. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1984;53(1):105–108. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90692-1.
58. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S.H., Erdmann E., Böhm M. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(10):901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
59. De Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Branco P., Mesquita J., Carvalho M.S., Dores H. et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149855. DOI: 10.1371/journal.pone.0149855.
60. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C., Ukena C., Linz D., Kindermann M. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(18):1916–1923. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.

## Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф. – анализ и обобщение данных литературы в обзоре, подбор литературных ссылок.

Рипп Т.М. – анализ и обобщение данных литературы по диагностическим методам оценки сердца и трансформации на фоне современного лечения, подбор литературных ссылок по ренальной денервации.

Ситкова Е.С. – анализ и обобщение данных литературы по магнитно-резонансным методам оценки коронарного кровотока и сердца. Подбор литературных ссылок по теме.

## Сведения об авторах

**Мордовин Виктор Федорович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Рипп Татьяна Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент Сибирского

## Information on author contributions

Mordovin V.F. – analysis and synthesis of literature data and selection of literature references.

Ripp T.M. – analysis and synthesis of data on diagnostic techniques for assessments of the heart and the response to state-of-the-art treatment; selection of literature on renal denervation.

Sitkova E.S. – analysis and synthesis of literature data on magnetic resonance imaging for assessment of coronary blood flow and studying the heart; selection of relevant literature references.

## Information about the authors

**Viktor F. Mordovin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Tatyana M. Ripp**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor of the Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru); [rripp@mail.ru](mailto:rripp@mail.ru).

государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru); [rripp@mail.ru](mailto:rripp@mail.ru).


**Ситкова Екатерина Сергеевна**, научный сотрудник отделения артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: [chekruzhova@mail.ru](mailto:chekruzhova@mail.ru).

 **Ситкова Екатерина Сергеевна**, e-mail: [chekruzhova@mail.ru](mailto:chekruzhova@mail.ru).

**Ekaterina S. Sitkova**, Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: [chekruzhova@mail.ru](mailto:chekruzhova@mail.ru).

 **Ekaterina S. Sitkova**, e-mail: [chekruzhova@mail.ru](mailto:chekruzhova@mail.ru).

Поступила 23.04.2019  
Received April 23, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65>  
УДК 616.12-008.331.1-036.22(571.1)



# Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири

О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, Д.П. Цыганкова<sup>1</sup>, Г.В. Артамонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

## Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является предметом изучения многих сибирских исследователей. Учитывая климато-географические, социально-экономические и этнические особенности населения, проживающего в Сибири, данная проблема на протяжении нескольких десятилетий является одной из основных целей крупных эпидемиологических исследований. В данной статье обсуждаются основные результаты эпидемиологических исследований, проведенных на территории Сибирского федерального округа, посвященных проблемам распространенности АГ и ее факторов риска.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертензия, факторы риска, Сибирь, эпидемиологические исследования.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Барбараш О.Л., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):60–65. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65</a> .

## Prevalence of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in Siberia

Olga L. Barbarash<sup>1,2</sup>, Darya P. Tsygankova<sup>1</sup>, Galina V. Artamonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

## Abstract

Hypertension is of interest for many Siberian researchers. Given the climatic, geographical, socio-economic, and ethnic characteristics of the population living in Siberia, addressing this problem has been one of the main goals of large epidemiological studies for several decades. This article discusses the main results of the epidemiological studies conducted in the Siberian Federal District on the prevalence of hypertension and its risk factors.

✉ Цыганкова Дарья Павловна, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.



<b>Keywords:</b>	arterial hypertension, risk factors, Siberia, epidemiological studies.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Barbarash O.L., Tsygankova D.P., Artamonova G.V. Prevalence of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in Siberia. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):60–65. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65</a> .

## Введение

Проблемы артериальной гипертензии (АГ) и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у сибирских исследователей долгие годы являются предметом пристального внимания. Особый вклад в развитие этого направления внесли школы известных далеко за пределами России академиков Ю.П. Никитина, Р.С. Карпова, М.И. Воеводы.

Сибирский регион занимает значительную территорию Российской Федерации с численностью населения более 19 млн жителей, являясь огромным ресурсным и промышленным потенциалом страны. На территории Сибирского федерального округа (СФО) сосредоточены 85% общероссийских запасов свинца и титана, 80% запасов угля и молибдена, 71% никеля, 69% меди, 67% цинка, 66% марганца, 44% серебра. Важнейшими отраслями специализации региона являются черная и цветная металлургия, машиностроение, химическая промышленность. Сибирь – территория с экстремальными перепадами температуры (крайне низкими температурами зимой и жаркой погодой в летние месяцы) [1]. Эти особенности сибирского региона являются предметом активного изучения с позиции основных закономерностей формирования модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ряда ССЗ.

**Цель.** В данной статье представлены основные результаты эпидемиологических исследований, посвященных изучению АГ и ее факторов риска у жителей сибирского региона.

**Основные результаты.** Одним из первых крупных мировых эпидемиологических проектов, в которые был включен сибирский регион, стал MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease), который являлся крупнейшим в истории популяционным исследованием сердечно-сосудистых заболеваний, объединившим 21 страну и более 7 млн мужчин и женщин в возрасте от 25 до 64 лет. Цель проекта заключалась в дополнении ранее известных данных о заболеваемости и смертности от ССЗ, факторах их риска, социальных и поведенческих тенденциях в определенных сообществах в течение нескольких лет. Исследователи предположили, что изменение заболеваемости может быть связано с табакокурением, уровнем артериального давления, осведомленностью и приверженностью к лечению лиц с выявленной АГ, уровнем холестерина, изменением рациона питания, включая увеличение ка-

лорийности пищи и потребления насыщенных и полиненасыщенных жиров, холестерина и соли; изменением веса и физической активности, а также сочетанием этих факторов [2].

Распространенность АГ составляла 51,3% у мужчин и 49,0% – у женщин [3]. Было показано, что по сравнению с другими странами у лиц в возрасте от 25 до 65 лет самые высокие показатели смертности были зарегистрированы в Новосибирске [4]. Среди сибиряков также была отмечена высокая распространенность курения и ожирения. Хотя в женской популяции выявлено снижение распространенности ожирения за 10 лет наблюдения на 5% и избыточной массы тела – на 8%, частота повышенных показателей массы тела в женской популяции сохранялась высокой на протяжении всего времени исследования [5].

Следует отметить, что 1994 г. характеризовался довольно сложной экономической и социальной ситуацией в России и сибирском регионе, поэтому этот период впервые позволил показать роль не только традиционных, но и социально-экономических факторов риска в развитии АГ. Прежде всего, МОНИКА стал отправной точкой многих научных проектов на территории Сибири, продемонстрировав место новосибирской популяции в сравнении с мировыми данными по ключевым позициям ССЗ. Важным выводом этого проекта явилось утверждение о том, что сибирская популяция отличается по набору факторов риска, частоте развития сосудистых катастроф и их исходам.

Спустя почти 20 лет Министерство здравоохранения Российской Федерации инициировало проведение исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в 13 регионах России, различающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам. В данном российском проекте участвовали Томская, Омская и Кемеровская области, Красноярский и Алтайский края. Предпосылками для этого крупного исследования явилось отсутствие данных, в полной мере объясняющих вариабельность и динамику распространенности факторов риска ССЗ в нашей стране [6, 7].

Прежде всего, как и в исследовании МОНИКА, была выявлена высокая распространенность АГ в сибирских центрах [8]. Детальный анализ различий сибирских показателей по сравнению с общероссийскими был проведен в кемеровской популяции. Был определен относительный риск выявления АГ в различных возрастных группах

по сравнению со среднероссийскими данными. Так, частота выявления АГ достигала в регионе 43,4%, превышая аналогичный показатель по РФ в 1,14 раза при 95% ДИ 1,07–1,21. При этом более высокая распространенность АГ по сравнению с Российской Федерацией была обусловлена мужской популяцией преимущественно молодого и среднего возраста – от 25 до 54 лет. Также были получены данные о региональных особенностях частоты выявления факторов риска АГ: курения, ожирения, гиперхолестеринемии. Распространенность курения составляла 30,5%, среди мужчин – 45,7%, среди женщин – 19%. При этом по отношению к показателям по Российской Федерации гендерные тенденции оказались противоположны: относительный риск (ОР) курения среди мужчин по сравнению с Российской Федерацией составлял 0,81 (95% ДИ 0,74–0,88), в то время как среди женщин – 1,76 (95% ДИ 1,52–2,03). Несмотря на схожие общепопуляционные региональные и общенациональные показатели, в зависимости от пола наблюдались устойчивые различия частоты курения по сравнению с Российской Федерацией. Среди мужчин более низкая распространенность курения была обусловлена возрастными группами 25–34 и 35–44 лет. У женщин во всех возрастных группах распространенность курения была выше, чем в стране.

Частота выявления гиперхолестеринемии у жителей также оказалась выше, чем в Российской Федерации как в целом в популяции, так и практически по всем возрастно-половым группам. Различия преимущественно были обусловлены лицами в возрасте 25–34 и 35–44 лет. Распространенность ожирения также была значительно выше, чем в России как в целом по популяции, так и по всем возрастно-половым группам и достигала 41,3%, что выше показателей по стране в 1,74 раза при 95% ДИ 1,63–1,85. Среди мужчин различия региональных и общепопуляционных показателей распространенности ожирения были более существенны, чем среди женщин [9].

В итоге по большинству основных факторов риска ССЗ отмечалась негативная тенденция: в Кемеровской области выше распространенность АГ (особенно у мужчин), курения (особенно у женщин), гиперхолестеринемии и ожирения у обоих полов. Исследователи объяснили данную ситуацию влиянием климатогеографического фактора и соответствующими особенностями питания населения [9].

В двух других сибирских регионах частота выявления АГ также была выше, чем в среднем по России. Так, средняя распространенность АГ среди обследованных в Красноярском крае составляла 49,4%. В Томской области также наблюдалась неблагоприятная ситуация по АГ по сравнению со средними показателями по стране [10–12].

Изучению причин негативных тенденций в состоянии здоровья жителей Сибири посвящен ряд исследований, которые направлены на оценку влияния региональных социально-экономических, климатогеографических и экологических особенностей формирования ССЗ. Было продемонстрировано, что в сибирском регионе существуют особенности структуры занятости населения. Так, в 2 раза меньше жителей по сравнению с Российской

Федерацией занимаются сельским и лесным хозяйством, в то же время в 5 раз больше лиц, вовлеченных в добычу полезных ископаемых. При этом по всем видам экономической деятельности доля работников, подвергающихся неблагоприятному воздействию производственных факторов, практически в 2 раза выше, чем в России. Это, прежде всего, касается условий, не отвечающих гигиеническим нормативам, повышения уровня шума, вибрации, запыленности воздуха, загазованности, напряженности трудового процесса [13].

Одномоментное исследование, которое проводилось в период с 2009 по 2011 г. среди 4 472 работников промышленных предприятий, государственных и частных учреждений, показало, что распространенность АГ существенно различается в профессиональных категориях. При этом оказалось, что минимальные значения распространенности АГ регистрируются в самых тяжелых с точки зрения условий труда профессиональных категориях (шахтеры и работники тяжелого неквалифицированного труда). Данная нелогичность объясняется тем, что неблагоприятные и тяжелые условия труда предполагают медицинские противопоказания к работе. Это подтверждается низкой частотой выявления АГ среди молодых работников (до 31 года). В профессиях с неблагоприятными условиями труда распространенность минимальная и составляет от 7 до 16%, в то время как у таких же молодых людей, работающих не в шахтах, а на поверхности, у обслуживающего персонала частота АГ значительно выше.

Отбор наиболее здоровых лиц в профессии с неблагоприятными условиями труда носит название «эффекта здорового рабочего» и является серьезной проблемой в эпидемиологических исследованиях работающего населения. Разработки кемеровских исследователей, проведенные в рамках изучения «эффекта здорового рабочего», связанного с АГ, позволили определить сравнительно несложный метод устранения влияния данного феномена на причинно-следственные закономерности формирования АГ в профессиональных группах. Применение данной методики позволило установить высокий риск развития ССЗ в профессиональных группах с неблагоприятными условиями труда, в которых изначально регистрировался риск ниже, либо он был равен популяционному показателю.

Таким образом, несмотря на исходно более высокий уровень здоровья у работников в профессиях с высоким уровнем воздействия производственных факторов, выявлены причинно-следственные закономерности развития АГ, характеризующиеся как профессионально-обусловленные [13, 14].

Еще одним направлением в эпидемиологических исследованиях в СФО является изучение этнических аспектов сердечно-сосудистого здоровья. Сибирский регион является уникальным местом компактного проживания шорцев – малой коренной этнической группы, относящейся к южно-сибирскому типу монголоидной расы. Представители этого этноса длительное время придерживались определенного уклада жизни, и рас-

пространенность кардиоваскулярной патологии среди них была крайне мала. Исследование, проведенное в период 1998–2002 гг., показало, что коренные жители (шорцы) отличались от пришлого населения крайне низкой распространенностью дислипидемий, ожирения и почти полным отсутствием сахарного диабета; при этом была выявлена высокая распространенность АГ (47,4%), табакокурения и злоупотребления алкоголем [15]. Высокую распространенность АГ в данной популяции исследователи объяснили особенностями генотипа шорцев: длительная генетическая изоляция данной популяции привела к высокому уровню инбридинга. Кроме того, проживание шорцев в условиях низко- и среднегорья с формированием хронической гипоксии, которая сопровождалась изменением реологических свойств крови, сложные условия проживания шорцев во время ведения традиционных промыслов с формированием ренопаренхиматозной патологии способствовали повышению распространенности АГ. Но последние десятилетия характеризовались для шорцев значительными изменениями условий проживания, что, безусловно, нашло отражение в состоянии сердечно-сосудистого здоровья: увеличилась распространенность ожирения, дислипидемий, АГ и сахарного диабета [16]. Подробное исследование генов-кандидатов позволило установить, что АГ у шорцев течет менее благоприятно, реализуясь более выраженным поражением органов-мишеней – большей гипертрофией левого желудочка, толщиной комплекса интима-медиа и микроальбуминурией [17]. Таким образом, шорцы больше не имеют преимуществ перед некоренным населением по состоянию сердечно-сосудистого здоровья и набору факторов риска благодаря изменению традиционного уклада жизни, и стремительно уменьшающееся число представителей данной национальности подтверждает данный факт.

Значительную роль в изучении распространенности АГ в условиях Крайнего Севера внесли работы Л.С. Поликарпова и соавт. Исследователи провели скрининг 5 315 жителей Севера (коренного населения Якутии, Эвенкии и Тувы, пришлого населения Норильска, европеоидного населения Центральной Сибири). Среди мужчин сельского коренного населения распространенность АГ увеличивалась с возрастом, кроме того, было установлено, что распространенность АГ в Эвенкии среди мужчин (44,6%) превышала показатели в Якутии и Туве (24,9 и 27,4% соответственно,  $p = 0,002$ ) [18]. Особенно интересными были данные о роли стажа проживания в распространенности АГ: у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера более 10 лет, статистически значимо больше частота выявления данной патологии (44,2 и 22,7% соответствен-

но,  $p = 0,023$ ). Ученые объяснили этот факт снижением эластических свойств сосудов и перераспределением типов центральной гемодинамики после проживания в условиях Крайнего Севера свыше 10 лет. Так, распространенность АГ у мужчин, проживающих более 10 лет, составляла 44,2%, а у лиц, проживающих в регионе менее 10 лет, – 22,7% ( $p = 0,023$ ) [19].

Исследование MONICA – не единственный международный проект с представительством сибирских исследовательских центров. Вопрос стремительной урбанизации населения и влияния социально-экономической сферы жизни населения лег в основу крупного международного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), которое стартовало в 2002 г. [20, 21]. В настоящее время этот проект включает более 200 тыс. обследованных в возрасте 35–70 лет. В 2015 г. в состав исследования вошли участники сибирского региона (Кемерово) [22]. PURE – проспективное исследование, целью которого является оценка изменений образа жизни, факторов риска и уровня хронических заболеваний при использовании метода унифицированного периодического сбора данных по городским и сельским районам. Данные, полученные С.К. Chow и соавт., продемонстрировали, что в целом из 57 840 лиц, принимавших участие в PURE, АГ имели 40,8% (95% ДИ, 40,5–41,0); среди них были осведомлены о своем состоянии 46,5%, получали лечение – 40,6% контролировали артериальное давление – всего 13,2%. Осведомленность, лечение и контроль АГ были самыми низкими в странах с низким уровнем дохода, особенно в Африке. Уровень информированности и лечения гипертонии были одинаковыми в городских и сельских сообществах с высоким и средним уровнем доходов, но были значительно ниже в сельской местности по сравнению с городскими районами в странах с низким уровнем доходов [23]. Уже на данном этапе полученные данные демонстрируют необходимость детального изучения социального статуса населения для эффективной профилактики и лечения АГ [24, 25]. В настоящее время в рамках настоящего проекта идет активный набор первичного материала на территории СФО.

## Выводы

Таким образом, АГ и факторы риска ее развития на территории Сибири имеют свои особенности в силу ряда климатических, производственных и социально-экономических условий жизни. Безусловно, выделяя и понимая эти факторы, посредством эпидемиологических исследований формируется стратегия персонифицированной первичной и вторичной профилактики АГ и других значимых сердечно-сосудистых патологий.

## Литература

1. <http://sfo.gov.ru/okrug/>.
2. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999). Part I: Description and organization of the project. Section 1: Objectives and outline protocol.
2. Малютина С.К., Рябиков А.Н., Симонова Г.И., Шахматов С.Г., Гафаров В.В., Веревкин Е.Г. и др. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в сибирской популяции. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011;31(5):53–58.
3. Stegmayr B., Vinogradova T., Malyutina S., Peltonen M., Nikitin Y., Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke*. 2000;31(1):2–8.
4. Кылбанова Е.С., Малютина С.К., Насонова В.Н., Никитин Ю.П. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и жен-

- щин Новосибирска (1985–1995 гг.). *Терапевтический архив*. 2005;77(3):64–67.
5. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34.
7. Шерашов В.С., Шерашова М.В. Обзор социально-демографических характеристик регионов ЭССЕ-РФ по данным официальной статистики. *Профилактическая медицина*. 2016;19(6):33–41. DOI: 10.17116/profmed201619533-41.
8. Муромцева Г.А., Концева А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
9. Максимов С.А., Артамонова Г.В. Гигиеническая характеристика условий труда и распространенность артериальной гипертензии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(4):47–52. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-4-47-52.
10. Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):551–559.
11. Трубачева И.А., Перминова О.А., Шатров С.В., Карпов Р.С., Гафаров В.В. Изучение особенностей распределения уровней артериального давления и распространенности артериальной гипертензии среди взрослого населения Томска. *Кардиология*. 2003;43(11):27–31.
12. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53–60. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
13. Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Риски развития артериальной гипертензии в профессиональных группах Западной Сибири: сравнение с национальными данными. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(12):54–59. DOI: 10.15690/vramn.v67i12.482.
14. Максимов С.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Данильченко Я.В., Табакаев М.В., Черкас Н.В. и др. Связь сердечно-сосудистого здоровья с профессиональной занятостью населения (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):73–77. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-5-73-77.
15. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В., Квиткова Л.В., Поликутина О.М., Барбараш Л.С. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004;24(1):108–111.
16. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Саарела Е.Ю., Кузьмина А.А., Казачек Я.В. и др. Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди шорцев под влиянием изменившихся условий проживания. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;2(104):90–97. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-90-97.
17. Мулерова Т.А., Груздева О.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Генетические маркеры сердечно-сосудистых факторов риска и артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(3):267–275. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.
18. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Манчук В.Т., Деревянных Е.В., Москвитина В.В., Яскевич Р.А. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии в условиях Севера и Сибири. *Сибирское медицинское обозрение*. 2008;4(52):92–95.
19. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Хамнагадаев И.И., Гоголашвили Н.Г., Балашова Н.А. Особенности процесса реадaptации к новым климатическим условиям больных с артериальной гипертензией, проживавших длительное время в условиях Крайнего Севера. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;3:485. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13336> (дата обращения: 27.08.2019).
20. Teo K., Chow C.K., Vaz M., Rangarajan S., Yusuf S.; PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am. Heart J.* 2009;158(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.04.019.
21. Corsi D.J., Subramanian S.V., Chow C.K., McKee M., Chifamba J., Dagenais G. et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am. Heart J.* 2013;166(4):636–646. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.019.
22. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):128–135. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135.
23. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
24. Attaei M.W., Khatib R., McKee M., Lear S., Dagenais G., Igumbor E.U. et al.; PURE study investigators. Availability and affordability of blood pressure-lowering medicines and the effect on blood pressure control in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet Public Health*. 2017;2(9):e411–e419. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30141-X.
25. Li W., Gu H., Teo K.K., Bo J., Wang Y., Yang J. et al.; PURE China Investigators. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47000 people from China. *J. Hypertens*. 2016;34(1):39–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000745.

## References

1. <http://sfo.gov.ru/okrug/>.
2. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999). Part I: Description and organization of the project. Section 1: objectives and outline protocol.
3. Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Shakhmatov S.G., Gafarov V.V., Verevkin E.G., Nikitin Y.P. Arterial hypertension and target organs damage: prognostic significance of myocardium hypertrophy in Siberian population. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(5):53–58 (In Russ.).
4. Stegmayr B., Vinogradova T., Malyutina S., Peltonen M., Nikitin Y., Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke*. 2000;31(1):2–8.
5. Kylbanova E.S., Malyutina S.K., Nasonova N.V., Nikitin Yu.P. 10-year trends in body weight in men and women in Novosibirsk (1985–1995 гг.). *Therapeutic Archive*. 2005;77(3):64–57 (In Russ.).
6. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in dif-

- ferent regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2013;16(6):25–34 (In Russ.).
7. Sherashov V.S., Sherashova M.V. An overview of the sociodemographic characteristics of the regions in ESSE-RF study according to official statistics. *Preventive Medicine*. 2016;19(6):33–41 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201619533-41.
8. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. 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 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
9. Maksimov S.A., Artamonova G.V. Hygienic characteristic of working conditions and prevalence of arterial hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(4):47–52 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2014-4-47-52.
10. Grinshtein Yu.I., Petrova M.M., Shabalin V.V., Ruf R.R., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):551–559 (In Russ.).



11. Trubatcheva I.A., Perminova O.A., Shatrov S.V., Karpov R.S., Gafarov V.V. Distribution of blood pressure levels and prevalence of hypertension among adult population of Tomsk. *Kardiologiia*. 2003;43(11):27–31 (In Russ.).
12. Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova Yu. A., Deev A.D., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53–60 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
13. Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Artamonova G.V. Risks of development of arterial hypertension in occupational groups of Western Siberia: comparison with national representative data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;12:54–59 (In Russ.).
14. Maksimov S.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Danilchenko Ya.V., Tabakaev M.V., Cherkass N.V. et al. The relation of cardiovascular health with professional occupation (ESSE-RF in Kemerovo region). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):73–77 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-5-73-77.
15. Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L., Kazachek Ya.V., Kvitkova L.V., Policutina O.M., Barbarash L.S. The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of Gornaya Shoria. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2004;24(1):108–111 (In Russ.).
16. Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Saarela E.Yu., Kuzmina A.A., Kazachek Ya.V. et al. Prevalence dynamics of cardiovascular disease risk factors among Shorians under influence of changed living conditions. *Siberian Medical Review*. 2017;2(104):90–97 (In Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2017-2-90-97.
17. Mulerova T.A., Gruzdeva O.V., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Genetic markers of cardiovascular risk factors and arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria. *Arterial Hypertension*. 2015;21(3):267–275 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.
18. Polikarpov L.S., Hamnagadaev I.I., Manchuk V.T., Derevyanyh E.V., Moskvitina V.V., Yaskevich R.A. Social and epidemiological characteristics of arterial hypertension in conditions of North and Siberia. *Siberian Medical Review*. 2008;4(52):92–95 (In Russ.).
19. Polikarpov L.S. Derevyannich E.V., Yaskevich R.A., Khamnagadaev I.I. Gogolashvili N.G. Balashova N.O. Features readaptation process to new climatic conditions hypertensive patients with long-term residents in the far North. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;3:485 (In Russ.). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13336> (дата обращения: 27.08.2019).
20. Teo K., Chow C.K., Vaz M., Rangarajan S., Yusuf S.; PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am. Heart J.* 2009;158(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.04.019.
21. Corsi D.J., Subramanian S.V., Chow C.K., McKee M., Chifamba J., Dagenais G. et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am. Heart J.* 2013;166(4):636–646. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.019.
22. Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):128–135 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135.
23. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
24. Attaei M.W., Khatib R., McKee M., Lear S., Dagenais G., Igumbor E.U. et al.; PURE study investigators. Availability and affordability of blood pressure-lowering medicines and the effect on blood pressure control in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet Public Health*. 2017;2(9):e411–e419. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30141-X.
25. Li W., Gu H., Teo K.K., Bo J., Wang Y., Yang J. et al.; PURE China Investigators. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47 000 people from China. *J. Hypertens*. 2016;34(1):39–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000745.

### Информация о вкладе авторов

Барбараш О.Л. – общее руководство, методическая оценка проведенных исследований, анализ материала, написание статьи.

Цыганкова Д.П. – сбор и анализ литературных данных, формирование концепции статьи, написание статьи.

Артамонова Г.В. – методическая оценка проведенных исследований, анализ материала.

### Сведения об авторах

**Барбараш Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний, Кемеровский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-4642-3610.


E-mail: [olb61@mail.ru](mailto:olb61@mail.ru).

**Цыганкова Дарья Павловна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: [darijapavlovna2014@mail.ru](mailto:darijapavlovna2014@mail.ru).

**Артамонова Галина Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по науке, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: [artamonova@kemcardio.ru](mailto:artamonova@kemcardio.ru).

 **Цыганкова Дарья Павловна**, e-mail: [darijapavlovna2014@mail.ru](mailto:darijapavlovna2014@mail.ru).

### Information on author contributions

Barbarash O.L. — general supervision, methodological evaluation of the conducted studies, analysis of the material, and writing the article.

Tsygankova D.P. — collection and analysis of literature data, development of the concept of the article, and writing the article.

Artamonova G.V. — methodological evaluation of the research and analysis of the material.

### Information about the authors

**Olga L. Barbarash**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: [olb61@mail.ru](mailto:olb61@mail.ru).

**Darya P. Tsygankova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: [darijapavlovna2014@mail.ru](mailto:darijapavlovna2014@mail.ru).

**Galina V. Artamonova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Deputy Director for Science, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: [artamonova@kemcardio.ru](mailto:artamonova@kemcardio.ru).

 **Darya P. Tsygankova**, e-mail: [darijapavlovna2014@mail.ru](mailto:darijapavlovna2014@mail.ru).

Поступила 19.06.2019  
Received June 19, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-66-72>  
УДК 616.126.52-007.271:616-092.18



# Молекулярные аспекты патологической активации и дифференцировки вальвулярных интерстициальных клеток при развитии кальцинирующего аортального стеноза

**А.Е. Костюнин**

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

## Аннотация

Кальцинирующий аортальный стеноз (КАС) является самым распространенным пороком сердца. Патогенез этого заболевания сходен с атеросклеротическим процессом в сосудах. Известно, что главной движущей силой фиброзного ремоделирования и минерализации тканей аортального клапана (АК) являются активация и последующая дифференцировка клапанных интерстициальных клеток в остео- и миофибробластоподобные клетки. Тем не менее, стоящие за этими процессами молекулярные механизмы до сих пор слабо изучены. В настоящей статье собрана и проанализирована современная информация по данному вопросу, рассмотрены основные молекулярные пути, опосредующие патологическую дифференцировку клеток клапана, причины их активации.

### Ключевые слова:

аортальный стеноз, клетки, сигнальные пути, дифференцировка.

### Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Прозрачность финансовой деятельности:

работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

### Для цитирования:

Костюнин А.Е. Молекулярные аспекты патологической активации и дифференцировки вальвулярных интерстициальных клеток при развитии кальцинирующего аортального стеноза. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):66–72. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-66-72>.

## Molecular aspects of the pathological activation and differentiation of valvular interstitial cells during the development of calcific aortic stenosis

**Alexander E. Kostyunin**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650000, Russian Federation

## Abstract

Calcific aortic stenosis is the most common valvular heart disease. The pathogenesis of this disease is complex and resembles the atherosclerotic process in the blood vessels. It is known that valvular interstitial cell activation and subsequent differentiation

✉ Костюнин Александр Евгеньевич, e-mail: [rhabdophis\\_tigrina@mail.ru](mailto:rhabdophis_tigrina@mail.ru).

into osteoblast- and myofibroblast-like cells is the main driving force of fibrous and calcified aortic valve tissue. However, the molecular mechanisms behind these processes are still not fully understood. Current information on this issue is collected and analyzed in this article. The main molecular pathways mediating the pathological differentiation of the valvular interstitial cells and the reasons for their activation are considered.

<b>Keywords:</b>	aortic stenosis, cells, signaling pathways, cellular differentiation.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	the study was performed in a framework of the integrated program for basic research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences according to the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2015-0011 titled "Pathogenetic justification of the development of biocompatible material-based implants for cardiovascular surgery with implementation of a patient-centered approach using mathematical modelling, tissue engineering, and genomic predictors".
<b>For citation:</b>	Kostyunin A.E. Molecular aspects of the pathological activation and differentiation of valvular interstitial cells during the development of calcific aortic stenosis. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):66–72. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-66-72">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-66-72</a> .

## Введение

Аортальный стеноз представляет собой часто встречающийся клапанный порок сердца. Его наиболее распространенной формой является кальцинирующий аортальный стеноз (КАС), поражающий преимущественно лиц пожилого и старческого возраста и особенно часто выявляемый среди жителей развитых стран [1]. Данное состояние вызывается патологическим фиброзным утолщением и кальцификацией створок аортального клапана (АК), которое приводит к прогрессирующему стенозу и, как следствие, к хронической сердечной недостаточности [1]. Согласно современным оценкам, распространенность этого заболевания у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет составляет порядка 4,9 млн в Европе и 2,7 млн в Северной Америке [2]. В ближайшие десятилетия прогнозируется рост количества больных КАС, что связывается с увеличением продолжительности жизни и старением населения [2–4]. В соответствии с приведенной статистикой, КАС является основной причиной для замены АК в Европе и США [5]. Сегодня единственными способами лечения КАС являются или традиционное хирургическое протезирование АК, или щадящая транскатетерная замена методом TAVR, тогда как медикаментозная терапия неэффективна [6]. Таким образом, в современных руководствах нет рекомендаций по фармакотерапии пациентов с КАС, за исключением предписаний по лечению сопутствующей артериальной гипертензии [5, 7]. Тем не менее в настоящее время ведутся исследования, направленные на поиск способа неинвазивного лечения КАС.

Важно отметить, что понимание этиопатогенеза КАС существенно изменилось за последние 20 лет. Теперь КАС уже не рассматривается как чисто дегенеративное возрастное заболевание, связанное исключительно с изнашиванием и дистрофической кальцификацией створок АК. Многочисленные исследования показывают, что в основе патофизиологии КАС лежит сложный атеросклерозоподобный процесс [1]. Хотя клинические особенности рассматриваемой болезни давно установлены,

молекулярные и клеточные механизмы, стоящие за ее развитием, все еще не до конца понятны. Тем не менее совершенно ясно, что центральную роль в развитии и прогрессировании этого заболевания играют процессы активации, остео- и миофибробластной дифференцировки клапанных, или вальвулярных интерстициальных клеток (ВИК), отвечающих за продукцию и разрушение клапанного внеклеточного матрикса [1]. Современный прорыв в понимании патофизиологии КАС закономерно увеличил интерес к изучению биологии ВИК, поскольку управление процессами их патологической активации и дифференцировки потенциально может замедлить или повернуть вспять прогрессирование болезни. Таким образом, настоящий обзор сконцентрирован на рассмотрении молекулярных механизмов, ответственных за патологическую дифференцировку ВИК, причинах их активации при развитии кальцинирующего поражения АК.

## Краткая характеристика ВИК

ВИК представляют собой пластичную гетерогенную популяцию клеток, преобладающих в тканях АК [8, 9]. Они играют ключевую роль в клапанном гомеостазе, поддерживая оптимальный биохимический состав и нормальную структуру тканей, а также обеспечивая процессы репарации матрикса за счет сбалансированной и строго регулируемой продукции матриксных компонентов и протеолитических ферментов [8]. В обычных условиях в АК взрослых людей до 95–98% ВИК неактивны и не проявляют выраженной литической или синтетической активности в отношении матрикса [8]. Покоящиеся ВИК имеют фибробластоподобный фенотип, характеризующийся высокой экспрессией виментина и умеренной экспрессией миозина гладкой мускулатуры (SMM) и альфа гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) [9]. В отличие от эндотелиальных клеток (ЭК), образующих монослой на поверхности створок, ВИК не экспрессируют кадгерин сосудистого эндотелия (VE-кадгерина, CD144), белок PECAM1 (CD31) и фактор фон Виллебранда [9]. Впрочем,

в толще матрикса могут встречаться единичные клетки, ко-экспрессирующие эндотелиальные и мезенхимальные маркеры, например, CD31 и  $\alpha$ -SMA [9]. Природа этого явления не до конца понятна, предполагается, что оно может быть связано с эндотелиально-мезенхимальной трансформацией ЭК [9–11].

В свою очередь, присутствующие в тканях здоровых АК немногочисленные активированные ВИК фенотипически близки к миофибробластам и гладкомышечным клеткам (ГМК) благодаря высокому уровню экспрессии  $\alpha$ -SMA и других компонентов сократительного аппарата [12]. Стоит отметить, что современные исследования демонстрируют присутствие в вентрикулярном слое АК небольшой популяции ГМК (менее 5% общей клеточной популяции клапана), которые могут быть дифференцированы от активированных ВИК по экспрессии тяжелой цепи миозина гладкой мускулатуры (SM-MHC) и смутелина [13].

Важной особенностью ВИК является большая фенотипическая пластичность [14], позволяющая им адаптироваться к различным физиологическим условиям [15]. Благодаря этому ВИК обеспечивают адекватный компенсаторно-приспособительный ответ тканей АК на изменение условий микросреды, поддерживая его нормальное функционирование [15]. Тем не менее чрезмерная активация ВИК является главной причиной гистопатологических изменений, характерных для патогенеза КАС, и предшествующего ему аортального склероза [1, 8]. Появление большого количества активных миофибробластоподобных клеток в створках АК ведет к дезорганизации процессов синтеза и разрушения матрикса, сопровождаемой перепродукцией коллагена и других матричных компонентов. Результатом нарушения обмена внеклеточного матрикса являются накопление фиброзной ткани и ее последующая дистрофическая кальцификация.

На поздних стадиях КАС отдельные популяции ВИК могут проявлять фенотип, близкий к фенотипу остеобластов, принимая активное участие в формировании кальциевых депозитов в клапане, причем этот процесс во многом напоминает репарацию костной ткани [16, 17]. Остеобластная дифференцировка ВИК выявляется по экспрессии специфических маркеров, включающих костные морфогенетические белки (BMP), щелочную фосфатазу (ALP), неколлагеновые белки костного матрикса (остеопонтин, остеокальцин и костный сиалопротейн), а также ядерные транскрипционные факторы, такие как RUNX2 и MSX2 [1, 18]. Стоит отметить, что уровни экспрессии остеогенных маркеров в этих популяциях ВИК все же далеки от таковых в истинных костных остеобластах [18].

### Триггеры активации и патологической дифференцировки ВИК

В соответствии с современными представлениями, главным триггером фиброза и кальцификации АК является хроническое асептическое воспаление, возникающее в его створках на ранних стадиях заболевания и провоцирующее активацию ВИК [1]. Известно, что в этот процесс вовлечены липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а также ряд связанных с ними ферментов (например, ли-

попротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 и аутоксин), компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунные клетки, в первую очередь макрофаги [1, 16, 19]. При этом окисленные ЛПНП, ангиотензин II, а также выделяемые клетками цитокины, такие как IL-1/2/6, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, Wnt3a, RANKL способствуют активации различных сигнальных путей (например, NF- $\kappa$ B, Smad, p38 MAPK, cAMP/PKA, Wnt) в ВИК, индуцирующих воспалительные, остео- и фиброгенные ответы [1, 16, 19].

По-видимому, воспалительная реакция в АК с последующим фиброзом и кальцификацией развивается в ответ на дисфункцию и/или повреждение эндотелиальной выстилки створок [16]. Целостность эндотелия, а также сохранение его нормального секреторного профиля являются обязательным условием для адекватного функционирования ВИК [16]. Здоровый эндотелий выполняет барьерную функцию, предотвращая отложение ЛПНП и других воспалительных агентов в матриксе, а также препятствует инфильтрации тканей АК иммунными клетками. Более того, ЭК могут контролировать функции ВИК посредством паракринной сигнализации, в частности, они препятствуют массовой активации и патологической дифференцировке последних, продуцируя высокие уровни оксида азота [20] и натрийуретического пептида С-типа [21]. Таким образом, нарушение барьерной и регуляторной функций эндотелия служит главным триггером опосредуемой воспалением чрезмерной активации и последующей дифференцировки ВИК в остео- и миофибробластоподобные клетки.

### Основные молекулярные пути остео- и миофибробластной дифференцировки ВИК

Дифференцировка ВИК в миофибробластоподобные и остеогенные клетки может происходить при участии нескольких независимых механизмов. Нами будут кратко рассмотрены лишь наиболее изученные из них.

**Активация пути Wnt и остеогенез.** Канонический сигнальный путь Wnt является одним из важнейших молекулярных каскадов, активация которого необходима как для остеобластной [22], так и для миофибробластной [23] дифференцировки ВИК. Накопление в тканях клапана окисленных ЛПНП и активация ангиотензина II вызывает повышение оксидативного стресса, который способствует секреции белка Wnt3a клапанными ЭК [22]. Wnt3a связывается с рецепторами Lrp5 и Frizzled на поверхности ВИК, что предотвращает убиквитинирование и протеасомную деградацию  $\beta$ -катенина в цитоплазме последних. Стабилизация и накопление  $\beta$ -катенина в цитозоле с последующей его транслокацией в ядро приводит к активации транскрипционных факторов Lef/Tcf, индуцирующих экспрессию различных генов [24], включая RUNX2, который является основным регулятором остеогенной дифференцировки и остеогенеза [22].

**Каскады TGF- $\beta$ 1/Smad и Wnt3A/ $\beta$ -катенин в дифференцировке миофибробластов.** Экспериментально установлено, что сигнальный путь TGF- $\beta$ 1/Smad играет ключевую роль в активации и миофибробластной диффе-



ренцировке ВИК [23]. Связывание TGF- $\beta$ 1 с соответствующими ему рецепторами TGF- $\beta$ R1 и TGF- $\beta$ R2 приводит к активации белков Smad2/3, которые транслоцируются в ядро, где модулируют экспрессию ряда генов, в первую очередь, активируя гены  $\alpha$ -SMA и SM22 $\alpha$  [23]. Важно отметить, что критическое значение в этом процессе играет эффектор пути Wnt  $\beta$ -катенин, в отсутствие которого переход ВИК в миофибробласты ингибируется [23]. Сигналы TGF- $\beta$ 1 и Wnt3a способствуют транслокации  $\beta$ -катенина в клеточное ядро независимо друг от друга, но в отличие от сигналов Wnt активация Smad2/3 не повышает его цитозольную концентрацию [23]. Однако при синергическом действии TGF- $\beta$ 1 и Wnt3a наблюдается значительное увеличение концентрации  $\beta$ -катенина в цитоплазме ВИК, а его транслокация в клеточное ядро резко повышается по сравнению с независимой активацией этих сигналов [23].

Механизм, с помощью которого TGF- $\beta$ 1 индуцирует транслокацию  $\beta$ -катенина в ядро, изучен слабо. Основываясь на данных *in vitro*, полученных на клеточных культурах мезенхимальных стволовых клеток [25] и хондроцитов [26], можно предположить, что белки Smad (главным образом Smad3) могут взаимодействовать с  $\beta$ -катенином и образовывать белковый комплекс, защищающий  $\beta$ -катенин от деградации в протеосомах и облегчающий его транслокацию в ядро клетки. Внутри ядра белки Smad2/3 и  $\beta$ -катенин взаимодействуют с соответствующими сайтами связывания, при этом их совместная транскрипционная активность отличается от таковой, наблюдаемой при их независимом связывании [27]. Индукция миофибробластной дифференцировки и подавление остеогенной программы происходит только при синергическом действии Wnt3a и TGF- $\beta$ 1, однако в отсутствие TGF- $\beta$ 1 активация пути Wnt индуцирует экспрессию RUNX2 [27]. Примечательно, что иммуногистохимическое окрашивание пораженных АК свиней демонстрирует совместную локализацию миофибробластов с белками TGF- $\beta$ 1, Smad2/3, Wnt3a и  $\beta$ -катенином [23].

Важно отметить, что индуцированная TGF- $\beta$ 1 миофибробластная дифференцировка ВИК *in vitro* происходит только на достаточно жестких или испытывающих значительное растяжение матрицах, имитирующих фиброзу или склеротическую ткань [23, 28], тогда как снижение жесткости подложки может обращать дифференцировку миофибробластов вспять [29]. ВИК, культивируемые на мягких матрицах с модулями упругости менее 11 кПа, не реагируют на экзогенный TGF- $\beta$ 1, что отчасти объясняется низкой экспрессией его рецепторов в таких условиях [28]. Кроме того, взаимосвязь между жесткостью матрикса и TGF- $\beta$ 1-зависимой миофибробластной дифференцировкой ВИК может объясняться активацией TGF- $\beta$ 1 через интегрин-зависимый механизм [30]. TGF- $\beta$ 1 высвобождается клетками в неактивной форме в составе латентного комплекса, в котором он соединен с латентным TGF- $\beta$ -связывающим белком и латентно-ассоциированным пептидом [31]. Механизм активации TGF- $\beta$ 1 основан на том, что создаваемые клетками тяговые силы изменяют конфигурацию белков, входящих в состав дан-

ного комплекса, который связан с матриксом и клеточной мембраной. Это приводит к высвобождению активного TGF- $\beta$ 1, что делает его доступным для взаимодействия с рецепторами клеточных мембран [30, 31]. Данный механизм возможен только на достаточно жесткой подложке, так как мягкие матрицы с модулем упругости менее 5 кПа не обладают достаточным сопротивлением создаваемому клетками напряжению и легко деформируются, в то время как латентный комплекс остается «закрытым» [30].

**Активация системы OPG/RANKL/RANK.** Лиганд-рецепторная система, состоящая из остеопротегерина (OPG), рецептора ядерного активатора каппа- $\beta$  (RANK) и его лиганда (RANKL), является важнейшим регулятором процессов созревания остеокластов и костной резорбции [32]. Ее основным биоактивным эффектором является цитокин RANKL, активность которого регулируется остеопротегерином. Последний представляет собой рецептор «ловушку» для RANKL и препятствует его взаимодействию с RANK.

В настоящее время имеются основания полагать, что система OPG/RANKL/RANK вовлечена в патогенез КАС [22]. Более того, ее участие в процессах сердечно-сосудистой кальцификации отчасти объясняет так называемый кальцификационный парадокс, заключающийся в обратной зависимости между уровнем минерализации костей и степенью кальцификации клапанов и сосудов [33]. RANKL передает сигнал для созревания остеокластов в костях, что провоцирует резорбцию костной ткани [32], однако в клапанах и сосудах данный цитокин действует с точностью до наоборот, индуцируя остеогенную дифференцировку ВИК и способствуя формированию кальциевых депозитов [34]. Таким образом, дисрегуляция системы OPG/RANKL/RANK и увеличение уровней RANKL в организме может вызывать одновременно и резорбцию костей скелета, и кальцификацию АК. Примечательно, что ранняя кальцификация АК и сосудов обнаруживается у мышей с дефицитом OPG [35], а введение экзогенного OPG гиперхолестеринемичным мышам, подверженным развитию КАС, значительно снижает экспрессию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1/CCL2) и остеокальцина в пораженных АК, уменьшая воспаление и замедляя кальцификацию [36]. Кроме того, в стенозированных АК человека по сравнению со здоровыми клапанами наблюдается повышенная экспрессия RANKL, тогда как экспрессия OPG снижена [34].

**Роль BMPs в остеогенной трансформации ВИК.** BMP представляют собой мощные индукторы остеогенной дифференцировки и играют центральную роль в формировании и регенерации костной ткани [37]. Они стимулируют дифференцировку остеобластов и хондроцитов путем активации сигналов Smad1/5/8, что приводит к увеличению экспрессии нескольких транскрипционных факторов, включая RUNX2, Osterix, MSX2 и DIX5/6 [37]. Показано, что добавление в культуру ВИК BMP-2/4/7 провоцирует их остеогенную дифференцировку через пути Smad1 и ERK1/2, определяемую экспрессией RUNX2, ALP и остеопонтина [38]. Примечательно, что высокая экспрессия BMP-2 и BMP-4 наблюдается лишь в

кальцинированных областях АК, а ВИК, выделенные из этих областей, продуцируют более высокие уровни BMP-2 по сравнению с клетками из здоровых клапанов [38]. Согласно результатам экспериментов *in vivo*, у мышей с дефицитом корцептора FGF-23 Klotho, отличающихся спонтанным развитием КАС, еще до обнаруживаемой болезни выявляется высокое содержание фосфорилированных Smad1/5/8 и BMP-2/4 в кальцифицированных областях АК, что не наблюдается у мышей дикого типа [39]. Механизмы, ведущие к увеличению продукции BMP в пораженных АК, разнообразны и связаны с воздействием ангиотензина II, окисленных ЛПНП и вызываемого ими оксидативного стресса, различных цитокинов и прочих факторов воспаления.

**Двойной вклад сигнального каскада Notch.** Сигнальный путь Notch включает четыре типа трансмембранных рецепторов Notch1/2/3/4 и их соответствующие лиганды: Jagged-1/2 и DLL1/3/4 [19]. Связывание рецепторов Notch с лигандами приводит к активации  $\gamma$ -секретазного комплекса, который высвобождает внутриклеточный домен Notch (NICD). Последний ингибирует ядерную транслокацию  $\beta$ -катенина, подавляя экспрессию RUNX2 [19]. Таким образом, считается, что сигнальный путь Notch противодействует каскаду Wnt, предотвращая остеогенную дифференцировку ВИК [19, 40]. Результаты ряда оригинальных исследований доказывают эту точку зрения. Так, фармакологическое ингибирование Notch в культурах ВИК овцы увеличивало экспрессию BMP-2, RUNX2, ALP и остеопонтина, способствуя образованию кальцифицированных узелков [41]. Кроме того, мыши линии Notch1 +/- на диете с высоким содержанием липидов демонстрировали более высокую степень кальцификации АК и увеличенную экспрессию BMP-2 по сравнению с мышами дикого типа [41]. Сходные результаты получены в ходе другого исследования, согласно которому обработка культур ВИК свиньи ингибиторами Notch приводила к усилению кальцификации и активации остеогенных маркеров BMP-2, RUNX2, ALP и остеокальцина [42]. В том же исследовании показано, что у мутантных гетерозиготных мышей RBPJk +/- (RBPJk – основной ядерный эффектор сигнального пути Notch) и Notch1 +/- при содержании на западной диете развивается воспаление и фиброз АК [42]. Еще одно исследование демонстрирует, что для кальцинированных областей АК характерна более низкая экспрессия NICD по сравнению с интактными сегментами одного и того же клапана [43]. В свою очередь, клинические исследования показывают, что гетерозиготные мутации в гене Notch1 у людей приводят к нарушению регуляции RUNX2 и связаны не только с минерализацией АК, но и с развитием других нарушений, например, врожденным двустворчатым АК [44, 45].

Вышеприведенные доказательства свидетельствуют о важной роли сигналов Notch в противодействии кальцификации, однако имеются данные, указывающие на обратный эффект, связанный с активацией этого каскада. Так, воздействие липополисахарида усиливает экспрессию BMP-2 и ALP в ВИК человека посредством передачи сигналов TLR4 одновременно с повышением экспрессии

Notch1 [46]. Фармакологическое ингибирование или молчание гена Notch1 снижает экспрессию BMP-2 и ALP, а также передачу сигналов ERK1/2 и NF- $\kappa$ B в ВИК, выделенных из кальцифицированных АК, тогда как Jagged1 обладает обратным эффектом в культурах ВИК, полученных из здоровых клапанов [46]. Другое исследование той же группы показало, что стимуляция липополисахаридом культур ВИК вызывает активацию Notch1 и высвобождение Jagged-1, а также увеличение экспрессии IL-8, MCP-1 и ICAM-1 [47]. В то же время фармакологическое ингибирование или подавление экспрессии гена Notch1 уменьшает цитокиновый ответ при добавлении липополисахарида [47]. Кроме того, после обработки культур ВИК ингибитором  $\gamma$ -секретазы наблюдалось выравнивание уровней активации NF- $\kappa$ B между ВИК, выделенными из стенозированных и здоровых АК [47]. Наконец, еще одно исследование демонстрирует, что активация каскада Notch связана с лигированием ICAM-1 и может усиливать экспрессию BMP-2 в ВИК человека через активацию пути NF- $\kappa$ B [48]. Таким образом, приведенные выше исследования показывают контекст-специфическую функцию Notch1 в регуляции передачи сигналов NF- $\kappa$ B, особенно в условиях активации TLR4.

## Заключение

Многочисленные исследования последних 20 лет предоставили убедительные доказательства в пользу теории, что КАС является многофакторным и многоэтапным атеросклерозоподобным процессом, главной движущей силой которого является чрезмерная активация клеток АК. Благодаря изучению иссеченных клапанов, первичных культур ВИК и экспериментов с нокаутными мышами были выявлены разнообразные межклеточные взаимодействия и молекулярные пути, опосредующие патологическую активацию и дифференцировку ВИК. В частности, было установлено, что главную роль в этих процессах играют цитокины Wnt3a, TGF- $\beta$ 1, BMP, RANKL, через которые осуществляется передача сигналов Wnt, Smad, NF- $\kappa$ B, JNK, активирующих экспрессию генов остеомиофибробластов в клапанных клетках. К сожалению, в настоящее время известны далеко не все аспекты, связанные с активацией этих каскадов, а также перекрестные взаимодействия между ними. Например, как показывают исследования, изучавшие роль сигнального пути Notch в процессах дифференцировки ВИК, эффекты от активации данного каскада могут быть диаметрально противоположны и сильно зависят от молекулярного контекста.

Важно отметить, что хотя новые открытия способствовали пересмотру давней концепции этиопатогенеза КАС как простого дегенеративного расстройства, пока они не дали значительных терапевтических преимуществ пациентам с данным заболеванием. Фармакологическое ингибирование патологической дифференцировки ВИК все еще остается перспективным направлением в разработке неинвазивного лечения КАС, которое потенциально способно замедлить или остановить развитие фиброза и минерализации тканей АК, однако этот подход встречает

существенные трудности. Последние связаны с тем, что белки Wnt3a, TGF- $\beta$ 1, BMP, RANKL, Jagged-1/2, DLL1/3/4 и активируемые ими сигнальные каскады задействованы не только в патогенезе кальцинирующей болезни клапанов сердца, но и в регуляции нормальных физиологических процессов во многих других тканях. Поскольку в настоящее время не разработано способов локальной доставки лекарств к пораженным клапанам, остается лишь системное ингибирование вышеупомянутых молекулярных агентов, которое может иметь серьезные побочные реакции.

В целом проведенные к настоящему моменту фундаментальные исследования уже позволяют обозначить

главную терапевтическую мишень для разработки фармакотерапии КАС. Наиболее перспективным кажется применение ингибитора RANKL деносумаба, который уже используется для лечения и профилактики остеопороза. К сожалению, результаты клинического испытания (NCT02132026), тестирующего эффективность данного препарата в замедлении кальцификации АК у больных с КАС, до сих пор не опубликованы. В свою очередь, чтобы определить, подходят ли другие молекулярные агенты остео- и фиброгенной дифференцировки ВИК на роль мишеней фармакотерапии, необходимы дополнительные фундаментальные изыскания.

## Литература / References


- Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P., Lung B., Lancellotti P., Otto C.M. et al. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;3(2):16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6.
- Osnabrugge R.L., Mylotte D., Head S.J., van Mieghem N.M., Nkomo V.T., LeReun C.M. et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(11):1002–1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.
- D'Arcy J.L., Prendergast B.D., Chambers J.B., Ray S.G., Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91–93. DOI: 10.1136/hrt.2010.205096.
- Thaden J.J., Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2014;56(6):565–571. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(36):2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Marquis-Gravel G., Redfors B., Leon M.B., G n reux P. Medical treatment of aortic stenosis. *Circulation*. 2016;134(22):1766–1784. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Fleisher L.A. et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–e1195. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.
- Schoen F.J. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008;118(18):1864–1880. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805911.
- Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G., Bogdanova M., Kostareva A., Stensl kken K.O. et al. Valve interstitial cells: the key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(9):e006339. DOI: 10.1161/JAHA.117.006339.
- Hortells L., Sur S., Hilaire C. Cell phenotype transitions in cardiovascular calcification. *Front. Cardiovasc. Med*. 2018;5:27. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00027.
- Mahler G.J., Farrar E.J., Butcher J.T. Inflammatory cytokines promote mesenchymal transformation in embryonic and adult valve endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2013;33(1):121–130. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300504.
- Witt W., Jannasch A., Burkhard D., Christ T., Ravens U., Brunssen C. et al. Sphingosine-1-phosphate induces contraction of valvular interstitial cells from porcine aortic valves. *Cardiovasc. Res*. 2012;93(3):490–497. DOI: 10.1093/cvr/cvs002.
- Latif N., Sarathchandra P., Chester A.H., Yacoub M.H. Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur. Heart J*. 2015;36(21):1335–1345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz547.
- Yip C.Y., Simmons C.A. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovasc. Pathol*. 2011;20(3):177–182. DOI: 10.1016/j.carp.2010.12.001.
- Aikawa E., Whittaker P., Farber M., Mendelson K., Padera R.F., Aikawa M. et al. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation*. 2006;113:1344–1352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591768.
- Mathieu P., Boulanger M.C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can. J. Cardiol*. 2014;30(9):982–993. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.029.
- Liu X., Xu Z. Osteogenesis in calcified aortic valve disease: from histopathological observation towards molecular understanding. *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2016;122(2):156–161. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.02.002.
- Monzack E.L., Masters K.S. Can valvular interstitial cells become true osteoblasts? A side-by-side comparison. *J. Heart Valve Dis*. 2011;20(4):449–463.
- Mathieu P., Boulanger M.C., Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2014;12(7):851–862. DOI: 10.1586/14779072.2014.923756.
- Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N., Guggilam A. et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2013;60:27–35. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.04.001.
- Yip C.Y., Blaser M.C., Mirzaei Z., Zhong X., Simmons C.A. Inhibition of pathological differentiation of valvular interstitial cells by C-type natriuretic peptide. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011;31(8):1881–1889. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.223974.
- Parisi V., Leosco D., Ferro G., Bevilacqua A., Pagano G., de Lucia C. et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2015;25(6):519–525. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.001.
- Chen J.H., Chen W.L., Sider K.L., Yip C.Y., Simmons C.A.  $\beta$ -catenin mediates mechanically regulated, transforming growth factor- $\beta$ 1-induced myofibroblast differentiation of aortic valve interstitial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011;31(3):590–597. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.220061.
- Cadigan K.M. TCFs and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: more than one way to throw the switch. *Curr. Top. Dev. Biol*. 2012;98:1–34. DOI: 10.1016/B978-0-12-386499-4.00001-X.
- Jian H., Shen X., Liu L., Semenov M., He X., Wang X.F. Smad3-dependent nuclear translocation of  $\beta$ -catenin is required for TGF- $\beta$ 1-induced proliferation of bone marrow-derived adult human mesenchymal stem cells. *Genes Dev*. 2006;20(6):666–674. DOI: 10.1101/gad.1388806.
- Zhang M., Wang M., Tan X., Li T.F., Zhang Y.E., Chen D. Smad3 prevents  $\beta$ -catenin degradation and facilitates  $\beta$ -catenin nuclear translocation in chondrocytes. *J. Biol. Chem*. 2010;285(12):8703–8710. DOI: 10.1074/jbc.M109.093526.
- Shafer S.L., Towler D.A. Transcriptional regulation of SM22 $\alpha$  by Wnt3a: convergence with TGF $\beta$ (1)/Smad signaling at a novel regulatory element. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2009;46(5):621–635. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.005.
- Yip C.Y., Chen J.H., Zhao R., Simmons C.A. Calcification by valve interstitial cells is regulated by the stiffness of the extracellular matrix. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009;29(6):936–942. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.182394.

29. Wang H., Haeger S.M., Kloxin A.M., Leinwand L.A., Anseth K.S. Redirecting valvular myofibroblasts into dormant fibroblasts through light-mediated reduction in substrate modulus. *PLoS One*. 2012;7(7):e39969. DOI: 10.1371/journal.pone.0039969.
30. Wells R.G., Discher D.E. Matrix elasticity, cytoskeletal tension, and TGF- $\beta$ : the insoluble and soluble meet. *Sci. Signal*. 2008;1(10):13. DOI: 10.1126/stke.110pe13.
31. Wipff P.J., Rifkin D.B., Meister J.J., Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$ 1 from the extracellular matrix. *J. Cell Biol.* 2007;179(6):1311–1323. DOI: 10.1083/jcb.200704042.
32. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) / RANK / osteoprotegerin system in bone and other tissues (Review). *Mol. Med. Rep.* 2015;11(5):3212–3218. DOI: 10.3892/mmr.2015.3152.
33. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol. Med.* 2009;15(9):405–416. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.07.001.
34. Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R., Haase K.K., Sarikoç A., Kiliç R. et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004;36(1):57–66.
35. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S., Tarpley J., Capparelli C. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes. Dev.* 1998;12(9):1260–1268.
36. Weiss R.M., Lund D.D., Chu Y., Brooks R.M., Zimmerman K.A., Accaoui R.E. et al. Osteoprotegerin inhibits aortic valve calcification and preserves valve function in hypercholesterolemic mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e65201. DOI: 10.1371/journal.pone.0065201.
37. Nishimura R., Hata K., Matsubara T., Wakabayashi M., Yoneda T. Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signaling and transcription factors. *J. Biochem.* 2012;151(3):247–254. DOI: 10.1093/jb/mvs004.
38. Yang X., Meng X., Su X., Mauchley D.C., Ao L., Cleveland J.C. Jr. et al. Bone morphogenetic protein 2 induces Runx2 and osteopontin expression in human aortic valve interstitial cells: role of Smad1 and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;138(4):1008–1015. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.024.
39. Gomez-Stallons M.V., Wirrig-Schwendeman E.E., Hassel K.R., Conway S.J., Yutzey K.E. Bone morphogenetic protein signaling is required for aortic valve calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(7):1398–1405. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307526.
40. Deregowski V., Gazzerro E., Priest L., Rydzziel S., Canalis E. Notch 1 overexpression inhibits osteoblastogenesis by suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin but not bone morphogenetic protein signaling. *J. Biol. Chem.* 2006;281(10):6203–6210. DOI: 10.1074/jbc.M508370200.
41. Nigam V., Srivastava D. Notch1 represses osteogenic pathways in aortic valve cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;47(6):828–834. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.008.
42. Nus M., MacGrogan D., Martínez-Poveda B., Benito Y., Casanova J.C. et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJ/CSL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(7):1580–1588. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227561.
43. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N., Nichols H.A., Galindo C.L., Garner H.R. et al. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One*. 2011;6(11):e27743. DOI: 10.1371/journal.pone.0027743.
44. Ducharme V., Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013;22(2):142–149.
45. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R., King I.N. et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270–274. DOI: 10.1038/nature03940.
46. Zeng Q., Song R., Ao L., Weyant M.J., Lee J., Xu D. et al. Notch1 promotes the pro-osteogenic response of human aortic valve interstitial cells via modulation of ERK1/2 and nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(7):1580–1590. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300912.
47. Zeng Q., Jin C., Ao L., Cleveland J.C. Jr., Song R., Xu D. et al. Cross-talk between the Toll-like receptor 4 and Notch1 pathways augments the inflammatory response in the interstitial cells of stenotic human aortic valves. *Circulation*. 2012;126:S222–S230. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.111.083675.
48. Wang D., Zeng Q., Song R., Ao L., Fullerton D.A., Meng X. Ligation of ICAM-1 on human aortic valve interstitial cells induces the osteogenic response: a critical role of the Notch1-NF- $\kappa$ B pathway in BMP-2 expression. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014;1843(11):2744–2753. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.07.017.

## Сведения об авторе

**Костюнин Александр Евгеньевич**, канд. биол. наук, младший научный сотрудник, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, лаборатория новых биоматериалов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6099-0315.


E-mail: [rhabdophis\\_tigrina@mail.ru](mailto:rhabdophis_tigrina@mail.ru).

 **Костюнин Александр Евгеньевич**, e-mail: [rhabdophis\\_tigrina@mail.ru](mailto:rhabdophis_tigrina@mail.ru).

## Information about the author

**Alexander E. Kostyunin**, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6099-0315.

E-mail: [rhabdophis\\_tigrina@mail.ru](mailto:rhabdophis_tigrina@mail.ru).

 **Alexander E. Kostyunin**, e-mail: [rhabdophis\\_tigrina@mail.ru](mailto:rhabdophis_tigrina@mail.ru).

Поступила 25.06.2019

Received June 25, 2019





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86>  
УДК 616.12-008.331.1-07-08-036.8-053.9



# Артериальная гипертония у больных пожилого и старческого возраста: клиническая характеристика и качество лечения (по данным национального регистра артериальной гипертонии)

А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Российская Федерация, Москва, 3-я Черепковская, 15А

## Аннотация

**Введение.** Тенденция к старению популяции в целом диктует необходимость изучения подходов к лечению больных артериальной гипертонией (АГ) пожилого и старческого возраста более детально. В последние годы изменился подход к терапии больных пожилого и старческого возраста. Так, клинические рекомендации 2018 г. определяют более низкие целевые значения артериального давления (АД) и более раннее начало терапии.

**Цель исследования:** изучение качества лечения больных АГ пожилого и старческого возраста и клинической характеристики групп.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты физикальных данных, инструментально-лабораторного обследования больных АГ, данные о сопутствующих заболеваниях, антигипертензивной и липидснижающей терапии больных старших возрастных групп национального регистра АГ. Регистр АГ проводится в 22 регионах Российской Федерации с 2012 г. и включает в себя 53 городские поликлиники и 5 кардиологических диспансеров.

**Результаты.** Частота ишемической болезни сердца (ИБС) у больных 65–79 лет и больных АГ старше 80 лет составляет 42,7 и 55,5%; хронической сердечной недостаточности (ХСН) 46,8 и 55,7%; Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе 6,4 и 5,9%; инсульта 5,5 и 5,7%; фибрилляции/трепетания предсердий 3,7 и 6,5%; хронической болезни почек (ХБП) 35-й ст. – 36,6 и 48,4%; сахарного диабета (СД) 2-го типа 19,4 и 13,4% соответственно. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АГ 2013 г. целевым значениям соответствовали 30% значений систолического артериального давления (САД) и 60% диастолического артериального давления (ДАД), по рекомендациям 2018 г.: 21–24% САД и 12–13% ДАД. Снижение уровня САД менее 120 мм рт. ст. и ДАД менее 70 мм рт. ст. отмечалось у 3% больных. Суточное мониторирование АД проведено у 2,8% больных АГ пожилого возраста и 1,9% пациентов старческого возраста. Данные 13% карт не содержали сведений об антигипертензивной терапии при наличии показаний к ее проведению. У больных АГ и Q-ИМ в анамнезе, ХСН, СД 2-го типа, ХБП в картах отсутствовали данные о назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента + блокаторов рецепторов к ангиотензину (ИАПФ + БРА) в 20%, назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) у больных АГ и ХСН было недостаточным. Достижение целевых значений холестерина (ХС) недостаточно.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертония, пациенты пожилого и старческого возраста, клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии, целевые уровни АД, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации имени А.Л. Мясникова (протокол № 237 от 28.05.2018 г.)
<b>Для цитирования:</b>	Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных пожилого и старческого возраста: клиническая характеристика и качество лечения (по данным национального регистра артериальной гипертонии). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):73–86. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86</a> .

✉ Аксенова Анна Владимировна, e-mail: [aksenovaannav@gmail.com](mailto:aksenovaannav@gmail.com).

# Arterial hypertension in elderly and senile patients: clinical characteristics and treatment quality (according to the national register of arterial hypertension)

Anna V. Aksenova, Elena V. Oshchepkova, Aleksej A. Orlovsky, Irina E. Chazova

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** The importance of studying treatment in older hypertensive patients is underlined by the tendency to aging of the population as a whole. During recent years, the approach to therapy of older patients changed. The guidelines on management of arterial hypertension recommend lower target blood pressure values and earlier start of the treatment.

**Aim.** To study the quality of arterial hypertension treatment and clinical characteristics in older patients ( $\geq 65$  years).

**Material and Methods.** The Russian national registry of hypertension was conducted in 22 regions of the Russian Federation since 2012. It included 53 city primary health care centers and five cardiology clinics. The data were analyzed in two groups comprised of 65 to 79-year-old individuals and patients older than 80 years. Data on physical, instrumental, and laboratory examinations, as well as data regarding antihypertensive and lipid-lowering therapy and comorbidities, were analyzed.

**Results:** Patients aged 65 to 79 years and those older than 80 years had coronary artery disease (42.7% and 55.5%), chronic heart failure (CHF) (46.8% and 55.7%), history of Q-wave myocardial infarction (MI) (6.4% and 5.9%), stroke (5.5% and 5.7%), atrial fibrillation/flutter (3.7% and 6.5%), chronic kidney disease (CKD) stage 3–5 (36.6% and 48.4%), and diabetes mellitus (19.4% and 13.4%). Following the guidelines on management of arterial hypertension 2013, the target values of systolic blood pressure were achieved in 30% of patients; target values of diastolic blood pressure were reached in 60% of patients. Decreases in systolic blood pressure lower than  $<120$  mmHg and in diastolic blood pressure lower than 70 mmHg were found in 3% of patients. In accordance with Guidelines 2018, target values of systolic blood pressure were achieved in 21–24% of patients; target values of diastolic blood pressure were achieved in 12–13% patients. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring was performed only in 2.8% of 65–79-year-old patients and in 1.9% of patients older than 80 years. Data on antihypertensive therapy were absent in 13% of medical records of patients who had indications for it. Medical records of 20% of patients with history of Q-wave MI, CHF, diabetes mellitus, and CKD did not contain data on administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Administration of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and chronic heart failure was insufficient. Achievement of target cholesterol levels was insufficient in both age groups.

<b>Keywords:</b>	arterial hypertension, aging patients, older patients, elderly, guidelines for the management of arterial hypertension, target blood pressure, antihypertensive treatment, lipid-lowering treatment.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 237 from 28.05.2018).
<b>For citation:</b>	Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E. Arterial hypertension in elderly and senile patients: Clinical characteristics and quality of treatment (according to the national register of arterial hypertension). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):73–86. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-73-86</a> .

## Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди больных пожилого возраста очень высока. Так, АГ выявляется у 60%–75% лиц пожилого и старческого возраста. Эта категория больных характеризуется рядом

особенностей: более высокой по сравнению с больными молодого возраста встречаемостью «гипертонии белого халата» (до 55%) [1], резистентной АГ (особенно после 75 лет) [2], маскированной АГ, ортостатической и постпрандиальной гипотонии, более высокой коморбидностью (в том числе нарушениями ритма и проводимости

сердца, наличием немой церебральной и кардиальной ишемии, снижением функции почек и т.д.). При определении тактики лечения необходимо учитывать клиническое состояние пожилых больных, проводимое сопутствующее лечение и наличие синдрома старческой астении. Наличие у больных пожилого и старческого возраста почечной недостаточности, АГ и ортостатической гипотензии требует контроля функции почек, проведения суточного мониторирования артериального давления – АД (СМАД), а также тщательного мониторирования симптомов ортостатической гипотензии [3, 4].

Клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 г. предполагали более высокие границы целевых значений: систолическое АД – САД 140–150 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД < 90 мм рт. ст. (при наличии сахарного диабета – < 85 мм рт. ст.) по сравнению с клиническими рекомендациями 2018 г. [5, 6]. Однако в последнее время были получены данные крупных рандомизированных исследований, подтверждающих дополнительную пользу тактики достижения более низких цифр АД у больных пожилого и старческого возраста (САД 130–139 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст.) [7, 8]. У этой категории лиц с АГ также убедительно показано снижение частоты тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, таких как фатальные и нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, сердечная и почечная недостаточность. Таким образом, возраст как самостоятельный фактор не должен служить ограничением в интенсивности проведения антигипертензивного лечения. По мере старения населения важную роль начинает играть функциональный статус больного. В большинство исследований не были включены больные с синдромом старческой асте-

нии. И хотя результаты исследования SPRINT предполагают пользу от антигипертензивной терапии (АГТ), у пациентов этой категории существуют особенности ее проведения, эффективности и безопасности (например, необходимость более пристального контроля ортостатических реакций). Инициация терапии у больных пожилого и старческого возраста предполагает, наряду с рекомендациями о модификации образа жизни, стратегию выбора двухкомпонентной АГТ у больных старше 65 лет с САД  $\geq 140$  и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. У больных старческого возраста – САД  $\geq 160$  мм рт. ст.; ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. (у больных с синдромом старческой деменции может быть более подходящим режим монотерапии). Наиболее рациональным назначением (при отсутствии показаний к назначению других АГТ не по показаниям АГ) являются препараты групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину (ИАПФ/БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные и азидоподобные диуретики (ТД) [9]. При этом основное внимание должно уделяться переносимости терапии.

Преимущества нормальной массы тела были показаны в большинстве исследований у больных моложе 60 лет. Однако вопрос о рекомендуемом индексе массы тела (ИМТ) у больных старше 60 лет остается открытым.

Рекомендуемый уровень общего холестерина (ОХС) у пожилых больных и больных старческого возраста АГ – < 4,9 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – ниже 3,0 ммоль/л. Наличие сопутствующей патологии, в частности сахарного диабета (СД), играет ключевую роль в определении целевых уровней

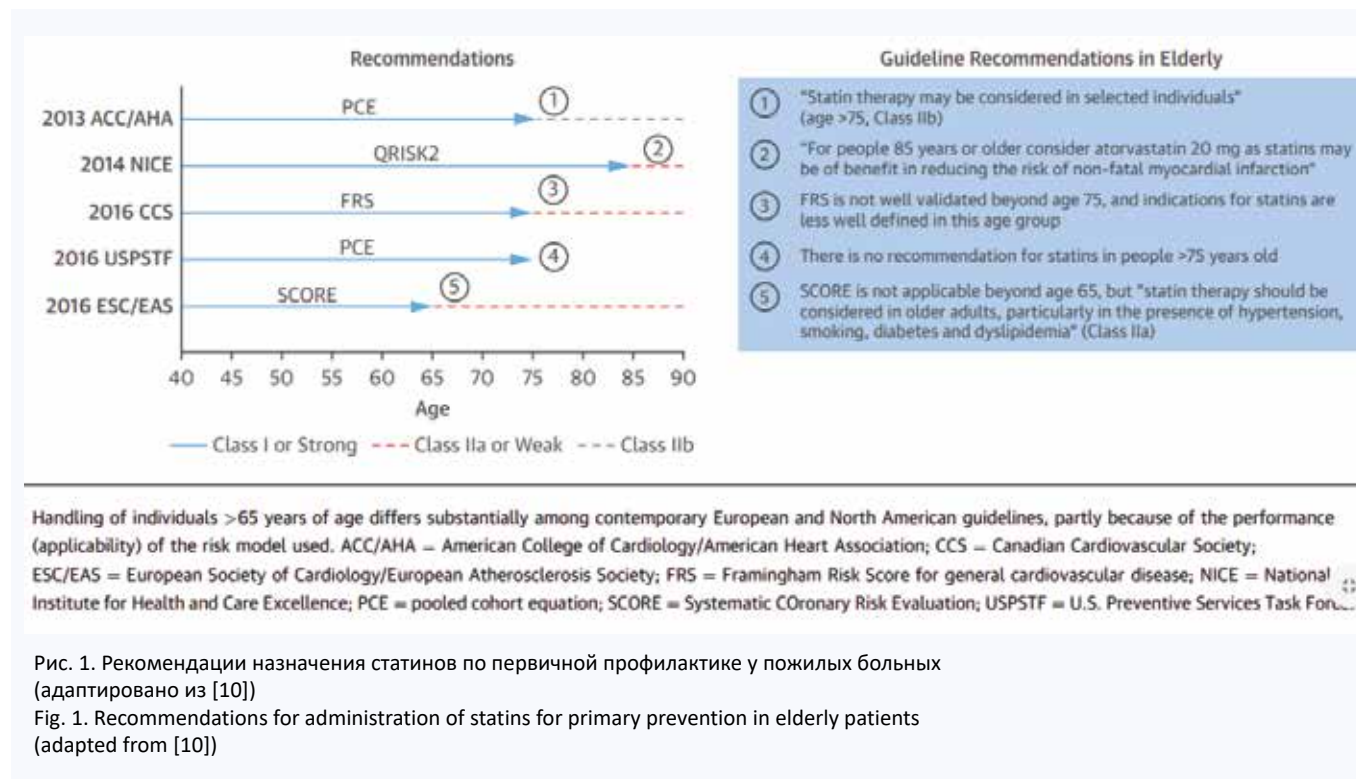


Рис. 1. Рекомендации назначения статинов по первичной профилактике у пожилых больных (адаптировано из [10])

Fig. 1. Recommendations for administration of statins for primary prevention in elderly patients (adapted from [10])

ХС и определяет необходимость проведения гиполипидемической терапии, начиная с небольших доз, особенно у больных старческого возраста, тщательного контроля побочных реакций. Единого мнения о необходимости проведения терапии статинами больных пожилого возраста для первичной профилактики нет (рис. 1) [10]. Однако у пациентов старше 65 лет при наличии АГ, дислипидемии, СД и курения гиполипидемическая терапия должна быть рассмотрена. Ее эффективность в группе больных старше 65 лет была оценена и в плане первичной профилактики: риск развития ИМ (ОШ 0,61) и инсульта (ОШ 0,76) снижался, но смертность не снижалась [11]. Относительный риск развития комбинированной конечной точки был сравним в группах старше и моложе 70 лет [12]. При анализе Cholesterol Treatment Trialists (СТТ) риск развития больших сосудистых событий снижался (ОШ 0,78; 0,78 и 0,84 в группах больных < 65, 65–75 и >75 лет соответственно) [13]. У больных АГ липидснижающая терапия может быть рассмотрена даже в пожилом и старческом возрастах, в том числе и у больных с ХСН. При этом целесообразность ее проведения должна быть определена с учетом индивидуальной клинической ситуации больного.

Цель данного исследования: изучение клинико-инструментальной характеристики и качества лечения больных АГ пожилого и старческого возраста.

#### Материал и методы

Проанализированы медицинские данные больных старших возрастных групп, участвовавших в национальном регистре АГ. Регистр АГ включает в себя медицинские данные более чем 33 тыс. больных АГ из 22 регионов Российской Федерации с 2012 г. (53 городские поликлиники и 5 кардиологических диспансеров). Методика его проведения была описана ранее [14]. Больные старших возрастных групп были разделены на 2 группы: больные 64–79 лет (пожилые больные) и старше 80 лет (больные старческого возраста). Такое разделение обусловлено возрастными критериями включения больных в большинство крупных исследований, на основании которых были сформированы клинические рекомендации по лечению АГ. В карту регистра АГ вносились показатели возраста, пола, роста, уровня АД, результаты лабораторных анализов, сердечно-сосудистые заболевания – ИБС, ИМ (по ЭКГ критериям), ХСН, фибрилляция/трепетание предсердий, инсульт) и сопутствующие заболевания (СД, хроническая болезнь почек – ХБП); назначение антигипертензивной терапии (ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), петлевые диуретики (ПД), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), альфа-адреноблокаторы, антигипертензивные препараты (АГП) центрального действия были объединены в группу «другие АТП»), статины. Наличие ожирения оценивалось в соответствии с формулой индекса массы тела (ИМТ), стадия ХБП) – с формулой расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ. Для анализа проведения антигиперлипидемической терапии больные были

разделены на группы в зависимости от наличия коморбидной патологии по уровням риска (средний, высокий и очень высокий риск), для каждой группы определены целевые значения ХС ЛПНП (< 3,0 ммоль/л, < 2,6 ммоль/л, < 1,8 ммоль/л).

Для анализа данных был использован пакет статистических программ Statistica 10. Непрерывные показатели были представлены с помощью медианы и интерквартильного размаха (последний приводится в квадратных скобках через точку с запятой,  $Me [Q_1; Q_3]$ ), так как для большинства показателей гипотеза о нормальном распределении была отвергнута. Проверка распределения исследуемых показателей на соответствие нормальному закону проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественного признака использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для анализа таблиц сопряженности  $n \times m$ , где ( $n > 2$  или  $m > 2$ ) применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, а для таблиц  $2 \times 2$  критерий использовался с поправкой Йетса. Уровень значимости проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05. Для отображения статистически значимых различий на графиках использовались следующие обозначения: \* –  $p$ -значение < 0,05; \*\* –  $p$ -значение < 0,01; \*\*\* –  $p$ -значение < 0,001; \*\*\*\* –  $p$ -значение < 0,0001.

#### Результаты

Были проанализированы медицинские данные регистра АГ больных пожилого возраста ( $n = 10\,331$ , из них 29,7% мужчин и 70,3% женщин) и старческого возраста ( $n = 2\,227$ , из них 24,1% мужчин и 75,9% женщин). Средний возраст пожилых больных составил 72 [68; 75] года, больных старческого возраста – 83 года [81; 85] (табл. 1). Частота сердечных сокращений была несколько выше у больных старческого возраста – 74 [70; 80]. Медиана ИМТ соответствовала повышенной массе тела в обеих возрастных группах. Несколько выше (при наличии статистической значимости различий) ИМТ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровни глюкозы, ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП были у пожилых больных по сравнению с аналогичными показателями больных старческого возраста.

ЧСС более 80 уд./мин была отмечена у 13,7 и 21,% больных пожилого и старческого возраста (рис. 2). Пожилые больные чаще страдали ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – 37,8%, чем больные старческого возраста (29,3%).

При этом признаки абдоминального ожирения отмечались у большего количества больных (45,8% пожилых больных и 31,6% больных старческого возраста). У больных АГ пожилого и старческого возрастов ОХС был выше 4,9 ммоль/л в 65,6 и 60,5% случаев соответственно. Число больных АГ, имеющих ХС ЛПНП, превышающий целевые значения (< 3,0 ммоль/л), статистически значимо не различалось между группами (45,2 и 38,9% соответственно).

Больные пожилого и старческого возраста выражено отягощены рядом сердечно-сосудистых (ССЗ) и церебрально-васкулярных (ЦВЗ) заболеваний (рис. 3).



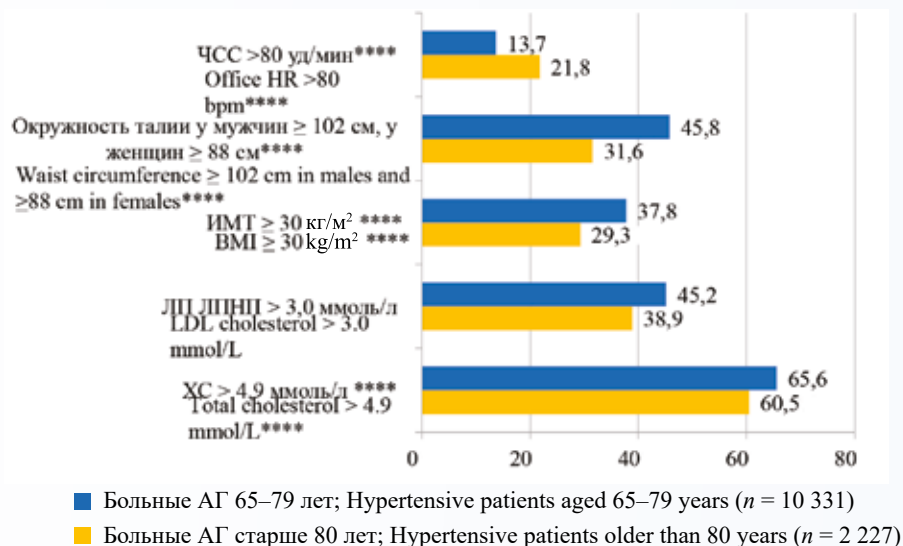


Рис. 2. Частота ожирения, гиперхолестеринемии и ЧСС > 80 уд./мин, %

Примечание: отмечены показатели, по которым присутствуют статистически значимые различия (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса) между больными пожилого и старческого возрастов.

ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС – холестерин.

Fig. 2. The rates of obesity, hypercholesterolemia, and heart rate >80 beats per minute, %

Note: asterics (\*\*\*) indicate statistically significant differences between groups of 65-79-year-old and over 80-year-old patients according to Pearson's  $\chi^2$  criterion with Yates correction.

HR – heart rate, BMI – body mass index, LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol.

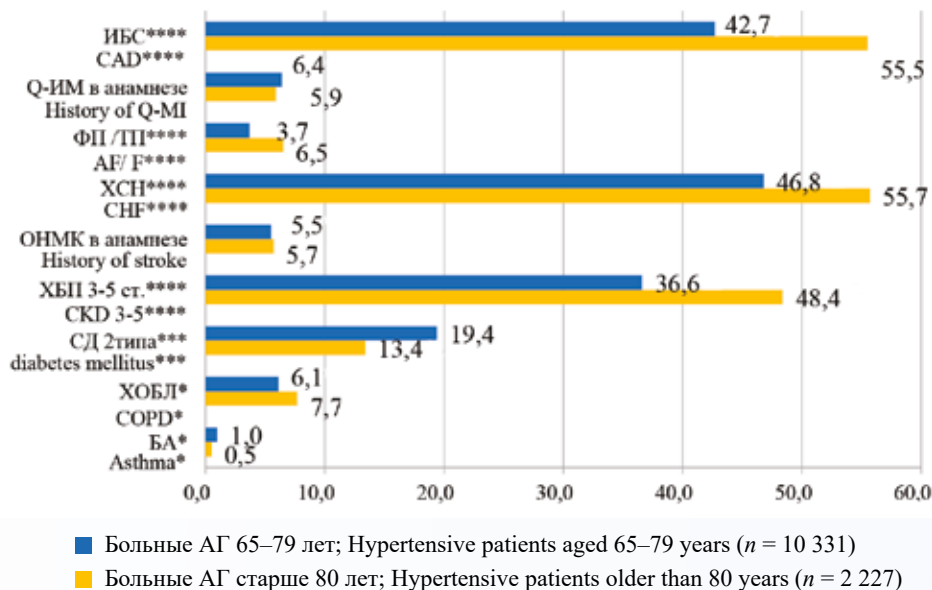


Рис. 3. Частота ССЗ, СД 2-го типа, ХОБЛ, БА и ХБП 3–5-й ст., %

Примечание: отмечены показатели, по которым присутствуют статистически значимые различия (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса) между больными пожилого и старческого возрастов.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, Q-ИМ – Q инфаркт миокарда, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

Fig. 3. The rates of cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic kidney disease stage 3–5, %

Note: asterics (\*\*\*) indicate statistically significant differences between groups of patients aged 65-79 years and over 80 years according to Pearson's  $\chi^2$  criterion with Yates correction.

CAD – coronary artery disease, Q-MI – Q wave myocardial infarction, AF/F – atrial fibrillation / flutter, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных пожилого и старческого возрастов

**Table 1.** Clinical characteristics of elderly and senile patients

Показатели Parameters	Больные АГ 65–79 лет Hypertensive patients 65–79 years of age (n = 10 331)		Больные АГ старше 80 Hypertensive patients older than 80 years (n = 2 227)		p
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Возраст, лет Age, years	10 331	72,0 [68,0; 75,0]	2 227	83,0 [81,0; 85,0]	< 0,0001
Кл. САД, мм рт. ст. Office SBP, mm Hg	9 938	140,0 [130,0; 150,0]	2 113	140,0 [130,0; 150,0]	< 0,0001
Кл. ДАД, мм рт. ст. Office DBP, mm Hg	9 937	80,0 [80,0; 90,0]	2 112	80,0 [80,0; 90,0]	–
ЧСС, уд./мин HR, bpm	4 121	72,0 [68,0; 78,0]	782	74,0 [70,0; 80,0]	< 0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	5 603	28,6 [26,0; 31,6]	1 285	27,5 [24,8; 30,9]	< 0,0001
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	6 083	65,0 [55,2; 76,5]	1 184	55,2 [46,8; 67,9]	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	9 145	5,1 [4,6; 5,8]	1 928	5,0 [4,5; 5,6]	< 0,0001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	3 532	3,4 [2,5; 4,1]	647	3,2 [2,4; 4,1]	< 0,0001
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	9 040	5,3 [4,7; 6,0]	1 896	5,2 [4,5; 5,9]	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	1 535	2,9 [2,0; 3,7]	162	2,4 [1,8; 3,9]	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1 365	1,3 [1,1; 1,9]	120	1,2 [1,0; 1,7]	< 0,01

Примечание: приведены p-значения для критерия Манна – Уитни, использованного при сравнении групп больных АГ пожилого и старческого возрастов.

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕП; глюкоза в плазме крови; ТГ – триглицериды, ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Note: p-values are given for the Mann – Whitney test used for comparison of groups of elderly and very elderly hypertensive patients.

SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI formula, plasma glucose, TG – triglycerides, HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol.

Так, представленность ИБС у больных пожилого возраста и больных АГ старческого возраста высока и составляет 42,7 и 55,5% соответственно. Частота наличия ИБС практически полностью совпадает с частотой наличия ХСН (46,8 и 55,7% больных). Частота перенесенных Q-ИМ и инсульта статистически значимо была различима между группами и составляла 6,4 и 5,9% для Q-ИМ и 5,5 и 5,7% – для инсульта. Фибрилляция/трепетание предсердий почти в 2 раза чаще отмечалась у больных старческого возраста (6,5%), чем у пожилых больных (3,7%). Частота нарушения функции почек (ХБП 3–5-й ст.) также была в 1,3 раза выше у больных старческого возраста и составляла 48,4%. СД 2-го типа был у каждого пятого больного с АГ пожилого возраста и у каждого седьмого больного АГ старческого возраста. ХОБЛ чаще была зафиксирована у больных старческого возраста (7,7 против 6,1% у больных АГ пожилого возраста). Бронхиальная астма, наоборот, в 2 раза чаще регистрировалась у больных пожилого возраста и была отмечена в 1,0% случаев у больных АГ пожилого возраста и в 0,5% у больных АГ старческого возраста.

Согласно рекомендациям 2018 г., значения САД соответствовали целевым значениям (130–139 мм рт. ст.) в 21–24% обеих возрастных категорий; были выше це-

левых значений у 62–67% больных и у 10–13% – ниже (рис. 4). САД в диапазоне 120–129 мм рт. ст. было зарегистрировано у 10,3% пожилых больных и 7,8% больных старческого возраста. Снижение САД ниже границы в 120 мм рт. ст. отмечено у 2,6 и 2,9% больных пожилого и старческого возрастов соответственно. При анализе соответствия уровня САД целевым значениям, рекомендованным в 2013 г., можно отметить, что приблизительно треть значений соответствуют целевым, треть – выше и треть – ниже.

ДАД соответствует целевым значениям АД (< 80 мм рт. ст.; кл. рекомендации 2018 г.) у ~12–13% больных АГ, у ~86–87% данный показатель превышает целевые значения (рис. 5). Целевым значениям ДАД 2013 г. (< 90 мм рт. ст.) соответствуют ~60% значений.

В медицинской документации больных АГ пожилого возраста обращают на себя внимание 13,5% больных, у которых отсутствуют записи о проводимой АТГ при уровне САД, превышающем 140 мм рт. ст. (рис. 6). Среди больных старческого возраста у 12% больных отсутствуют записи о АТГ при САД ≥ 160 мм рт. ст. САМД был проведен у 2,8% больных АГ пожилого возраста и 1,9% старческого возраста.

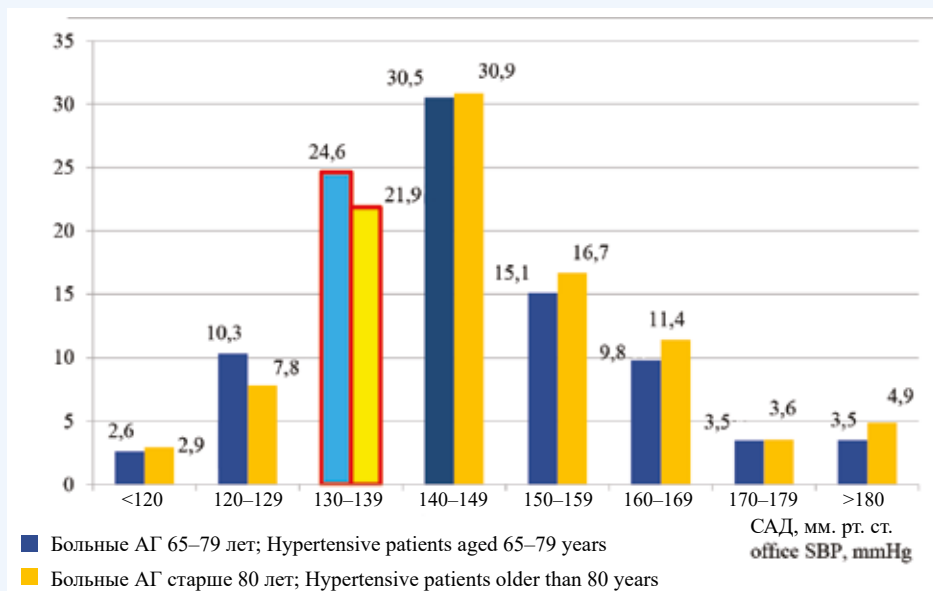


Рис. 4. САД больных АГ 65–80 лет ( $n = 10\,331$ ) и старше 80 лет ( $n = 2\,227$ ),  $p < 0,0001$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона

Fig. 4. Systolic blood pressure in patients with hypertension aged 65–80 years ( $n = 10\,331$ ) and over 80 years ( $n = 2\,227$ ),  $p < 0.0001$ , Pearson  $\chi^2$  test

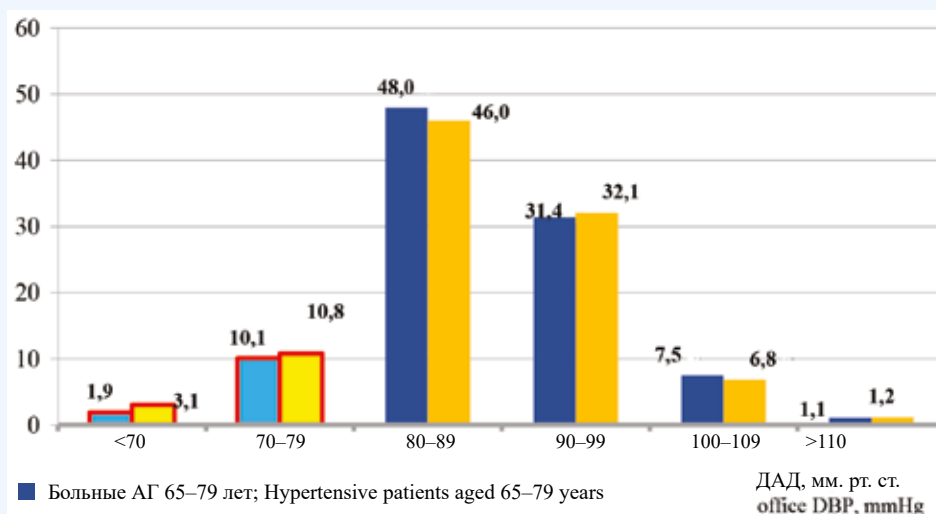


Рис. 5. ДАД больных АГ 65–80 лет ( $n = 10\,331$ ) и старше 80 лет ( $n = 2\,227$ ),  $p > 0,05$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона

Fig. 5. Diastolic blood pressure in patients with hypertension aged 65–80 years ( $n = 10\,331$ ) and over 80 years ( $n = 2\,227$ ),  $p > 0.05$ , Pearson  $\chi^2$  test

Пациентам пожилого возраста чаще, чем больным старческого возраста назначалась монотерапия и двойная АГТ (15,7 и 38,0% по сравнению с 14,8 и 34,1%), тогда как тройная АГТ и терапия более чем 4 препаратами назначалась реже (25,9 и 8,1% по сравнению с 26,7 и 9,5%).

Проведен более подробный анализ липидснижающей (в зависимости от степени риска и возраста) и антигипертензивной терапии в пожилом (рис. 7) и старческом возрастах (рис. 8). У больных 65–79 лет с АГ целиком по группе, у больных АГ без Q-ИМ, ИБС, ХСН, ФП/ТП; АГ и ХСН достижение целевых значений ХС ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л было отмечено чуть более чем в 50%, при этом назначение статинов колебалось от 13,7% больных с АГ без дополнительной ССЗ патологии до 42,2% у боль-

ных АГ и ХСН. Достижение целевых значений ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л у больных АГ и ХБП 3а–3б ст. отмечалось в 40% случаев, а назначение статинов – в 29%. Среди больных очень высокого риска достижение целевых значений ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л было максимальным в группе больных с АГ и СД 2-го типа (19,6%), при назначении статинов – у 35,2% больных. Больные с АГ и ИБС и АГ и перенесенным Q-ИМ в анамнезе имели значения ХС ЛПНП ниже целевых в 14,4 и 13,9% случаев соответственно.

При этом процент назначения статинов был различен в этих двух группах – 46 и 60,7%. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (АГ и ХБП 4–5-й ст.) достижение целевых значений было крайне низким – 7,1% при назначении статинов – в 37,8%.

- Больные АГ 65–79 лет; Hypertensive patients aged 65–79 years (n = 10 331)
- Больные АГ старше 80 лет; Hypertensive patients older than 80 years (n = 2 227)

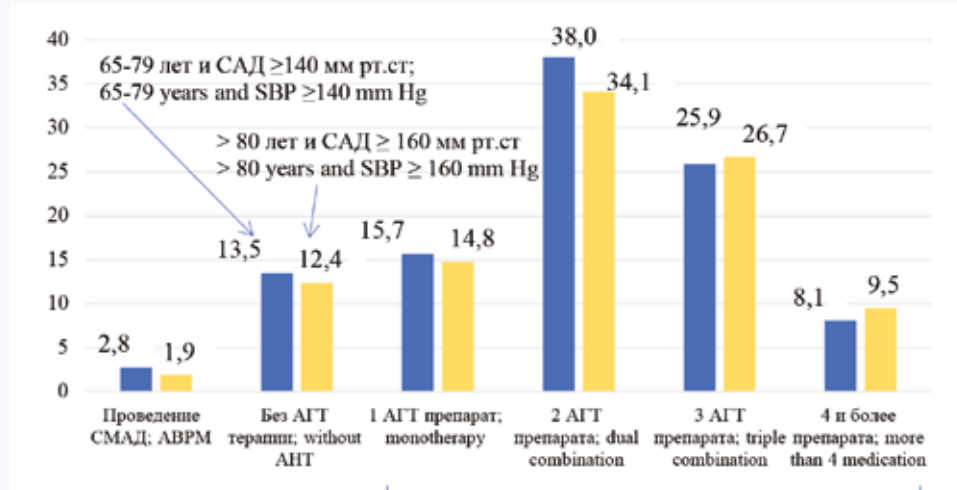


Рис. 6. Проведение СМАД и АГТ у больных АГ пожилого и старческого возраста, %

Примечание: статистически значимых различий между больными пожилого и старческого возрастов (критерий  $\chi^2$  Пирсона, с поправкой Йетса в категориях «проведение СМАД» и «без АГТ») нет. Различия в количестве принимаемых антигипертензивных препаратов  $p < 0,0001$ .

СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, АГТ – антигипертензивная терапия.

Fig. 6. Conduction of Smad and AHT in patients with hypertension and senile age, %

Note: there were no statistically significant differences between patients aged 65–80 years and over 80 years in the categories of “with ABPM” and “without ABPM” s (Pearson  $\chi^2$  test, with the Yates correction). Differences in the number of administered antihypertensive drugs were statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

ABPM – 24-h ambulatory blood pressure monitoring, SBP – systolic blood pressure, AHT – antihypertensive therapy.

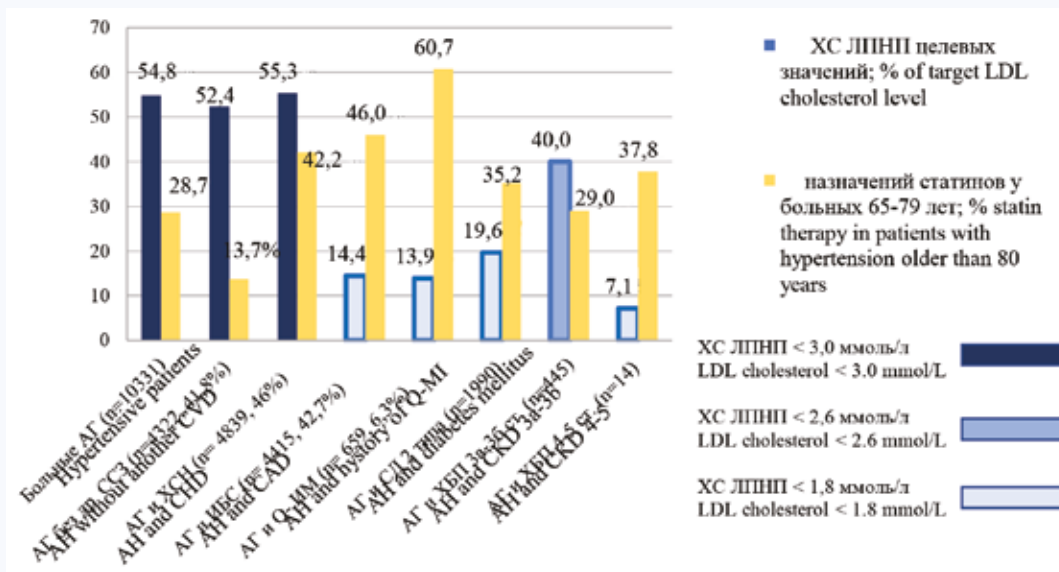


Рис. 7. Терапия статинами и достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных АГ пожилого возраста в группах среднего, высокого и очень высокого риска, %

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь почек, Q-ИМ – Q инфаркт миокарда, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа.

Fig. 7. Statin therapy and achievement of target values of LDL cholesterol in 65–79-year-old patients with hypertension in the groups of moderate, high, and very high risk, %

Note: LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, Q-MI – Q-wave myocardial infarction, AF – atrial fibrillation/flutter, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease.



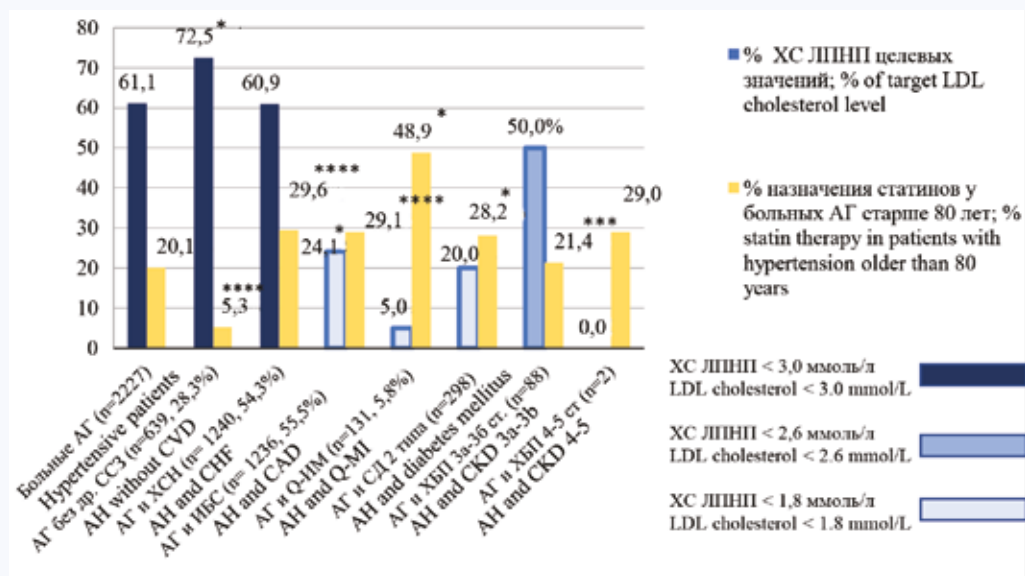


Рис. 8. Терапия статинами и достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных АГ старческого возраста в группах среднего, высокого и очень высокого риска и ее сравнение с проводимой антигипертензивной терапией больных АГ пожилого возраста в соответствующих группах, %

Примечание: на графике также отмечены столбцы, соответствующие показателям, по которым больные пожилого и старческого возрастов статистически значимо различаются (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса) между собой внутри соответствующих групп. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Q-ИМ – Q-инфаркт миокарда, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа.

Fig. 8. Statin therapy and achievement of target values of LDL cholesterol in patients older than 80 years with arterial hypertension in the groups of moderate, high, and very high risk and their comparison with the therapy in patients aged 65–79 years, %

Note: asterisks (\*\*\*) show the columns where the difference between 65–79-year-old patients and over 80-year-old patients was statistically significant (Pearson  $\chi^2$  test with Yeats correction).

LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, Q-MI – Q-wave myocardial infarction, AF – atrial fibrillation/flutter, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease.

У больных АГ старше 80 лет только в двух группах больных отмечались статистически значимые различия в частоте достижения целевых цифр ХС ЛПНП по сравнению с больными пожилого возраста: у больных старше 80 лет по сравнению с аналогичной группой 65–79 лет чаще были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП – в группе АГ без ИБС, Q-ИМ, ХСН, ТП/ФП, (72,5 против 52,4%) и в группе АГ и ИБС (24,1 против 14,4%). При этом назначение статинов было реже почти в 2,5 раза в группе с АГ без Q-ИМ, ИБС, ХСН, ФП/ТП; и в 1,2–1,5 раза реже АГ и ХСН, АГ и ИБС; АГ и Q-ИМ, АГ и СД 2-го типа, АГ и ХБП 3а–3б ст.

В терапии АГ наиболее представлены препараты ИАПФ и БРА в связи со снижением при их назначении частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе прогрессирования ухудшения функции почек и т. д. [15]. Было показано, что недостаточное использование ИАПФ/БРА у пожилых больных с ХСН и сниженной фракцией выброса (<40%) приводит к увеличению заболеваемости и смертности [17]. Назначение БАБ рекомендовано в терапии АГ в сочетании с ИМ в анамнезе [17] с целью улучшения прогноза больного, а при наличии ИБС для уменьшения ЧСС и уменьшению приступов стенокардии. Принципиально

важным является применение БАБ при ХСН со сниженной фракцией выброса (<40%). Показано, что БАБ, наряду с АМР и ИАПФ/БРА, улучшают прогноз у больных с ХСН [18]. При АГТ больных пожилого и старческого возраста необходимо более осторожное назначение диуретиков и альфа-адреноблокаторов, учитывая частое развитие ортостатической гипотонии [19].

С наибольшей частотой больным АГ 65–79 лет назначались препараты из группы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – от 66,4 до 70,9% (рис. 9).

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) были представлены в 10,2–16,6% случаев. Совместное назначение ИАПФ + БРА превышало 80%. Следующими по частоте назначения были препараты из группы БАБ (от 34,0 до 70,1%). ТД представлены в 31,3–39,3%, блокаторы кальциевых каналов – в 11,8–20,8%. ПД были назначены в 10,9–17,8% случаев, препараты других классов – в 0,8–4,6%.

В группе больных АГ без сочетания с другими ССЗ процентное отношение назначенных АГТ было несколько отличным от остальных групп АГ в сочетании с различными ССЗ. В этой группе ИАПФ были назначены в большем проценте случаев (70,9%).

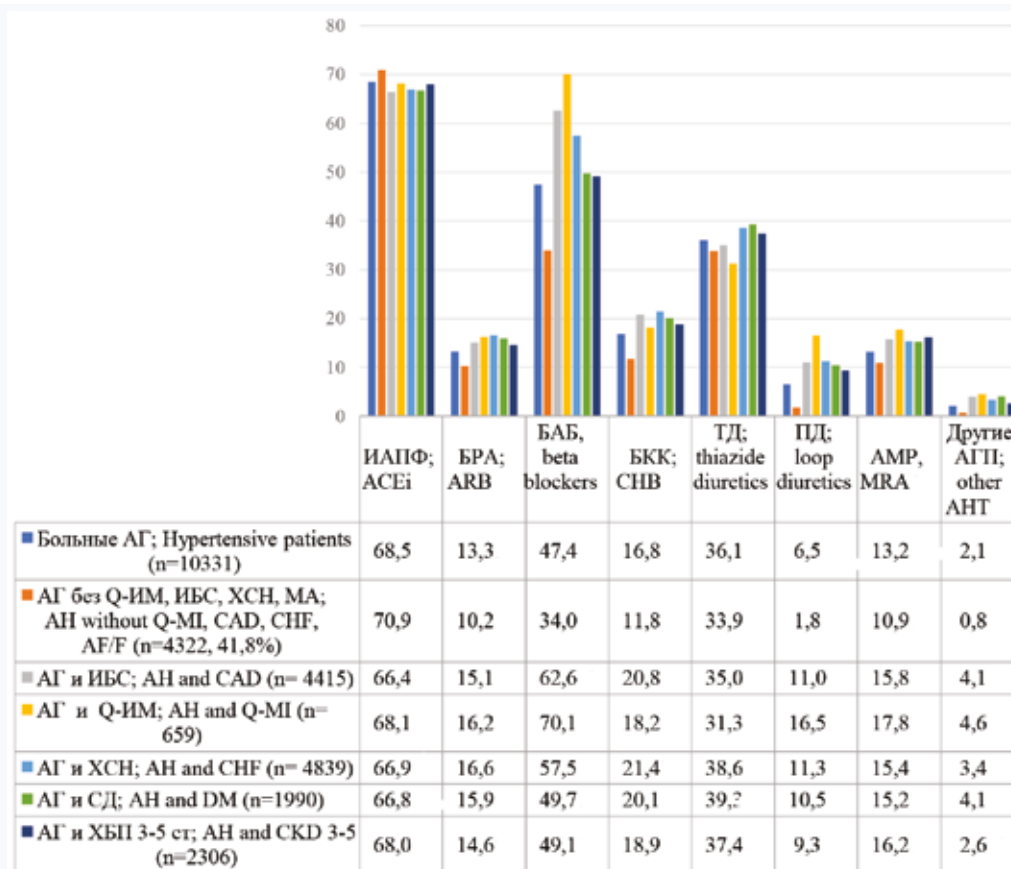


Рис. 9. Проведение антигипертензивной терапии у больных АГ пожилого возраста, %

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь почек, Q-ИМ – Q инфаркт миокарда, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ТД – тиазидные диуретики, ПД – петлевые диуретики, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АГП – антигипертензивные препараты

Fig. 9. Antihypertensive therapy in 65–79-year-old patients with hypertension, %

Note: АН – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, Q-MI – Q-wave myocardial infarction, AF – atrial fibrillation, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin receptor blockers, CCB – calcium channel blockers, MRA – mineralocorticoid receptor antagonists, АНТ – antihypertensive therapy.

Препараты других групп были представлены значительно меньше, чем в остальных группах больных, за исключением ТД (33,9%), частота назначения которых была сравнима с частотой их назначения в остальных группах больных. У больных с АГ и Q-ИМ в анамнезе, АГ и СД 2-го типа, АГ и ХСН, АГ и ХБП препараты групп ИАПФ + БРА были назначены приблизительно в 80%. У больных АГ и ИБС БАБ были назначены в 62,6% случаев, а при сочетании АГ и Q-ИМ в анамнезе – в 70,1% случаев. В группе АГ и ХСН БАБ были назначены более чем в половине случаев (57,5%), а АМР – только у каждого седьмого больного (15,4%).

В группе больных старческого возраста (рис. 10) отмечалось несколько меньшее назначение ИАПФ в группе больных с АГ без других ССЗ (на 6%), БРА в группе больных АГ и ИБС; АГ и ХСН (на 2–3%).

Частота назначения БАБ снизилась приблизительно на 10% в группах больных, имеющих дополнительные показания к их назначению (ИБС, Q-ИМ в анамнезе, ХСН). При

этом возросла частота назначения ПД (в группах АГ и ИБС – на 3%; АГ и ХСН – на 3%; АГ и СД 2-го типа – на 5%) и АМР в группах АГ и ИБС – на 5%; АГ и Q-ИМ – на 10%; АГ и ХСН – на 4%). Единственной группой больных старческого возраста, в которой было отмечено уменьшение назначения АМР на 3%, были больные с АГ без сочетания с другими ССЗ.

### Обсуждение

С возрастом отмечается увеличение заболеваемости ИБС, ХСН, ХБП 3–5-й ст. и ХОБЛ. Уменьшение частоты заболеваемости СД 2-го типа и БА по данным поликлиник характеризует эти заболевания как тяжелые. Наличие СД 2-го типа и БА приводит к увеличению смертности или инвалидизации больных. Отсутствие увеличения частоты Q-ИМ или инсульта в анамнезе наиболее вероятно интерпретируется сходным образом: больные старческого возраста либо погибают от Q-ИМ или инсульта или не могут более посещать поликлиники в связи с тяжестью своего состояния.

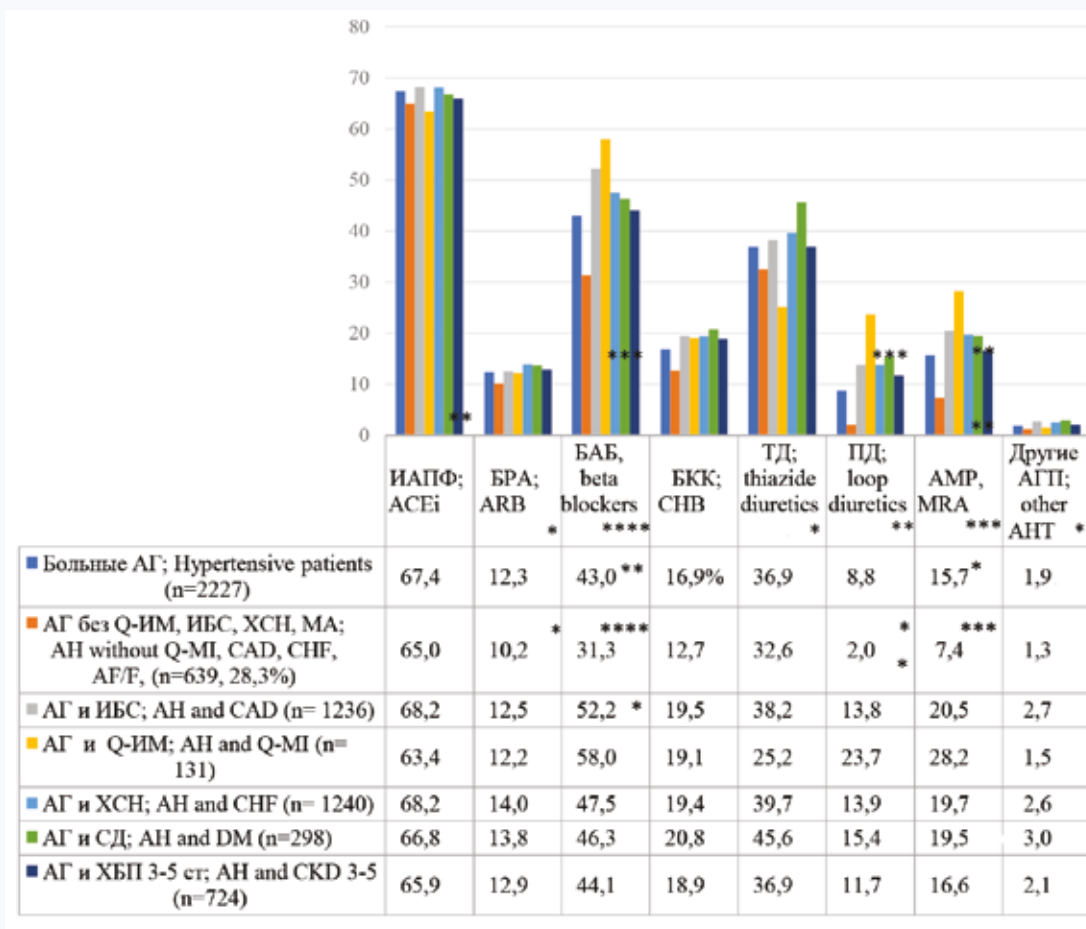


Рис. 10. Проведение антигипертензивной терапии у больных АГ старческого возраста и ее сравнение с проводимой антигипертензивной терапией больных АГ пожилого возраста в соответствующих группах, %

Примечание: отмечены ячейки, соответствующие группам и препаратам, по которым присутствуют статистически значимые различия (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса) между больными пожилого и старческого возрастов.

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь почек, Q-ИМ – Q-инфаркт миокарда, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ТД – тиазидные диуретики, ПД – петлевые диуретики, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АГП – антигипертензивные препараты.

Fig. 10. Antihypertensive therapy in patients aged over 80 years with hypertension and its comparison with the antihypertensive therapy in 65–79-year-old patients with hypertension, %

Note: asterics (\*\*\*) show the columns where the difference between 65–79-year-old patients and over 80-year-old patients was statistically significant (Pearson  $\chi^2$  test with Yeats correction).

АН – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, Q-MI – Q-wave myocardial infarction, AF – atrial fibrillation, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin receptor blockers, СНВ – calcium channel blockers, MRA – mineralocorticoid receptor antagonists, АГТ – antihypertensive therapy.

Проводимая АГТ не отмечена в медицинских картах у 13,5% больных пожилого и 12,4% старческого возраста при наличии показаний к ее проведению, что может быть объяснено, возможно, ее тяжелой переносимостью. Больные АГ без других сопутствующих ССЗ получали АГТ с меньшим количеством препаратов. АГТ в основном была представлена ИАПФ, ТД, БАБ (хотя БАБ были назначены в этой группе в 1,5–2 раза реже, чем в других группах больных). Препараты групп ИАПФ+БРА влияют

на прогноз больных с АГ и Q-ИМ в анамнезе, АГ и ХСН, АГ и СД 2-го типа, и АГ и ХБП. У 20% больных в картах отсутствовали данные об их назначении. Обращает на себя внимание недостаточное назначение БАБ и АМР у больных с АГ и ХСН. Некоторое уменьшение частоты назначения ИАПФ, БРА больным АГ старческого возраста может быть связано с развитием ортостатических реакций, уменьшение представленности БАБ – возможным развитием синдрома слабости синусового узла. Увеличе-

ние назначения ПД и АМР у больных старческого возраста может быть объяснено большей тяжестью ХСН у этой группы больных. Уменьшение назначения АМР больным старческого возраста с АГ без сочетания с другими ССЗ по сравнению с пожилыми больными, возможно, связано с тем, что стремление достижения целевых значений АД у них ограничивается рядом факторов, и врачи не всегда добавляют АМР в качестве 4-го препарата больным с недостижением целевых значений АД на трех препаратах.

Достижение целевых значений САД рекомендовано всем больным с АГ старше 65 лет вне зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и наличия других ССЗ и ЦВЗ. При проведении регистра АГ врачи были ориентированы на клинические рекомендации по лечению АГ 2013 г., поэтому уровни САД у трети больных соответствовали целевым значениям 2013 г. При этом у 21–24% больных значения САД находились в диапазоне более низких целевых значений САД, которые были рекомендованы в 2018 г. Отмечалось нежелательное снижение уровня САД до 120–129 мм рт. ст. (~10% больных) и опасное снижение САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 70 мм рт. ст. у 2–3% больных, что ассоциировано с увеличением преобладания риска нежелательных явлений над пользой для больного. Достижение целевых значений ДАД 2013 г. наблюдалось у 60% больных, тогда как целевым значениям ДАД 2018 г. соответствовало лишь 12–13% значений. В настоящее время у 30–50% больных проведение АГТ должно быть пересмотрено для достижения более низких целевых значений АД.

СМАД проведено у крайне малого процента больных, что ограничило возможность выявления как больных, резистентных к проводимой терапии, так и псевдо-резистентных больных и больных с «АГ белого халата», требующих снижения интенсивности лечения. Несмотря на рекомендуемый более осторожный подход к АГТ лиц старческого возраста по сравнению с пожилыми больными, терапия тремя, четырьмя и более АГП была чаще назначена больным старческого возраста.

Ожирение, оцененное на основании наличия признаков абдоминального ожирения, отмечалось чаще, чем на основании повышенного ИМТ и чаще наблюдалось у пожилых больных по сравнению с больными старческого возраста.

## Литература

1. Asayama K., Li Y., Franklin S.S., Thijs L., O'Brien E., Staessen J.A. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: on side of the argument. *Hypertension*. 2017;70(4):676–682. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08902.
2. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet*. 2009;24;374(9699):1396–1398. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61600-7.
3. Kjeldsen S.E., Stenehjem A., Os I., van de Borne Ph., Burnier M., Narkiewicz K. et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press*. 2016;25(6):333–336. DOI: 10.1080/08037051.2016.1236329.
4. Corrao G., Mazzola P., Compagnoni M.M., Rea F., Merlino L., Annoni G. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip

Несмотря на высокий уровень гиперхолестеринемии (65,6 и 60,5% больных имели ОХС выше 5,0 ммоль/л), уровень ХС ЛПНП, превышающий целевые значения в 3,0 ммоль/л был зарегистрирован только у 45,2 и 38,9% больных пожилого и старческого возрастов, что указывает на важность проведения полного липидного спектра для решения вопроса о необходимости липидснижающей терапии. Достижение целевых значений ХС недостаточно как у пожилых, так и у больных АГ старческого возраста в группах среднего, высокого и особенно очень высокого риска. У больных АГ 65–79 лет среднего риска уровни ХС ЛПНП достигали целевых значений более чем в 50%, высокого риска – у 40%, очень высокого риска – от 7,1 до 19%. Назначение статинов было максимальным в группах с перенесенным ИМ (60,7%), несколько ниже у больных с АГ и ИБС, АГ и ХСН, АГ и СД 2-го типа, АГ и ХБП 3а–3б (46; 42,2; 35,2; 29,0%). У больных АГ и ХБП 4–5-й ст. при малом количестве человек ( $n = 14$ ) назначение статинов было несколько выше и составило 37,8%. Пациенты старше 80 лет чаще достигали целевых значений ХС ЛПНП в двух рассматриваемых группах при более редком назначении статинов, что, возможно, может свидетельствовать о более высокой выживаемости больных, имеющих более низкие уровни ХС ЛПНП в рассматриваемой когорте пациентов.

## Заключение

Исследование выборки больных АГ пожилого и старческого возраста (больше 70% женщин, медиана возраста для пожилых – 72 года, старческого возраста – 83 года) показало, что эти больные относятся к категории высокого и очень высокого риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. У больных старческого возраста в сравнении с больными пожилого возраста частота ИМ (в анамнезе), СД была статистически значимо меньше, а ХСН, ИБС, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) и ХБП встречались чаще.

Лечение больных пожилого и старческого возраста с АГ, осложненной ИБС, ХСН, ХБП, а также при наличии СД неоптимально. Лечение не должно ограничиваться фактором возраста и должно соответствовать клиническим рекомендациям, но с более строгим контролем переносимости и безопасности.

- fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32(11):927–936. DOI: 10.1007/s40266-015-0306-5.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Adabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
7. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(18):887–898. DOI: 10.1056/nejmoa0801369.
8. Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D., Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis



- of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100(4):317–323. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
9. Acelajado M.C. Optimal management of hypertension in elderly patients. *Integr. Blood Press Control*. 2010;3:145–153. DOI: 10.2147/IBPC.S6778.
  10. Mortensen M.B., Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(1):85–94 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.080.
  11. Savarese G., Gotto J.R., Paolillo S., D'Amore C., Losco T., Musella F. et al. Erratum: benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:2090–2099. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.534.
  2. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010;152(8):488–496. DOI: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.
  3. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
  14. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Журнал «Системные гипертензии»*. 2017;14(2):29–34. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.29-34.
  15. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens*. 2017;35(11):2150–2160. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547.
  16. Savarese G., Dahlström U., Vasko P., Pitt B., Lund L.H. Association between renin-angiotensin system inhibitor use and mortality/morbidity in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(48):4257–4265. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy621.
  17. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5:103–158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
  18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESH по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1:7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
  19. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biggioni I. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21:69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- References**
1. Asayama K., Li Y., Franklin S.S., Thijs L., O'Brien E., Staessen J.A. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: on side of the argument. *Hypertension*. 2017;70(4):676–682. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08902.
  2. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet*. 2009;374(9699):1396–1398. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61600-7.
  3. Kjeldsen S.E., Stenehjem A., Os I., van de Borne Ph., Burnier M., Narkiewicz K. et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press*. 2016;25(6):333–336. DOI: 10.1080/08037051.2016.1236329.
  4. Corrao G., Mazzola P., Compagnoni M.M., Rea F., Merlino L., Annoni G. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32(11):927–936. DOI: 10.1007/s40266-015-0306-5.
  5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Adabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  6. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
  7. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(18):887–898. DOI: 10.1056/nejmoa0801369.
  8. Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D., Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100(4):317–323. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
  9. Acelajado M.C. Optimal management of hypertension in elderly patients. *Integr. Blood Press Control*. 2010;3:145–153. DOI: 10.2147/IBPC.S6778.
  10. Mortensen M.B., Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(1):85–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.080.
  11. Savarese G., Gotto J.R., Paolillo S., D'Amore C., Losco T., Musella F. et al. Erratum: benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:2090–2099. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.534.
  2. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010;152(8):488–496. DOI: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.
  3. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
  14. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29–34 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.29-34
  15. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens*. 2017;35(11):2150–2160. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547.
  16. Savarese G., Dahlström U., Vasko P., Pitt B., Lund L.H. Association between renin-angiotensin system inhibitor use and mortality/morbidity in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(48):4257–4265. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy621.
  17. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in IN patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ. J. Cardiol*. 2018;23(5):103–158 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
  18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1:7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
  19. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biggioni I. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21:69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.



### Информация о вкладе авторов

Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. сформулировали концепцию, определили цель и протокол исследования, осуществляли контроль за ходом выполнения исследования, оформления результатов и полученных выводов.

Аксенова А.В., Орловский А.А. сформировали выборку пациентов, выбрали методы для генерации результатов, провели статистический анализ. Совместно с Ощепковой Е.В. провели анализ и интерпретацию полученных результатов исследования.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и объективность.

### Сведения об авторах

**Аксенова Анна Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8048-4882.

E-mail: [aksenovaannav@gmail.com](mailto:aksenovaannav@gmail.com).

**Ощепкова Елена Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4534-9890.

**Орловский Алексей Александрович**, статистик, редактор научно-организационного отдела, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0794-4683.

**Чазова Ирина Евгеньевна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель директор Института клинической кардиологии Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9822-4357.

 **Аксенова Анна Владимировна**, e-mail: [aksenovaannav@gmail.com](mailto:aksenovaannav@gmail.com).

### Information on author contributions

Chazova I.E. and Oshchepkova E.V. developed the concept, objectives, and protocol of the study; they supervised the overall study performance and presentation of the results and conclusions.

Aksenova A.V. and Orlovsky A.A. formed a sample of patients, selected methods for generating results, and did a statistical analysis. Together with Oshchepkova E.V., they analyzed and interpreted the results of the study.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

### Information about the authors


**Anna V. Aksenova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8048-4882.

E-mail: [aksenovaannav@gmail.com](mailto:aksenovaannav@gmail.com).

**Elena V. Oshchepkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4534-9890.

**Aleksey A. Orlovsky**, Statistician, Editor, Scientific and Organizational Department, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0794-4683.

**Irina E. Chazova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hypertension, Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-9822-4357.

 **Anna V. Aksenova**, e-mail: [aksenovaannav@gmail.com](mailto:aksenovaannav@gmail.com).

Поступила 19.06.2019  
Received June 19, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96>  
УДК 616.12-008.331.1-021.3-02:575.174.015.3



# Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии

О.С. Павлова<sup>1</sup>, С.Э. Огурцова<sup>2</sup>, М.М. Ливенцева<sup>1</sup>, Т.Г. Лакотко<sup>3</sup>,  
И.Ю. Коробко<sup>1</sup>, В.И. Шишко<sup>3</sup>, А.Г. Мрочек<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси,  
220141, Республика Беларусь, Минск, ул. Купревича, 5/2

<sup>3</sup> Гродненский государственный медицинский университет,  
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80

## Аннотация

**Цель исследования:** определение влияния полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) на развитие эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) с учетом гендерных различий.

**Материал и методы.** Проведена оценка клинических данных и молекулярно-генетическое исследование у 602 человек, из них у 401 пациента с эссенциальной АГ и 201 человека из группы контроля, представляющих белорусскую этническую группу. Генотипирование выполняли с помощью метода полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

**Результаты.** Распределение генотипов полиморфизма I/D гена ACE не различалось между пациентами с АГ и нормотензивными лицами – генотипы II, ID, DD были выявлены у 100 (24,9%), 192 (47,9%), 109 (27,2%) больных и у 52 (25,9%), 108 (53,7%), 41 (20,4%) человек из группы контроля соответственно. Получены отличия по распределению генотипа DD у мужчин с АГ и группой контроля, где встречаемость составила 28,4 и 17,3% ( $p = 0,04$ ) в отличие от женщин – 25,8 и 23,3% ( $p = 0,64$ ). Носительство генотипа DD у мужчин в сравнении с ID и DD (рецессивная модель) полиморфизма I/D гена ACE увеличивало вероятность развития АГ в 1,9 раза (ОШ = 1,89; 95% ДИ = 1,043,44). При анализе распространенности факторов риска в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE выявлено, что у больных мужчин с генотипом DD отягощенная наследственность по развитию преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний встречалась чаще – у 23 (37,7%) человек в отличие от генотипов II и ID – у 13 (21,7%) и 14 (14,9%) человек ( $\chi^2 = 1,16$ ;  $p = 0,005$ ) и преимущественно по отцовской линии.

**Выводы.** Формирование АГ ассоциировано с носительством мутантного генотипа DD полиморфизма I/D гена ACE у мужчин.

<b>Ключевые слова:</b>	эссенциальная артериальная гипертензия, ген ангиотензинпревращающего фермента, I/D полиморфизм, гендерные особенности.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протоколы № 3 от 14.03.2011, № 1 от 10.02.2014 г.).

✉ Павлова Ольга Степановна, e-mail: [olga.s\\_pavlova@yahoo.com](mailto:olga.s_pavlova@yahoo.com).

**Для цитирования:**

Павлова О.С., Огурцова С.Э., Ливенцева М.М., Лакотко Т.Г., Коробко И.Ю., Шишко В.И., Мрочек А.Г. Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):87–96. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96>.

## Association of the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with the development of essential hypertension

Olga S. Pavlova<sup>1</sup>, Svetlana E. Ogurtsova<sup>2</sup>, Maria M. Liventseva<sup>1</sup>,  
Tatiana H. Lakotko<sup>3</sup>, Irina Y. Korobko<sup>1</sup>, Vitaliy I. Shyshko<sup>3</sup>, Alexander G. Mrochek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,  
110, Luxemburg str., Minsk, 220036, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences,  
5/2, Kuprevicha str., Minsk, 220141, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Grodno State Medical University,  
80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

### Abstract

**Objective.** To determine the impact of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on the development of essential hypertension, taking into account gender differences.

**Material and Methods.** Clinical data were assessed and a molecular genetic study was performed in 602 people including 401 patients with essential hypertension and 201 individuals of the control group, representing the Belarusian ethnic group. Genotyping was performed using the method of polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism.

**Results.** The distribution of genotypes of the I/D polymorphism of the ACE gene did not differ between patients with hypertension and normotensive individuals: II, ID, and DD genotypes were detected in 100 (24.9%), 192 (47.9%), and 109 (27.2%) patients and in 52 (25.9%), 108 (53.7%), and 41 (20.4%) people of the comparison group, respectively. Differences were found between the distribution of DD genotype in men with hypertension and in the control group, where the frequencies were 28.4% and 17.3% ( $p = 0.04$ ), respectively, in contrast to no differences in women: 25.8% and 23.3% ( $p = 0.64$ ), respectively. Carrying the DD genotype in men compared with the ID and DD genotypes (recessive model) of the I/D polymorphism of the ACE gene increased the probability of developing essential hypertension by 1.9 times (OR = 1.89; 95% CI = 1.04-3.44). The analysis of the prevalence of risk factors depending on the I/D polymorphism of the ACE gene showed that male patients with the DD genotype more often had burdened heredity in regard to the development of premature cardiovascular diseases (23 patients (37.7%)) compared with the individuals with II and ID genotypes: 13 (21.7%) and 14 (14.9%) patients, respectively ( $\chi^2 = 1.16$ ;  $p = 0.005$ ), and mainly through the paternal line.

**Conclusions.** Development of essential hypertension is associated with the carriership of the mutant DD genotype of I/D polymorphism of the ACE gene in men.

<b>Keywords:</b>	essential arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme gene, I/D polymorphism, gender-specific.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology» (protocols No. 3 from 14.03.2011, No. 1 from 10.02.2014).
<b>For citation:</b>	Pavlova O.S., Ogurtsova S.E., Liventseva M.M., Lakotko T.H., Korobko I.Y., Shyshko V.I., Mrochek A.G. Association of the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with the development of essential hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):87–96. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96</a> .



Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее значимым неинфекционным заболеваниям, оказывающим основное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность, нарушение и потерю трудоспособности населения. Прогнозируется, что общее число пациентов с АГ в мире к 2025 г. увеличится примерно на 60% и составит 1,56 млрд в сравнении с 2000 г. [1]. Рост распространенности АГ и связанных с ней осложнений объясняется увеличением влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, образа жизни и социальными причинами (урбанизация, глобализация, старение населения) [2].

В Республике Беларусь распространенность АГ составляет 44,9%, в том числе 45,6% – у мужского и 44,2% – женского населения. Гендерные отличия по развитию АГ особенно выражены в молодом и среднем возрасте – заболевание встречается у 17,0 и 35,1% мужчин в возрастных группах от 18–29 до 30–44 лет в отличие от женщин – 10,3 и 24,4% [3].

Развитие эссенциальной АГ как многофакторного заболевания обусловлено влиянием молекулярно-генетических и внешних причин (вредные привычки, ожирение, низкая физическая активность, нерациональное питание), а также различными вариантами их взаимодействий. Изучение генетической основы формирования заболевания в настоящее время направлено на определение роли генов различных систем, участвующих в физиологической регуляции артериального давления (АД) – ренин-ангиотензин-альдостероновой, кинин-брадикининовой, адренергической систем.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложную систему ферментов и пептидов, которая играет важную роль в контроле АД. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) относится к цинк-зависимым металлопротеиназам и катализирует образование биологически активного пептида ангиотензина II из ангиотензина I, расщепление брадикинина, энкефалинов и субстанцию Р. Патологические эффекты ангиотензина II заключаются в вазоконстрикции, увеличении синтеза альдостерона, повышении активности симпатoadреналовой системы посредством стимуляции рецепторов 1 типа (AT1). Ген ACE расположен на длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Аллельный вариант I/D (делеция Alu-повтора на 287 п.н. в интроне 16) является одним из наиболее интенсивно исследуемых локусов гена ACE в области кардиологии. Известно, что повышение содержания АПФ и ангиотензина II в крови может определять полиморфизм I/D гена ACE [4, 5]. В исследовании В. Rigat и соавт. было продемонстрировано, что уровни АПФ были выше среди здоровых лиц с генотипом DD, за которыми следовали генотипы ID и II полиморфизма гена ACE I/D [6]. В этой работе было также показано, что полиморфизм I/D гена ACE составлял 47% от общей фенотипической дисперсии сывороточного АПФ. По результатам последующего метаанализа 29 исследований отмечалось повышение уровня циркулирующего АПФ у пациентов с генотипами DD и DI на 58 и 31% по сравнению с генотипом II гена ACE [7].

В настоящее время существуют разнородные данные о взаимосвязи полиморфизма I/D гена ACE с формированием АГ. В научных работах X. Jeunemaitre, S. Schmidt, H. Schunkert, N. Iwai, D. Czarnecka, M. Castellano и соавт. подтверждающих результатов получено не было [8–13]. В других же наблюдениях сообщалось о значимом влиянии I/D полиморфизма ACE на развитие заболевания, чаще у мужчин [14–21]. В популяционном Фрамингемском исследовании была выявлена взаимосвязь полиморфизма I/D гена ACE с АГ и повышенным уровнем диастолического АД (ДАД) у мужчин в отличие от женщин [22]. В то же время в научных работах J.A. Staessen, L. Gesang и соавт. доказана взаимосвязь между аллелем D гена полиморфизма I/D гена ACE и развитием АГ у женщин в сравнении с мужчинами [7, 23].

Цель настоящего исследования: определение влияния полиморфизма I/D гена ACE на развитие эссенциальной АГ с учетом гендерных различий.

### Материал и методы

В исследование были включены пациенты и здоровые лица, постоянно проживающие на территории Беларуси и составляющие этнически гомогенную группу. Клинико-генетическое обследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» и в 5 областных кардиологических центрах Республики Беларусь в период с 2011 по 2016 г. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология». Критериями включения в основную группу являлось наличие установленного диагноза эссенциальной АГ при отсутствии клинико-инструментальных признаков вторичной АГ. Группу контроля составили индивидуумы с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. Критериями исключения являлись сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания.

Для генетического исследования материалом являлась цельная венозная кровь, забор которой проводили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (рН = 8,0). ДНК лейкоцитов выделяли из 100 мкл цельной крови методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (MACHEREY-NAGEL, Германия). Определение концентрации ДНК и чистоту препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра Agilent 8453. Генотипирование по полиморфизму I/D гена ACE осуществляли методом полимеразной цепной реакции ПЦР-ПДРФ (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Беларусь). Реакцию амплификации генов проводили на приборе AGILENT SureSycler 8800, USA. Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (BIO-RAD, США).

Статистический анализ осуществлен с применением пакета программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с использо-

ванием W-критерия Шапиро – Уилка. Количественные величины при условии нормального распределения представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm SD$ ). Для проверки гипотез о равенстве использован t-критерий Стьюдента; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . При несоответствии распределения количественных величин нормальному данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1-Q_3)$ . Для сравнения групп по распределению аллелей и генотипов применялся критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для оценки вероятности развития АГ рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

## Результаты

На основании протокола исследования и после получения информированного согласия были отобраны 602 человека, из них 401 пациент с эссенциальной АГ и 201 человек из группы контроля.

Группа пациентов с АГ состояла из 215 мужчин (53,6%) и 186 женщин (46,4%) в возрасте от 19 до 72 лет. Из общего числа пациентов, включенных в исследование, у 123 (30,7%) была диагностирована АГ I степени, у 220 (54,9%) – АГ II степени, у 58 (14,5%) – АГ III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений был низким, средним, высоким и очень высоким у 3 (0,7%), 109 (27,2%), 166 (41,4%) и 123 (30,7%) человек соответственно. Медиана длительности заболевания в группе пациентов составила 6 лет (3,014,0). У 77 (19,2%) пациентов была сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – стенокардия напряжения I или II функционального класса. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 188 пациентов (46,9%).

Группа контроля включала 201 человек – 98 мужчин (48,8%) и 103 женщины (51,2%). Сравнительная характеристика обследуемых групп представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнительная клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и группы контроля

**Table 1.** Comparative clinical characteristics of patients with arterial hypertension and control group

Показатели Parameters	Пациенты с АГ Hypertensive patients, $n = 401$			Группа контроля Control group, $n = 201$		
	Общая группа Combined group	Мужчины Men, $n = 215$	Женщины Women, $n = 186$	Общая группа Combined group	Мужчины Men, $n = 98$	Женщины Women, $n = 103$
Возраст, лет Age, years	49,1 $\pm$ 11,3*	46,1 $\pm$ 12,0†	52,5 $\pm$ 9,3*	44,5 $\pm$ 11,1	44,8 $\pm$ 11,4	44,2 $\pm$ 10,9
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	140,1 $\pm$ 18,9*	142,3 $\pm$ 18,3*†	137,5 $\pm$ 19,3*	119,4 $\pm$ 12,1	123,8 $\pm$ 7,5††	115,2 $\pm$ 14,0
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	90,9 $\pm$ 12,9*	92,1 $\pm$ 11,8*	89,7 $\pm$ 14,0*	77,7 $\pm$ 7,3	79,7 $\pm$ 5,7††	75,8 $\pm$ 8,1
ЧСС, уд. в мин. HR, bpm	73,3 $\pm$ 12,6	72,5 $\pm$ 11,9	74,1 $\pm$ 13,4	71,9 $\pm$ 10,6	70,5 $\pm$ 11,3	73,2 $\pm$ 9,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,9 $\pm$ 4,6*	30,0 $\pm$ 4,2*	29,8 $\pm$ 5,1*	25,6 $\pm$ 4,1	26,7 $\pm$ 3,3††	24,5 $\pm$ 4,4
ОТ, см Waist circumference, cm	98,5 $\pm$ 12,6*	101,2 $\pm$ 11,9*†	95,3 $\pm$ 12,7*	87,3 $\pm$ 12,3	93,4 $\pm$ 9,9††	81,5 $\pm$ 11,6
Курение, $n$ (%) Smoking, $n$ (%)	55 (13,7)	43 (20,0)†	12 (6,4)	34 (16,9)	24 (24,5)††	10 (9,7)
Ожирение, $n$ (%) Obesity, $n$ (%)	183 (45,6)*	97 (45,1)*	86 (46,2)	54 (26,9)	13 (13,3)††	41 (39,8)
АО, $n$ (%) AO, $n$ (%)	230 (57,3)*	95 (44,2)*†	135 (72,6)*	44 (21,9)	17 (17,3)	27 (26,2)
ОХ, ммоль/л TCh, mmol/L	5,8 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,1†	6,0 $\pm$ 1,2	5,7 $\pm$ 0,9	5,5 $\pm$ 1,0	5,6 $\pm$ 0,8
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,5 $\pm$ 0,9	5,5 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,7
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu$ mol/L	87,2 $\pm$ 19,0	90,4 $\pm$ 18,4†	82, $\pm$ 19,0	83,8 $\pm$ 14,2	90,2 $\pm$ 8,6††	77,5 $\pm$ 9,4

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $X \pm SD$ ), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, ОХ – общий холестерин, \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля, † –  $p < 0,05$  в сравнении с группой женщин с АГ, †† –  $p < 0,05$  в сравнении с женщинами группы контроля.

Note: data are presented as mean and standard deviation ( $X \pm SD$ ). SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute, BMI – body mass index, AO – abdominal obesity, TCh – total cholesterol, \* –  $p < 0.05$  compared with the control group, † –  $p < 0.05$  compared with the group of women with essential hypertension, †† –  $p < 0.05$  compared with women of the control group.

Среди мужчин больных АГ и нормотензивных лиц получены различия по уровню САД, ДАД, ОТ, ИМТ, наличию ожирения (ИМТ более 29,9 кг/м<sup>2</sup>), в том числе висцерального (окружность талии – ОТ более 102 см). Между женщинами с АГ и группой сравнения наблюдались отличия по возрасту, уровню САД, ДАД, ОТ, ИМТ и висцеральному ожирению.

Группы пациентов с АГ характеризовались различными клиническими особенностями в зависимости от пола – женщины были старше, у них отмечался более высокий уровень общего холестерина крови, распространенность абдоминального ожирения у них отмечалась в 1,64 раза чаще в отличие от мужчин ( $\chi^2 = 32,9; p = 0,001$ ), несмотря на более низкие средние значения ОТ. Мужчины с АГ в 3,12 раза чаще курили в сравнении с женщинами ( $\chi^2 = 15,5; p = 0,001$ ), у них регистрировался более вы-

сокий уровень САД, наблюдалось более высокое содержание креатинина крови, а также меньшее количество пациентов с регулярным антигипертензивным лечением – 86 (40%) в отличие от женщин 102 (54,8%), ( $\chi^2 = 8,8; p = 0,01$ ). По распространенности факторов риска между мужчинами и женщинами группы контроля отмечались аналогичные отличия по уровню АД, ИМТ, ОТ, наличию курения, ожирению и содержанию креатинина в крови.

Молекулярно-генетическое исследование показало, что распределение генотипов полиморфизма I/D гена ACE соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга в группах пациентов и здоровых лиц ( $\chi^2 = 0,70; p = 0,40$  и  $\chi^2 = 1,22; p = 0,27$  соответственно). Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена ACE обследуемых групп представлен в таблице 2.

**Таблица 2.** Распределение генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена ACE у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля

**Table 2.** Distribution of genotypes and alleles of the I/D polymorphism of ACE gene in patients with arterial hypertension and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	Пациенты Patients		Контроль Control		$\chi^2$	<i>p</i>
	<i>n</i>	частота, % frequency, %	<i>n</i>	частота, % frequency, %		
Общая группа, <i>n</i> = 602 Combined group						
II	100	24,9	52	25,9	0,06	0,80
ID	192	47,9	108	53,7	1,83	0,18
DD	109	27,2	41	20,4	3,29	0,07
I	392	48,9	212	52,7		
D	410	51,1	190	47,3	1,59	0,21
Мужчины, <i>n</i> = 313 Men						
II	60	27,9	24	24,5	0,40	0,53
ID	94	43,7	57	58,2	5,62	0,02
DD	61	28,4	17	17,3	4,37	0,04
I	214	49,8	105	53,6		
D	216	50,2	91	46,4	0,78	0,378
Женщины, <i>n</i> = 289 Women						
II	40	21,5	28	27,2	1,19	0,28
ID	98	52,7	51	49,5	0,27	0,61
DD	48	25,8	24	23,3	0,22	0,64
I	178	47,8	107	51,9		
D	194	52,2	99	48,1	0,01	0,96

Примечание : *n* – количество,  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат Пирсона, *p* – уровень значимости.  
 Note: *n* – number,  $\chi^2$  – Pearson's chi-square test, *p* – significance level.

В отличие от женщин у больных мужчин частота встречаемости мутантного генотипа DD полиморфизма I/D гена ACE в 1,64 раза превышала частоту встречаемости указанного генотипа в группе контроля. На последую-

щем этапе был проведен анализ по доминантной, кодоминантной и рецессивной моделям наследования изучаемого полиморфного локуса гена ACE в зависимости от пола (табл. 3).

**Таблица 3.** Полиморфизм I/D гена ACE по различным моделям наследования в зависимости от пола

**Table 3.** I/D polymorphism of the ACE gene by different inheritance models depending on gender

Генетические модели Genetic models	Мужчины Men		ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>	Женщины Women		ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>
	Пациенты с АГ Hypertensive patients, <i>n</i> = 215	Группа контроля Control group, <i>n</i> = 98			Пациенты с АГ Hypertensive patients, <i>n</i> = 186	Группа контроля Control group, <i>n</i> = 103		
ID+DD/II <sup>A</sup>	155 (72,1) 60 (27,9)	74 (75,5) 24 (24,5)	0,838 (0,484–1,450)	0,527	146 (78,5) 40 (21,5)	75 (72,8) 28 (27,2)	1,363 (0,780–2,380)	0,276
DD/ID+II <sup>P</sup>	61 (28,4) 154 (71,6)	17 (17,4) 81 (82,6)	1,887 (1,035–3,443)	0,037	138 (74,2) 48 (25,8)	79 (76,7) 24 (23,3)	1,145 (0,652–2,010)	0,638
DD/II <sup>KA</sup>	61 (50,4) 60 (49,6)	17 (41,5) 24 (58,5)	1,435 (0,701–2,938)	0,322	48 (54,5) 40 (45,4)	24 (46,1) 28 (53,9)	1,400 (0,704–2,786)	0,338

Примечание: *n* – количество, <sup>P</sup> – рецессивная модель, <sup>A</sup> – доминантная модель, <sup>KA</sup> – кодоминантная модель, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, *p* – уровень значимости.

Note: *n* – number, <sup>P</sup> – recessive model, <sup>A</sup> – dominant model, <sup>KA</sup> – codominant model, OR – odds ratio, CI – confidence interval, *p* – significance level.

Полученные результаты показали, что у мужчин носительство мутантного генотипа DD в сравнении с генотипами ID/DD полиморфизма I/D гена ACE повышало вероятность развития АГ в 1,9 раза.

Проводился анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE у мужчин и женщин с АГ (табл. 4). Наблюдались отличия по семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в первой линии степени родства (у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) – отягощенная наследственность у

мужчин с генотипом DD встречалась в 1,7–2,5 раза чаще в сравнении с генотипами II/ID.

Характерно, что ранние ССЗ чаще встречались по отцовской линии у мужчин с генотипом DD 14 (22,9%) в отличие от генотипов II и ID – у 8 (13,3%) и 8 (8,5%) человек ( $\chi^2 = 6,45$ ;  $p = 0,04$ ). По материнской линии наблюдаемая тенденция не достигла уровня статистической значимости – у 6 (10,0%), 9 (9,6%) и 9 (14,7%) мужчин с генотипами II, ID и DD отмечалось преждевременное развитие ССЗ у родственниц первой линии ( $\chi^2 = 1,12$ ;  $p = 0,57$ ).

**Таблица 4.** Распространенность факторов риска в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена ACE у мужчин и женщин с АГ

**Table 4.** The prevalence of risk factors depending on the genotypes of the I/D polymorphism of the ACE gene in men and women with essential hypertension

Показатели Parameters	II <i>n</i> (%)	ID <i>n</i> (%)	DD <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Мужчины ( <i>n</i> = 215) Men					
Ранние ССЗ в анамнезе Early CVD in family history	13 (21,7)	14 (14,9)	23 (37,7)	1,16	0,005
Курение Smoking	14 (23,3)	19 (20,2)	10 (16,4)	0,91	0,63
Курение в прошлом Smoking in the past	23 (38,3)	37 (39,4)	34 (55,7)	5,01	0,08
Низкая ФА Low physical activity	19 (31,7)	25 (26,6)	21 (34,4)	1,16	0,56
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	25 (41,7)	41 (43,6)	31 (50,8)	1,17	0,56
Висцеральное ожирение Abdominal obesity	22 (36,7)	42 (44,7)	31 (50,8)	2,47	0,29
Дислипидемия Dyslipidemia	47 (78,3)	61 (64,9)	46 (75,4)	3,85	0,15
Женщины ( <i>n</i> = 186) Women					
Ранние ССЗ в анамнезе Early CVD in family history	7 (17,5)	32 (32,6)	14 (29,2)	3,21	0,20



Окончание табл. 4  
 End of table 4

Показатели Parameters	II n (%)	ID n (%)	DD n (%)	$\chi^2$	p
Курение Smoking	2 (5,0)	7 (7,1)	3 (6,2)	0,22	0,90
Курение в прошлом Smoking in the past	2 (5,0)	6 (6,1)	4 (8,3)	0,44	0,80
Низкая ФА Low physical activity	14 (35,0)	29 (29,6)	13 (27,1)	0,68	0,71
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	23 (57,5)	47 (48,0)	16 (33,3)	5,37	0,07
Висцеральное ожирение Abdominal obesity	33 (82,5)	71 (72,4)	31 (64,6)	4,67	0,10
Дислипидемия Dyslipidemia	35 (87,5)	72 (80,0)	37 (76,2)	3,20	0,20

Примечание: n – количество, ИМТ – индекс массы тела, ФА – физическая активность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания,  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

Note: n – number, BMI – body mass index, CVD – cardiovascular disease,  $\chi^2$  – Pearson's chi-square test, p – significance level.

## Обсуждение

В настоящем исследовании представлены результаты изучения особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена ACE у белорусских пациентов с АГ. Получены гендерные различия при сравнении частоты встречаемости генотипа DD у мужчин с заболеванием и группы контроля в отличие от женщин. Опубликованные данные ряда ранее проведенных генетических исследований также свидетельствуют о более частой взаимосвязи распространенности мутантного генотипа DD и аллеля D с повышенным АД и развитием АГ у мужчин [14, 19, 22, 24, 25]. В исследовании T. Sakuma и соавт. было обнаружено, что наличие аллеля D полиморфизма I/D гена ACE было связано с развитием АГ только у мужчин в возрасте старше 40 лет [19]. В другом сравнительном наблюдении генотип DD полиморфизма I/D гена ACE у индийских мужчин с АГ встречался в 1,8 раза чаще по сравнению с нормотензивными мужчинами, что сопоставимо с полученными результатами в нашем исследовании – при аналогичном сравнении получена разница в 1,6 раза [24]. В японском популяционном исследовании Suita Study генотип DD отмечался у 17,1% мужчин с АГ в отличие от мужчин с начальными проявлениями заболевания или без АГ (11,8%). У женщин подобной разницы получено не было – распространенность генотипа DD при АГ и в группе сравнения составила 14,8 и 12,7% соответственно [25]. В недавно проведенном генетическом исследовании 700 литовских детей и подростков S. Simonyte и соавт. доказано влияние полиморфизма I/D гена ACE на формирование АГ у мальчиков – наличие генотипов DD и ID увеличивало риск развития АГ в 2,05 и 1,82 раза в отличие от девочек, у которых подобная ассоциация отсутствовала [26]. В выполненном нами исследовании у мужчин с АГ и носительством генотипа DD ACE (I/D) отмечались также более частые ранние ССЗ среди родственников по отцовской линии в сравнении с материнской линией. По данным литературы, известна ген-

дерная неоднородность по увеличению риска развития ССЗ и хронической болезни почек среди мужчин в отличие от женщин с наличием аллеля D. Так, в исследовании Т.Ю. Ребровой и соавт. были выявлены отличия по развитию инфаркта миокарда в мужской и женской популяции жителей г. Томска в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE [27]. У мужчин, перенесших инфаркт миокарда, мутантный генотип DD встречался в 2,7 раза чаще в сравнении со здоровыми мужчинами. В метаанализе 98 клинических наблюдений была получена взаимосвязь аллеля D исследуемого генетического локуса с увеличением в 3,75 раза риска развития хронической болезни почек у мужчин с АГ [28].

Патологические механизмы, связанные с влиянием генов РААС на формирование АГ в зависимости от пола, остаются малоизученными. Существуют научные доказательства о различном влиянии мужских и женских половых гормонов на компоненты РААС. По мнению M. Hilliard и соавт., это может являться следствием различного баланса прессорных и депрессорных звеньев РААС [29]. Тестостерон увеличивает образование ренина, АПФ и плотность рецепторов к ангиотензину II 1 типа (AT1) и подавляет активность рецепторов 2-го типа (AT2), тем самым способствуя вазоконстрикции. Рецепторы AT2 стимулируют вазодилатацию, способствуют регенерации тканей, оказывая протективное действие. У женщин баланс РААС смещен в сторону увеличения активации AT2 рецепторов и выработки ангиотензина 1–7, образующегося при участии АПФ2, что приводит к расширению сосудов путем стимуляции секреции оксида азота и простаглицина [30].

В результате выполнения нашего исследования не было получено значимых отличий по распространенности факторов риска в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE за исключением семейного анамнеза преждевременных ССЗ в обследуемой группе мужчин с АГ. Существует ряд убедительных доказательств о влиянии

полиморфизма I/D гена ACE на возникновение различных ССЗ, коронарного рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств [7, 31–36]. По данным анализа почти 50 тыс. наблюдений, J.A. Staessen и соавт. установили взаимосвязь мутантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE с увеличением количества атеросклеротических и почечных осложнений и повышением риска развития коронарной болезни сердца на 32%, инфаркта миокарда – на 45%, инсульта – на 94% и диабетической нефропатии – на 56% [7]. При изучении полиморфизма I/D гена ACE у 978 пациентов с острым инфарктом миокарда была получена ассоциативная связь аллеля D со смертельным исходом в отличие от аллеля I, поскольку из 103 умерших пациентов 88 (85%) были носителями генотипов DD и ID (OR = 8,03; 95% ДИ = 2,16–29,88) [31]. В метаанализе 40 исследований, проведенном Y. Chen и соавт., носительство аллеля D полиморфизма I/D гена ACE было ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда в 2,11 раза у азиатов (особенно китайцев) и европейцев – в 1,15 раза (особенно у англичан, французов, немцев и итальянцев) [35]. Риск развития ИБС возрастал у носителей с генотипом DD или ID на 111,4% в сравнении с генотипом II полиморфизма I/D гена ACE по результатам 75 контролируемых исследований в метаанализе F.J. You (2016) [32]. Этническая принадлежность также влияла на взаимосвязь изучаемого генетического полиморфизма с повышенным риском ИБС, поскольку такая зависимость была получена в подгруппах пациентов Европы и Азии в

отличие от американских пациентов.

В относительно новом метаанализе 22 исследований было показано, что генетический полиморфизм ACE (I/D) был взаимосвязан с риском развития ишемического инсульта – в доминантной модели (DD и ID по сравнению с II) – в 1,21 раза, рецессивной модели (DD в сравнении с ID и II) – в 1,28 раза у пациентов европейской расы [36].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости более широкого изучения молекулярно-генетических факторов РААС, влияющих на развитие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, в различных популяциях, в том числе с позиции гендерных особенностей. Актуальным является также изучение взаимодействия генетических факторов с внешними условиями реализации заболеваний, что в будущем составит основу персонализированной предиктивной медицины и рациональной фармакогенетической терапии.

### Заключение

В выполненном исследовании носительство генотипа DD полиморфизма I/D гена ACE у мужчин повышало вероятность развития эссенциальной АГ в отличие от женщин. Отягощенный семейный анамнез преждевременных ССЗ, преимущественно по отцовской линии, наблюдался чаще у мужчин с АГ и генотипом DD в сравнении с мужчинами с АГ и генотипами II/ ID полиморфизма I/D гена ACE.

### Литература / References

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
2. ВОЗ. Глобальное резюме по гипертонии. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Женева; 2013:40. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva, 2013:40 (In Russ.).
3. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016. Минск: Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2017:247. Prevalence of risk factors of noninfectious diseases in Republic of Belarus. STEPS 2016. Minsk: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2017:247 (In Russ.).
4. Nakai K., Itoh C., Miura Y., Hotta K., Musha T., Itoh T. et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*. 1994;90(5):2199–2202. DOI: 10.1161/01.CIR.90.5.2199.
5. Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C., Corvol P., Cambien F. et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet*. 1992;51(1):197–205.
6. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*. 1990;86(4):1343–1346. DOI: 10.1172/JCI114844.
7. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., Petrov V., Saavedra A.P., Soubrier F. et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J. Hypertens*. 1997;15(12):1579–1592. DOI: 10.1097/00004872-199715120-00059.
8. Jeunemaitre X., Lifton R.P., Hunt S.C., Williams R.R., Lalouel J.M. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nature Genetics*. 1992;1(1):72–75. DOI: 10.1038/ng0492-72.
9. Schmidt S., van Hooft I.M., Grobbee D.E., Ganten D., Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J. Hypertens*. 1993;11:345–348.
10. Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med*. 1994;330:1634–1638. DOI: 10.1056/NEJM199406093302302.
11. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(6):2622–2628. DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2622.
12. Castellano M., Glorioso N., Cusi D., Sarzani R., Fabris B., Opocher G. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER project. *J. Hypertens*. 2003;21(10):1853–1860. DOI: 10.1097/01.hjh.0000084774.37215.d5.
13. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Olszanecka A., Kieć-Wilk B., Dembińska-Kieć A. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Kardiol. Pol*. 2004;61(7):1–11.
14. Fornage M., Amos C.I., Kardina S., Sing C.F., Turner S.T., Boerwinkle E. Variations in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*. 1998;97:1773–1779.
15. Kario K., Hoshida S., Umeda Y., Sato Y., Ikeda U., Nishiuma S. et al. Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genotypes, and day and night blood pressures in elderly Japanese hypertensives. *Hypertens. Res*. 1999;22:95–103.
16. Giner V., Poch E., Bragulat E., Oriola J., Gonzalez D., Coca A. et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:512–517. DOI: 10.1161/01.hyp.35.1.512.

17. Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E., Soomers F.L., Vlietinck R.F., de Leeuw P.W. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates Study. *J. Hypertens.* 2003;21(1):81–86. DOI: 10.1097/00004872-200301000-00017.
18. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., Borges S., Freitas A.I., Guerra G. et al. Genetic polymorphisms associated with the onset of arterial hypertension in a Portuguese population. *Acta Medica Portuguesa.* 2018;31(10):542–550. DOI: 10.20344/amp.9184.
19. Sakuma T., Hirata R.D., Hirata M.H. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004;18(6):309–316. DOI: 10.1002/jcla.20044.
20. Sun F., He N., Zhang K., Wu N., Zhao J., Qiu C. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Journal Clinical and Experimental Hypertension.* 2018;40(1):32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.
21. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., Мүлерова Т.А., Воропаева Е.Н., Максимов В.Н. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. *Терапевтический архив.* 2017;9:68–77. Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Artamonova G.V., Mulerova T.A., Voropaeva E.N., Maximov V.N. et al. Genetic determinants of an arterial hypertension in two national cohorts of Gornaya Shoriya. *Therapeutic Archive.* 2017;89(9):68–77 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789968–77.
22. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G., Rao V.S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;97(18):1766–1772.
23. Gesang L., Liu G., Cen W., Qiu C., Zhuoma C., Zhuang L. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and its association with essential hypertension in a Tibetan population. *Hypertens. Res.* 2002;25(3):481–485.
24. Dhanachandra Singh Kh., Jajodia A., Kaur H., Kukreti R., Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *BioMed Research International.* 2014;538053:10. DOI: 10.1155/2014/538053.
25. Higaki J., Baba S., Katsuya T., Sato N., Ishikawa K., Mannami T. et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. *Circulation.* 2000;101(17):2060–2065. DOI: 10.1161/01.cir.101.17.2060.
26. Simonyte S., Kuciene R., Medzioniene J., Dulskiene V., Lesauskaite V. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Medical Genetics.* 2017;18:100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z.
27. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Э.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2014;1(114):77–81. Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Panova N.V., Serebryakova V.N., Komarova E.E., Afanasiev S.A. et al. I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patients of different age and gender. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;1(114):77–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-77-81.
28. Lin C., Yang H.Y., Wu C.C., Lee H.S., Lin Y.F., Lu K.C. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes high risk for chronic kidney disease in Asian male with hypertension: a meta-regression analysis of 98 observational studies. *PLoS One.* 2014;9(1):e87604. DOI: 10.1371/journal.pone.0087604.
29. Hilliard L.M., Sampson A.K., Brown R.D., Denton K.M. The “his and hers” of the renin-angiotensin system. *Cur. Hypertens. Rep.* 2013;15(1):71–79. DOI: 10.1007/s11906-012-0319-y.
30. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J., van den Meiracker A.H., Danser A.H. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015;116(6):960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
31. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Yandle T.G., Frampton C.M., Richards A.M., Nicholls M.G. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(5):729–736. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02927-3.
32. You F.J., Shen D.M. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease: an updated meta-analysis. *Gene. Mol. Res.* 2016;15(1):15017194. DOI: 10.4238/gmr.15017194.
33. Hmimch W., Idrissi H.H., Diakite B., Korchi F., Baghdadi D., Tahri Joutey Hassani Idrissi H. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. *BMC Res. Notes.* 2017;10(1):763. DOI: 10.1186/s13104-017-3039-1.
34. Miao H.W., Gong H. Association of ACE insertion or deletion polymorphisms with the risk of coronary restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):844–850. DOI: 10.1177/1470320315588233.
35. Chen Y., Dong S., He M., Qi T., Zhu W. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of myocardial infarction in an updated meta-analysis based on 34993 participants. *Gene.* 2013;522(2):196–205. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.076.
36. Yuan H., Wang X., Xia Q., Ge P., Wang X., Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. *Int. J. Neurosci.* 2016;126(6):488–498. DOI: 10.3109/00207454.2015.1036421.

### Информация о вкладе авторов

Павлова О.С. – разработка концепции, дизайна, курация пациентов, интерпретация данных, написание статьи.

Огурцова С.Э. – анализ и интерпретация данных.

Ливенцева М.М. – курация пациентов, подбор научного материала, проверка содержания.

Лакотко Т.Г. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных.

Коробко И.Ю. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов, проверка содержания.

Шишко В.И. – подготовка научного материала, обоснование рукописи.

Мрочек А.Г. – руководство научной темой статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

### Information on author contributions

Pavlova O.S. – development of the concept and design, case management, data interpretation, and writing the article.

Ogurtsova S.E. – data analysis and interpretation.

Liventseva M.M. – case management, selection of research materials, and revision of the content.

Lakotko T.H. – case management and primary data collection for database.

Korobko I.Y. – case management, primary data collection for database, and review of the content.

Shyshko V.I. – preparation of research materials and support of the manuscript.

Mrochek A.G. – supervision of the research and final approval of the manuscript for publication.

### Сведения об авторах

Павлова Ольга Степановна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-1397-0108.

E-mail: [olga\\_s\\_pavlova@yahoo.com](mailto:olga_s_pavlova@yahoo.com).

### Information about the authors

Olga S. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-1397-0108.

E-mail: [olga\\_s\\_pavlova@yahoo.com](mailto:olga_s_pavlova@yahoo.com).



**Огурцова Светлана Эдуардовна**, канд. биол. наук, заведующий лабораторией фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. ORCID 0000-0003-2612-1823.

E-mail: [svetaogurtsova2011@mail.ru](mailto:svetaogurtsova2011@mail.ru).

**Ливенцева Мария Михайловна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-6398-7063.

E-mail: [mari.mml@mail.ru](mailto:mari.mml@mail.ru).

**Лакотко Татьяна Георгиевна**, канд. мед. наук, старший преподаватель 2-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5545-3486.

E-mail: [laktan@mail.ru](mailto:laktan@mail.ru).

**Коробко Ирина Юрьевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0001-9715-0475.


E-mail: [lab.hypertension@yandex.by](mailto:lab.hypertension@yandex.by).

**Виталий Иосифович Шишко**, канд. мед. наук, доцент, проректор по лечебной работе, Гродненский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-8244-2747.

E-mail: [vshyshko@mail.ru](mailto:vshyshko@mail.ru).

**Мрочек Александр Геннадьевич**, д-р мед. наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология». ORCID 0000-0002-2484-1723.

E-mail: [director@cardio.by](mailto:director@cardio.by).

 **Павлова Ольга Степановна**, e-mail: [olga.s\\_pavlova@yahoo.com](mailto:olga.s_pavlova@yahoo.com).

**Svetlana E. Ogurtsova**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Pharmacogenetics, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2612-1823.

E-mail: [svetaogurtsova2011@mail.ru](mailto:svetaogurtsova2011@mail.ru).

**Maria M. Liventseva**, Cand. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-6398-7063.

E-mail: [mari.mml@mail.ru](mailto:mari.mml@mail.ru).

**Tatiana H. Lakotko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University. ORCID 0000-0001-5545-3486.

E-mail: [laktan@mail.ru](mailto:laktan@mail.ru).

**Irina Y. Korobko**, Cand. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0001-9715-0475.


E-mail: [lab.hypertension@yandex.by](mailto:lab.hypertension@yandex.by).

**Vitaliy I. Shyshko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Clinical Work of the Grodno State Medical University. ORCID 0000-0002-8244-2747.

E-mail: [vshyshko@mail.ru](mailto:vshyshko@mail.ru).

**Alexander G. Mrochek**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Belarusian National Academy of Sciences, Director of the Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-2484-1723.

E-mail: [director@cardio.by](mailto:director@cardio.by).

 **Olga S. Pavlova**, e-mail: [olga.s\\_pavlova@yahoo.com](mailto:olga.s_pavlova@yahoo.com).

Поступила 16.05.2019  
Received May 16, 2019





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102>  
УДК: 616.12-008.331.1:616.12-005.4]:616-002



# Системное воспаление у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп

Ю.О. Останина<sup>1</sup>, Д.А. Яхонтов<sup>1</sup>, А.В. Звонкова<sup>1</sup>, И.И. Журавлева<sup>1</sup>,  
О.В. Дуничева<sup>2</sup>, П.К. Яхонтова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер,  
630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Залесского б, к. 8

## Аннотация

**Цель исследования:** определить и сопоставить уровень маркеров системного воспаления (С-реактивный белок – СРБ, цитокины) у больных артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) различных возрастных групп.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 106 больных АГ (мужчины) и стабильной стенокардией напряжения, в том числе 59 – молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] лет) – 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] лет;  $p < 0,001$ ) – 2-я группа. Критериями исключения были женский пол, сахарный диабет, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес., онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания. Уровень СРБ определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США. Определение содержания цитокинов проводилось в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест (Россия). Статистическую обработку результатов осуществляли в свободно распространяемой программе Rstudio. Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Уровень СРБ и частота повышения его значений у больных АГ и ИБС в различных возрастных группах статистически значимо не различались и были в пределах референсных значений, что, вероятно, связано с приемом препаратов, обладающих системным противовоспалительным эффектом. Повышение ИЛ-6 чаще встречалось в группе молодого и среднего возраста (47, 85,5%/27, 62,8%,  $p = 0,032$ ). Повышение уровня ИЛ-8 также чаще определялось у пациентов молодого и среднего возраста (10,7 [7,3; 19]/5,9 [4,35; 9,3],  $p = 0,006$ ).

**Заключение.** Полученные данные указывают как на повышенный риск острых сердечно-сосудистых событий и более агрессивное течение ИБС у пациентов с АГ молодого и среднего возраста, так и на возможный запуск процесса раннего сосудистого старения у этой группы больных.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, интерлейкины 6, 8, синдром раннего сосудистого старения.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 75 от 21.05.2015).
<b>Для цитирования:</b>	Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Звонкова А.В., Журавлева И.И., Дуничева О.В., Яхонтова П.К. Системное воспаление у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):97–102. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102</a> .

✉ Останина Юлия Олеговна, e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru).

# Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups

Yuliya O. Ostanina<sup>1</sup>, Davyd A. Yakhontov<sup>1</sup>, Anastasiya V. Zvonkova<sup>1</sup>,  
Irina I. Zhuravleva<sup>1</sup>, Oksana V. Dunicheva<sup>2</sup>, Polina K. Yakhontova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University,  
52, Krasniy pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary,  
8, Zaleski str., 6, build. Novosibirsk, 630047, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To determine and compare the levels of systemic inflammation markers (C-reactive protein (CRP) and cytokines) in different age groups of hypertensive patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and Methods.** The study involved 106 patients (men) with hypertension and stable angina. Group 1 included 59 young and middle-aged individuals (52 [46.5; 55] years); group 2 comprised 47 elderly individuals (64 [62; 67] years;  $p < 0.001$ ). The exclusion criteria were female gender, diabetes, myocardial infarction in the previous six months, exacerbation phase of chronic diseases, acute infectious and mental illnesses. The CRP levels were determined by ELISA test system (Biomerica, USA). The serum cytokine levels were assessed using Vector Best test systems (Russia). Statistical processing of data was performed in the freely distributed Rstudio software. The differences were considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

**Results.** The levels of CRP and the frequencies of its increase did not significantly differ in patients with hypertension and CAD in different age groups and were within the reference values, which was, probably, due to the use of drugs with systemic anti-inflammatory effect. Increases in the IL-6 levels were more common in group of young and middle-aged men (47, 85.5%/27, 62.8%,  $p = 0.032$ ). Increases in the IL-8 levels were also more frequently detected in young and middle-aged patients (10.7 [7.3; 19]/5.9 [4.35; 9.3],  $p = 0.006$ ).

**Conclusion.** Obtained data suggest both an increased risk of acute cardiovascular events and more aggressive course of CAD in young and middle-aged patients with hypertension, and a possible onset of early vascular aging in this group.

<b>Keywords:</b>	hypertension, coronary artery disease, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8, early vascular aging.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 75 dated 21.05.2015).
<b>For citation:</b>	Ostanina Y.O., Yakhontov D.A., Zvonkova A.V., Zhuravleva I.I., Dunicheva O.V., Yakhontova P.K. Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):97–102. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102</a> .

На сегодняшний день системное воспаление является ключевым фактором развития атеросклероза [1–5]. Тем не менее, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть следствием воздействия не только традиционных факторов риска, но и проявлением раннего сосудистого старения [6]. Активное изучение проблемы сосудистого старения, в том числе у больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) различных возрастных групп является весьма актуальным направлением в кардиологии. Одной из актуальных и непрерывно развивающихся теорий развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста сегодня является концепция синдрома раннего сосудистого старения (СРСС), который активно изучается в качестве фундаментальной

модели многих патологических состояний, в первую очередь – кардиоваскулярной патологии. Концепция СРСС, предложенная в 2008 г., отражает понимание эффекта старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий [7]. Базовыми пусковыми механизмами патологических процессов, связанных со старением, считаются окислительный стресс и хроническое воспаление. Провоспалительные цитокины, выработка которых повышена при ожирении, инсулинорезистентности и других проявлениях метаболического синдрома, стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка (СРБ) в гладкомышечных клетках сосудов, играющего непосредственную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Окислительный стресс, эндотелиальная

дисфункция, цитокиновая агрессия, ангиотензин II и молекулы адгезии активируют матричные металлопротеиназы, усиливающие деградацию гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы [8, 9], что, в свою очередь, повышает жесткость сосудистой стенки, создавая фон для развития АГ и ИБС.

Поскольку старение сосудов в молодом и среднем возрасте является отражением генерализованного биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, одним из которых является длина теломер. В ряде исследований продемонстрирована ассоциация укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ИБС. Укорочение теломер и снижение теломеразной активности также ассоциированы с возрастной дегенерацией тканей и повышением сосудистой жесткости [8]. Основной причиной укорочения теломер в течение жизни является окислительный стресс и состояния, связанные с ним (ожирение, инсулинорезистентность, курение, хронический стресс). С другой стороны, стресс-индуцированное преждевременное старение приводит к преждевременной активации процесса клеточного старения, не связанного с укорочением теломер. Стареющие клетки меняют свою морфологию и секреторный фенотип, увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, металлопротеаз, ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора роста эндотелия сосудов [10, 11]. Тем самым стареющая клетка способствует развитию воспаленного процесса и стимулирует апоптоз и ремоделирование тканей. Воспаление и окислительный стресс в свою очередь увеличивают скорость укорочения теломер и приводят к клеточному старению при сердечно-сосудистых заболеваниях [12–15]. Таким образом, хроническое воспаление инициирует порочный круг, который усиливает дисфункцию теломер и накопление сенесцентных клеток. Старение клеток усугубляет хроническое воспаление и ускоряет раннее развитие таких заболеваний, как АГ и ИБС [10].

Цель: определить и сопоставить уровень маркеров системного воспаления (СРБ, цитокины) у больных АГ и ИБС различных возрастных групп.

### Материал и методы

В исследовании участвовали 98 мужчин, больных АГ 1–3 степени и стабильной стенокардией напряжения 1–3 функционального класса, в том числе 55 человек молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] лет) – 1-я группа и 43 пожилых (64 [62; 67] лет;  $p < 0,001$ ) – 2-я группа. Критериями исключения были женский пол, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес., сахарный диабет, острые инфекционные и психические заболевания, онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения. У всех больных диагноз АГ был подтвержден анамнезом, результатами физикального осмотра, данными суточного мониторинга АД. Диагноз ИБС был подтвержден результатами коронарографии (КАГ), указывающими на наличие атеросклеротического поражения любой коронарной артерии. СРБ определяли методом иммуноферментного

анализа (ИФА) с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США. Для оценки уровня СРБ в крови использовались Российские рекомендации ВНОК 2012 г. (СРБ  $\geq 2$  мг/л) [16]. Определение содержания цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) проводилось в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест (Россия). Для оценки уровня воспалительных биомаркеров ориентиром были данные клинической проверки уровней, соответствующих ИЛ крови, взятой у здоровых лиц – жителей юго-восточного региона Западной Сибири в возрасте от 20 до 50 лет, и представленные в инструкциях к наборам для ИФА. Средний уровень ИЛ-1 $\beta$  составил 1,6 [0–11] пг/мл, средний уровень ИЛ-1Ra – 520 [50–1 000] пг/мл, ИЛ-6 – 2 [0–10] пг/мл, ИЛ-8 – 2 [0–10] пг/мл, ИЛ-10-5 [0–31] пг/мл, ИЛ-18 – 370 [104–650] пг/мл. Значения выше средней величины считали повышенными.

Статистическую обработку результатов проводили в свободно распространяемой программе Rstudio. Для проверки нормальности распределений использовался критерий Шапиро – Уилка. Deskриптивные характеристики представлены как медиана [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных; процент [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона; количество пациентов в категории, процент от общего количества для категориальных данных. Вследствие отсутствия нормальности распределения у большинства (98%) исследуемых показателей для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что уровень СРБ и частота повышения его значений как показателя системного воспаления, у больных АГ и ИБС в различных возрастных группах статистически не различались и были в пределах референсных значений, что, вероятно, связано с приемом И-АПФ/БРА и статинов, обладающих системным противовоспалительным эффектом.

По частоте повышения значений провоспалительных интерлейкинов группы были сопоставимы в отношении всех цитокинов за исключением ИЛ-6 и ИЛ-8. Повышение ИЛ-6 чаще встречалось в группе молодого и среднего возраста (47, 85,5%/27, 62,8%,  $p = 0,032$ ), что может указывать на дестабилизацию атеросклеротической бляшки и ассоциироваться с повторными коронарными событиями у больных АГ и ИБС [17]. Обращает на себя внимание значительное повышение ИЛ-8 также у пациентов молодого и среднего возраста (10,7 [7,3; 19] / 5,9 [4,35; 9,3],  $p = 0,006$ ). Этот провоспалительный ИЛ синтезируется эндотелиальными клетками и, являясь маркером коронарного атеросклероза, часто ассоциируется с риском

развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [18]. Повышение значений ИЛ-6 и ИЛ-8 вполне логично соотносится с атерогенными изменениями липидного профиля у этой группы больных. Так, в 1-й группе была выше частота повышения общего холестерина – ОХС (23 (38,9%)/4 (8,5%),  $p < 0,001$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП (54, 91,5%/35, 74,5%,  $p = 0,042$ ) и триглицеридов (ТГ) (26 (44,1%)/10 (21,3%),  $p = 0,022$ ). Частота снижения холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП ниже нормы по группам не различалась, однако суммарная концентрация ХС ЛПВП была выше во 2-й группе (1,3 [1,1; 1,6] / 1,4 [1,2; 1,8] ммоль/л,  $p = 0,037$ ). По данным КАГ, в 1-й группе значимо чаще (25,4%/4,3%,  $p = 0,003$ ) определялось одностороннее поражение коронарных артерий и реже –

многососудистое поражение (35,6%/61,7%,  $p = 0,011$ ). По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, частоте рестенозов стентов и срокам их возникновения группы не различались.

С другой стороны, есть данные, что клетки, подверженные раннему старению, меняют свою морфологию и секреторный фенотип и начинают секретировать ИЛ-6 и ИЛ-8, способствуя развитию воспаленного процесса, стимулируя апоптоз и ремоделирование тканей [10, 11]. Снижение концентрации ИЛ-10 как компонента противовоспалительной системы наблюдалось у 97% пациентов обеих групп, что может рассматриваться как дополнительный предиктор риска развития нестабильной формы ИБС [19, 20], таблица.

**Таблица.** Показатели маркеров воспаления

**Table.** Indicators of inflammation markers

Показатели / параметры Metrics / Parameters	1-я группа Group 1 N = 55	2-я группа Group 2 N = 43	Референсные значения Reference values	p
СРБ, мг/л, М, ДИ CRP, mg/L, M, CI	0 [0; 0,1]	0 [0; 1,9]	< 2 мг/мл, mg / ml	0,164
ИЛ-1β, пг/мл, М, [ДИ] IL-1β, pg/mL, M, [CI]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1,6 [0–11]	> 0,999
ИЛ-1R, пг/мл, М, [ДИ] IL-1R, pg/mL, M, [CI]	659,9 [458,55; 853,95]	516,4 [317,23; 884,7]	520 [50–1000]	0,302
ИЛ-6, пг/мл, М, [ДИ] IL-6, pg/mL, M, [CI]	7,6 [5,9; 10,9]	6,45 [3,2; 9,25]	2 [0–10]	0,054
ИЛ-8, пг/мл, М, [ДИ] IL-8, pg/mL, M, [CI]	10,7 [7,3; 19]	5,9 [4,35; 9,3]	2 [0–10]	0,006*
ИЛ-10, пг/мл, М, [ДИ] IL-10, pg/mL, M, [CI]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	5 [0–31]	0,162
ИЛ-18, пг/мл, М, [ДИ] IL-18, pg/mL, M, [CI]	137,5 [104; 192,7]	130 [100,55; 170,95]	370 [104–650]	0,552
Повышение СРБ, n, % [ДИ] Increase in CRP, n, % [CI]	5, 9,1 [4,2; 20,4]	6, 13,9 [7,2; 27,1]	–	0,527
Повышение ИЛ-1β, n, % [ДИ] Increase in IL-1β, n, % [CI]	2, 3,6 [1,5; 18,4]	1, 2,3 [1,2; 17,1]	–	> 0,999
Повышение ИЛ-1R, n, % [ДИ] Increase in IL-1R, n, % [CI]	7, 12,7 [7,2; 27,1]	10, 23,3 [12,1; 40,4]	–	0,375
Повышение ИЛ-6, n, % [ДИ] Increase in IL-6, n, % [CI]	47, 85,5 [71,8; 92,6]	27, 62,8 [45,1; 76,3]	–	0,032*
Повышение ИЛ-8, n, % [ДИ] Increase in IL-8, n, % [CI]	53, 96,4 [85,2; 99,1]	37, 86,1 [70,4; 95,3]	–	0,183
Снижение ИЛ-10, n, % [ДИ] Increase in IL-10, n, % [CI]	54, 98,2 % [85,4 %; 99,2 %]	41, 95,4 % [83,1 %; 99,3 %]	–	> 0,999
Повышение ИЛ-18, n, % [ДИ] Increase in IL-18, n, % [CI]	21, 38,2 [25,1; 56,4]	14, 32,6 [19,1; 52,4]	–	0,789

Примечание: \* – статистически значимое различие показателей.

Note: \* – statistically significant difference in parameters.

Таким образом, полученные данные указывают как на вероятность более высокого риска острых сердечно-сосудистых событий и более агрессивное течение ИБС у пациентов с АГ молодого и среднего возраста, что связано с более высокими показателями системного воспаления, так и на возможный запуск процесса раннего сосудистого старения в этой группе больных [8]. Полученные ре-

зультаты согласуются с данными Л.А. Иванушко и соавт., П.В. Пигаревского и соавт. [19, 20] и позволяют еще раз обратить внимание на необходимость более полного и всестороннего подхода к диагностике и лечению лиц молодого и среднего возраста как с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и с уже имеющимися АГ и ИБС.



## Литература

1. Байдина Т.В., Данилова М.В., Фрейд Г.Г. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Цитокины и воспаление*. 2013;12(3):100–103.
2. Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Каминная В.И. Ассоциация уровня интерлейкина-6 и холестерина липопротеинов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4:57–62.
3. Карпова А.М., Рвачева А.В., Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Масенко В.П., Наумов В.Г. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;1:25–30.
4. Granér M., Varpula M., Kahri J., Salonen R.M., Nyssönen K., Nieminen M.S. et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:624–629. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.098.
5. Qiaowen Li, Zhiliang Li, Xiaoyong Zhang, Yunjun Ruan, Jian Qiu. Evaluated plasma interleukin-18/interleukin-10 ratio is a risk factor for acute coronary syndromes in patients with stable angina pectoris. *Cardiology Journal*. 2014;(21)1:83–88.
6. Hu H., Cui H., Han W., Ye L., Qiu W., Yang H. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens. Res.* 2013;36(4):334–341. DOI: 10.1038/hr.2012.192.
7. Early Vascular Aging (EVA). New directions in cardiovascular protection. Ed. Nilsson P., Olsen M., Laurent S. London: Academic Press; 2015:376.
8. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.В., Агальцов М.В., Кругликова А.С. и др. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения. *Российский кардиологический журнал*. 2014;6:30–34.
9. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации (проект). *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2008;4:9–19.
10. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011;21:107–112. DOI: 10.1016/j.gde.2010.10.005.

## References

1. Baydina T.V., Danilova M.V., Freud G.G. Cytokine status of patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries. *Cytokines and Inflammation*. 2013;12(3):100–103 (In Russ.).
2. Pavlunina T.O., Shuvalov Yu.A., Kaminnaya V.I. The association of interleukin-6 and high-density lipoprotein cholesterol levels with the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;4:57–62 (In Russ.).
3. Karpova A.M., Rvacheva A.V., Shogenova M.Kh., Zhetisheva R.A., Masenko V.P., Naumov V.G. Modern ideas about the immune-inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;1:25–30 (In Russ.).
4. Granér M., Varpula M., Kahri J., Salonen R.M., Nyssönen K., Nieminen M.S. et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:624–629. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.098.
5. Qiaowen Li, Zhiliang Li, Xiaoyong Zhang, Yunjun Ruan, Jian Qiu. Evaluated plasma interleukin-18/interleukin-10 ratio is a risk factor for acute coronary syndromes in patients with stable angina pectoris. *Cardiology Journal*. 2014;(21)1:83–88.
6. Hu H., Cui H., Han W., Ye L., Qiu W., Yang H. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens. Res.* 2013;36(4):334–341. DOI: 10.1038/hr.2012.192.
7. Early Vascular Aging (EVA). New directions in cardiovascular protection. Ed. Nilsson P., Olsen M., Laurent S. London: Academic Press; 2015:376.
8. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Dudinskaya E.V., Agaltsov M.V., Kruglikova A.S. et al. Interrelation of components of the metabolic syndrome with cellular and vascular parameters aging. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;6:30–34 (In Russ.).
9. Strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation (draft). *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya*. 2008;4:9–19 (In Russ.).
10. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective.

11. Erusalimsky J.D., Kurz D.J. Cellular senescence in vivo: its relevance in ageing and cardiovascular disease. *Exp. Gerontol.* 2005;40:634–642. DOI: 10.1016/j.exger.2005.04.010.
  12. Ротарь О.П., Могучая Е.В., Костарева А.А., Конради А.О. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? *Здравоохранение (Минск)*. 2014;2:51–58.
  13. Appleby S., Pearson J.F., Aitchison A., Spittlehouse J.K., Joyce P.R., Kennedy M.A. Mean telomere length is not associated with current health status in a 50-year-old population sample. *American Journal of Human Biology*. 2017;29(1):462–470. DOI: 10.1002/ajhb.22906.
  14. Skvortsov D.A., Ezhova M.A., Lourie Y.E., Metelin A.V., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N. et al. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells as a universal scale for quantitative measurement of telomerase activation on the example of liver diseases. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;462:172–175. DOI: 10.1134/S1607672915030096.
  15. Yeh J.K., Wang C.Y. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):pii: E58. DOI: 10.3390/genes7090058.
  16. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. 2013. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>.
  17. Rakhit R.D., Seiler C., Wustmann K., Zbinden S., Windecker S., Meier B. et al. Tumor necrosis factor and interleukin- release during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow. *Coron. Artery Dis.* 2005;16(3):147–152.
  18. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Кургузов А.В. Воспалительные биомаркеры коронарного атеросклероза. *Молекулярная медицина*. 2015;5:62–64.
  19. Иванушко Л.А., Крыжановский С.П., Киваева И.Ф. Коррекция цитокинового статуса полисахаридами морской буры водоросли *Fucus evanescens* у пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(10):80–84.
  20. Пигаревский П.В., Мальцев С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические повреждения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты. *Цитокины и воспаление*. 2013;12(1):5–12.
- tive. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011;21:107–112. DOI: 10.1016/j.gde.2010.10.005.
11. Erusalimsky J.D., Kurz D.J. Cellular senescence in vivo: relevance in aging and cardiovascular disease. *Exp. Gerontol.* 2005;40:634–642. DOI: 10.1016/j.exger.2005.04.010.
  12. Rotar O.P., Mighty E.V., Kostareva A.A., Konradi A.O. Telomeres: a real connection with cardiovascular diseases or excessive hopes? *Health-care (Minsk)*. 2014;2:51–58 (In Russ.).
  13. Appleby S., Pearson J.F., Aitchison A., Spittlehouse J.K., Joyce P.R., Kennedy M.A. Mean telomere length is not associated with a 50-year-old population. *American Journal of Human Biology*. 2017;29(1):462–470. DOI: 10.1002/ajhb.22906.
  14. Skvortsov D.A., Ezhova M.A., Lourie Y.E., Metelin A.V., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N. et al. Telomerase activity in peripheral blood cells. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;462:172–175. DOI: 10.1134/S1607672915030096.
  15. Yeh J.K., Wang C.Y. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):pii: E58. DOI: 10.3390/genes7090058.
  16. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease [Electronic resource]. Clinical guidelines. 2013 (In Russ.). URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>.
  17. Rakhit R.D., Seiler C., Wustmann K., Zbinden S., Windecker S., Meier B. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-release during primary percutaneous coronary collateral flow. *Coron. Artery Dis.* 2005;16(3):147–152.
  18. Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Kurguzov A.V. Inflammatory biomarkers of coronary atherosclerosis. *Molecular medicine*. 2015;5:62–64 (In Russ.).
  19. Ivanushko L.A., Kryzhanovsky S.P., Kivaeva I.F. Correction of the cytokine status of *Fucus evanescens* sea brown alga polysaccharides in patients with ischemic heart disease and dyslipidemia. *Cytokines and Inflammation*. 2015;14(10):80–84 (In Russ.).
  20. Pigarevsky P.V., Maltsev S.V., Snegova V.A. Progressive atherosclerotic lesions in humans. Morphological and immunoinflammatory aspects. *Cytokines and Inflammation*. 2013;12(1):5–12 (In Russ.).



### Информация о вкладе авторов

Останина Ю.О. – набор больных, постановка биохимических методик, написание статьи.

Яхонтов Д.А. – автор научной идеи и цели исследования, написание статьи.

Звонкова А.В. – набор больных, составление и заполнение регистрационных карт.

Журавлева И.И. – набор больных, составление и заполнение регистрационных карт.

Дуничева О.В. – обработка полученных данных, статистическая обработка полученных результатов.

Яхонтова П.К. – обработка полученных данных, статистическая обработка полученных результатов.

### Сведения об авторах

**Останина Юлия Олеговна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-4810-4795.

E-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru).

**Яхонтов Давид Александрович**, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0003-4735-5178.

E-mail: [mich99@mail.ru](mailto:mich99@mail.ru).

**Звонкова Анастасия Владимировна**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, Новосибирский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-8381-1911.

E-mail: [nastya.zvonckova@yandex.ru](mailto:nastya.zvonckova@yandex.ru).

**Журавлева Ирина Ивановна**, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-2757-6988.

E-mail: [irina.zhuravleva19@mail.ru](mailto:irina.zhuravleva19@mail.ru).

**Дуничева Оксана Витальевна**, главный врач, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер.

E-mail: [cardio-nso@mail.ru](mailto:cardio-nso@mail.ru).

**Яхонтова Полина Казимировна**, заместитель главного врача по лечебным вопросам, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер. ORCID 0000-0001-5231-961X.

E-mail: [P\\_yakhont@mail.ru](mailto:P_yakhont@mail.ru).

 **Останина Юлия Олеговна**, e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru).

### Information on author contributions

Ostanina Yu.O. – selection of patients, development of the protocols for the biochemical techniques, and writing the article.

Yakhontov D.A. – authorship of the scientific idea and purpose of the study and writing the article.

Zvonkova A.V. – selection of patients and registration card compilation and completion.

Zhuravleva I.I. – selection of patients and registration card compilation and completion.

Dunicheva O.V. – data processing and statistical analysis of the results.

Yakhontova P.K. – data processing and statistical analysis of the results.

### Information about the authors

**Yuliya O. Ostanina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-4810-4795.

E-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru).

**Davyd A. Yakhontov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-4735-5178.

E-mail: [mich99@mail.ru](mailto:mich99@mail.ru).

**Anastasiya V. Zvonkova**, Post-Graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, FPK and PPV, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-8381-1911.

E-mail: [nastya.zvonckova@yandex.ru](mailto:nastya.zvonckova@yandex.ru).

**Irina I. Zhuravleva**, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-2757-6988.


E-mail: [irina.zhuravleva19@mail.ru](mailto:irina.zhuravleva19@mail.ru).

**Oksana V. Dunicheva**, Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary.

E-mail: [cardio-nso@mail.ru](mailto:cardio-nso@mail.ru).

**Polina K. Yakhontova**, Deputy Chief Physician for Treatment Issues, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0001-5231-961X.

E-mail: [P\\_yakhont@mail.ru](mailto:P_yakhont@mail.ru).

 **Yuliya O. Ostanina**, e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru).

Поступила 16.05.2019  
Received May 16, 2019

# Особенности артериальной гипертонии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки

К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Л.И. Гапон, Н.А. Мусихина, Е.В. Зуева

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

## Аннотация

**Введение.** Несмотря на всеобщие усилия, артериальная гипертония (АГ) в сочетании с ожирением остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. По данным клинических исследований, известно, что отдельные биохимические маркеры способны играть роль предикторов инициации процессов ремоделирования в системах еще на доклиническом уровне. Механизмы сосудистой воспалительной реакции при АГ с ожирением можно трактовать как фактор, во многом определяющий возникновение и течение заболевания, причину ухудшения его течения, развитие и прогрессирование процесса. На функцию эндотелия влияют сердечно-сосудистые факторы риска и генетическая предрасположенность, а также дефицит половых гормонов и старение.

**Цель исследования:** изучить особенности АГ у женщин с абдоминальным ожирением (АО) в постменопаузе, оценить роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки.

**Материал и методы.** В исследование включены 164 пациента, которые были распределены на три группы. Первую группу составили 42 здоровые женщины (возраст –  $44,43 \pm 14,26$  лет); 2-ю группу – 62 женщины с АГ ( $60,69 \pm 7,09$  лет); 3-ю группу – 60 женщин с АГ и АО ( $57,24 \pm 7,40$  лет). Пациенткам всех групп проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), сфигмография, оценивались липидные, воспалительные, биохимические параметры сыворотки крови, уровень половых гормонов.

**Результаты.** В результате проведенного анализа было показано, что в 3-й группе пациенток статистически значимо выше показатели АД в сравнении со 2-й группой. Во 2-й группе женщин отмечаются более высокие значения PWV. Во 2-й и 3-й группах зарегистрированы более низкие уровни половых гормонов и значимое повышение уровня маркеров воспаления в сравнении с группой контроля. Выявлены множественные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами.

**Заключение.** Особенности АГ у женщин с ожирением в постменопаузе – это систоло-диастолический вариант гипертонии с повышением вариабельности систолического АД (САД) в ночное время, нарастанием уровня диастолического АД (ДАД) в дневное время, САД и ДАД в ночное время. Методом логистической регрессии выделены биохимические маркеры, которые определяют состояние эластических свойств сосудистой стенки у данной категории пациенток, ими стали лептин, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧ-СРБ), эндотелин-1.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертония, жесткость сосудистой стенки, воспалительные маркеры, половые гормоны, лептин, постменопауза, абдоминальное ожирение.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого участника исследования. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 7 от 17.09.2017 г.).

**Для цитирования:**

Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Зуева Е.В. Особенности артериальной гипертонии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):103–113. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113>.

## Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness

Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Lyudmila I. Gapon,  
Natalia A. Musikhina, Ekaterina V. Zueva

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

### Abstract

**Background.** Despite overall efforts, arterial hypertension remains one of the most significant medical and social problems. The risk of developing arterial hypertension is tripled in obese individuals compared with people who have normal body weight. According to clinical studies, individual biochemical markers can be predictors of initiation of remodeling processes in systems at a preclinical level. Endothelial dysfunction is the initial stage in the development of atherosclerosis. Mechanisms of the vascular inflammatory response in arterial hypertension with obesity can be considered a factor that largely determines the onset and course of the disease, a cause of its aggravation, development, and progression. Cardiovascular risk factors, genetic predisposition, deficit of sex hormones, and aging affect the endothelium function.

**Aim.** To study specifics of hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity and to evaluate the role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness.

**Material and Methods.** The study included 164 patients divided into three groups. Group 1 consisted of 42 healthy women aged  $44.43 \pm 14.26$  years; group 2 comprised 62 hypertensive women aged  $60.69 \pm 7.09$  years; group 3 comprised 60 hypertensive women with abdominal obesity aged  $57.24 \pm 7.40$  years. Patients of all groups received 24-hour blood pressure monitoring, sphygmography, and assessment of sex hormones, lipids, inflammatory, and biochemical parameters in blood serum.

**Results.** Results of analysis showed that patients of group 3 had significantly higher blood pressure compared with that in group 2. Higher pulse wave velocity was observed in women of group 2. Groups 2 and 3 had lower levels of sex hormones and significant increases in the levels of inflammatory markers compared with those in control group. Multiple multidirectional correlations between the studied parameters were revealed.

**Conclusions.** Features of hypertension in postmenopausal women with obesity consist in a systolic-diastolic variant of hypertension, an increase in systolic blood pressure variability at night, an increase in diastolic blood pressure during the daytime, and increases in systolic and diastolic blood pressure at night. The method of logistic regression allowed to identify biochemical markers that determine the elastic properties of the vascular wall in this category of patients, namely: leptin, high-sensitivity C-reactive protein, and endothelin-1.

**Keywords:**

hypertension, vascular wall stiffness, inflammatory markers, sex hormones, menopause, abdominal obesity.

**Conflict of interest:**

the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:**

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Adherence to ethical standards:**

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 7 dated 17.09.2017).



**For citation:**

Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gapon L.I., Musikhina N.A., Zueva E.V. Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):103–113. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113>.

**Введение**

Артериальная гипертония (АГ) относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям. Экспертное сообщество регулярно создает рекомендации по определению, диагностике и лечению АГ [1]. За последние несколько лет, по данным эпидемиологического мониторинга АГ, в России наблюдается повышение охваченности лечением до 75% пациентов с АГ, хотя эффективность лечения в популяции не превышает 30% [2].

Связь между АГ и ожирением рассматривается как причинно-следственные отношения через потенциальную двустороннюю взаимосвязь между повышенным артериальным давлением (АД) и ожирением [3]. В нашей стране 57,5% смертей происходят из-за сердечно-сосудистых заболеваний, одним из главных факторов риска (ФР) которых является избыточный вес. К сожалению, количество людей с ожирением и избыточным весом в мире продолжает увеличиваться, и к 2025 г. ожирением будут страдать почти 20% населения нашей планеты. Причем, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространение ожирения у женщин, начиная с 45–54 лет, в 2 раза выше, чем у мужчин. [4]. Общеизвестно, что избыточная масса тела является одним из главных ФР развития АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка, микроальбуминурии, атеросклероза, которые и определяют развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [5]. Жировая ткань — не просто пассивный накопитель жира. Адипоциты — функциональные единицы жировой ткани — являются источником фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), которые могут определять инициацию сосудистой воспалительной реакции при АГ [6].

Воспалительные нарушения при АГ с ожирением можно трактовать как фактор, во многом определяющий возникновение и течение заболевания, причину ухудшения его течения, развитие и прогрессирование процесса. Механизмы воспалительного воздействия могут иметь как иммунологическую, так и гемодинамическую, интоксикационную и генетическую основу [7]. Особое значение среди цитокинов в цепи развития АГ с ожирением имеет секреторная форма интерлейкинов — ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10, продуцируемых моноцитами/макрофагами и Т-хелперами 1- и 2-го типов соответственно. Указанные интерлейкины регулируют межклеточные взаимодействия, пролиферацию мезангия, экспрессию генов и вызывают множество изменений на клеточном уровне, тем самым способствуя воспалительным процессам. Регулятором воспаления выступают про- и противовоспалительные цитокины. Учитывая многогранность, синер-

гизм/антагонизм и плейотропность эффектов цитокинов, участвующих в различных патологических процессах, корректной является одновременная оценка продукции различных медиаторов [8].

В патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний значительную роль играет воспаление, поэтому интерес представляет влияние эстрогенов на факторы воспаления. Под воздействием эстрогенов снижаются уровни многих других циркулирующих воспалительных маркеров: ИЛ-6, ИЛ-1 [9]. Большое внимание в данной области уделяется повышению уровня С-реактивного белка (СРБ). Таким образом, при оценке вклада изменений, произошедших в воспалительной системе под действием эстрогенов, необходимо учитывать комплексность их действия [10, 11]. В развитии лептинорезистентности также играет роль СРБ — ключевой белок острой фазы воспаления, уровень которого растет при ожирении. Он связывается с лептином, приводит к гиперлептинемии (состояние, при котором хронически повышен уровень лептина) и способствует развитию резистентности к нему [12].

В последние годы особое внимание отводится изучению функций эндотелия сосудов, который считается как мишенью для АГ и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе этих патологических состояний [13]. У женщин дефицит половых гормонов, развивающийся после естественной или хирургической менопаузы, приводит к ослаблению функции эндотелия, которая может быть восстановлена при назначении заместительной гормональной терапии [9, 14].

Для стратификации сердечно-сосудистого риска необходима оценка имеющихся у пациента факторов поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний. Одна из важнейших характеристик поражения органов-мишеней — состояние сосудистого русла [15]. Жесткость сосудистой стенки определена как новый маркер поражения органов-мишеней и ремоделирования сосудистой стенки при АГ [16]. Ремоделирование сосудистой стенки — это компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительного повышения АД, выражающаяся в гипертрофии гладкой мускулатуры сосудов, накоплении эластических волокон с последующей дегенерацией гладкомышечных клеток и гиалинозом, повышении ригидности сосудистой стенки, относительном уменьшении просвета сосуда. К способам оценки сосудистого ремоделирования относятся ультразвуковое и морфологическое исследования, метод магнитно-резонансной томографии, а также определение скорости распространения пульсовой волны по сосудам крупного калибра [16].

Цель исследования: изучить особенности АГ у женщин с абдоминальным ожирением (АО) в постменопаузе, оценить роль маркеров воспалительной реакции,

лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки.

### Материал и методы

В исследование были включены 164 пациентки. Все исследуемые были распределены на три группы. Первую группу контроля составили 42 здоровые женщины (25,6%) в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст –  $44,43 \pm 14,26$  лет), вторую группу – 62 женщины с АГ (39,6%) в возрасте от 24 до 77 лет (средний возраст –  $60,69 \pm 7,09$  лет). Основную группу составили 60 женщин с АГ и АО в возрасте от 32 до 81 года (средний возраст –  $57,24 \pm 7,4$  лет). Обязательным условием для пациентов контрольной группы являлось отсутствие АГ в анамнезе и признаков АО при объективном обследовании. Компонентом для всех пациентов во 2- и 3-й группах являлось наличие АГ, условием для включения в 3-ю группу – наличие ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (индекс Кетле), наличие АО выставлялось при окружности талии – ОТ > 80 см для женщин. Критериями исключения пациентов на этапе отбора в исследование являлись: симптоматическая АГ; доказанная ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК по NYHA); наличие сахарного диабета; состояния, которые ограничивают приверженность пациентов к проводимой терапии (онкологические заболевания, психиатрическая патология, алкогольная и наркотическая зависимость). Пациенты 2- и 3-й групп получали антигипертензивную терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, мочегонные препараты. Статистически значимых различий в приеме препаратов не выявлено. У 10% пациентов была впервые выявлена АГ. Пациенты 2- и 3-й групп до проведения основных методов исследования в течение 5 дней находились на «чистом фоне», без применения гипотензивной терапии, за исключением ситуационного приема метилдопы в индивидуальной дозе при повышении АД до 160/100 мм рт. ст.

Пациентам во всех исследуемых группах проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Мониторирование АД осуществляли на аппарате BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) по следующей программе: длительность суточного мониторирования – 22–24 ч; частота измерений – 8.00–23.00 ч – 1 раз в 30 мин, 23.00–8.00 ч – 1 раз в 60 мин). Исследование эластических свойств сосудистой стенки осуществляли методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония) с оценкой показателей: PWV-R PWV-L – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа или слева. Лабораторный биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия). Вычисляли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов

(ТГ), липопротеинов высокой, низкой плотностей (ЛПВП, ЛПНП), Аро-А (108–125 мг/дл), Аро-В (60–117 мг/дл) и Аро-А/В (0,3–0,6). В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) – иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Критерии оценки: референсные показатели 0–3 мг/л. Определение гомоцистеина осуществляли на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Референсные значения – от 5 до 15 мкмоль/л. Исследование уровня половых гормонов (эстроген (27–100 пг/мл), прогестерон (0–3,18 нмоль/л), тестостерон (6,9–28,1 нмоль/л)), ИЛ-1 (0–5 мг/мл), ИЛ-6 (0–9,7 мг/мл), ИЛ-8 (0–62 пг/мл), ИЛ-10 (0–9,1 пг/мл) проводили на анализаторах IMMULITE 1000 и IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Уровень эндотелина-1 (0,2–0,7 фмоль/мл), миелопероксидазы (0–72,7 нг/мл), лептина (женщины 1,1–27,6 нг/мл, мужчины 0,5–13,8 нг/мл), нитритов (43–123 мкмоль/л) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), оптическая плотность измерялась РИДЕР STAT FAX.

Анализ полученных данных проводили с использованием статистических программ SPSS for Windows. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова. При нормально распределенных данных сравнение групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Если данные не подчинялись нормальному закону распределения, использовали U-критерий Манна – Уитни, при множественных сравнениях применяли поправку Бонферони. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианой и интерквартильным размахом ( $Me [25\%; 75\%]$ ). При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления связи между переменными применяли коэффициент корреляции Спирмена и Пирсона. Для определения параметров, влияющих на жесткость сосудистой стенки, использовали множественную логистическую регрессию с вычислением отношением шансов (ОШ). За уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Краткая клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у женщин 2- и 3-й групп значимо выше возраст и уровень ОТ в сравнении с группой контроля, большинство женщин с АГ были в постменопаузе (82,3 и 80% соответственно). Максимальный процент женщин во 2- и 3-й группах имели 2-ю степень АГ (45,2 и 46,7% соответственно). Средний уровень офисного АД в группе здоровых пациентов составил для систолического АД (САД) –  $106,66 \pm 5,16$  мм рт. ст., для диастолического АД (ДАД) –  $70,83 \pm 3,92$  мм рт. ст. В группе больных с эссенциальной АГ: САД –  $156,78 \pm 25,09$  мм рт. ст., ДАД –  $95,08 \pm 14,28$  мм рт. ст. В группе АГ с АО: САД –  $168,95 \pm 23,49$  мм рт. ст., ДАД –  $99,28 \pm 12,17$  мм рт. ст. ( $p = 0,004$  и  $p = 0,003$  в сравнении со 2-й группой).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика антропометрических данных в исследуемых группах пациентов  
**Table 1.** Comparative characteristics of anthropometric data in the studied groups of patients

Показатели Parameters	1-я группа здоровых женщин Group 1 (healthy women) n = 42	2-я группа женщины с АГ Group 2 (hypertensive women) n = 62	3-я группа женщины с АГ и АО Group 3 (hypertensive women with abdominal obesity) n = 60
Возраст, лет Age, years	44,43 ± 14,26	60,69 ± 7,9***	57,24 ± 7,4***
Стаж АГ, лет Duration of hypertension, years	–	11,13 ± 9,42	12,24 ± 9,93
Степень АГ: Grade of hypertension:	–	15 (24,2%)	7 (11,7%)
1-я степень Grade 1	–	15 (24,2%)	7 (11,7%)
2-я степень Grade 2	–	28 (45,2%)	28 (46,7%)
3-я степень Grade 3	–	19 (30,6%)	25 (41,7%)
Степень ожирения: Obesity:	–	–	63,3%
1-я степень Degree 1	–	–	63,3%
2-я степень Degree 2	–	–	24,5%
3-я степень Degree 3	–	–	12,2%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,15 ± 3,5	25,65 ± 2,53	34,67 ± 4,3***#
ОТ, см Waist circumference, cm	71,0 ± 6,08	82,58 ± 10,62	96,62 ± 11,48***#
ОБ, см Hip circumference, cm	93,00 ± 1,41	96,92 ± 8,89	109,66 ± 13,2***#
Постменопауза, % Postmenopause, %	–	82,3	80
Лет постменопаузы Postmenopause, years	–	11,47 ± 8,71	8,48 ± 7,25#
Курение, % Smoking, %	Да Yes	1 (14,3)	4 (6,5)
	Нет No	41 (85,7)	59 (98,3)
Семейный анамнез развития ССЗ, % Family history of CVD, %	Да Yes	18 (42,9)	48 (67,7)
	Нет No	24 (57,1)	17 (32,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОБ – окружность бедер, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – значимость различий с контрольной группой; #  $p < 0,05$  – значимость различий между 2- и 3-й группами.

Note: BMI – body mass index, CVD – cardiovascular disease, ОБ – hip circumference, \*\* $p < 0.01$  and \*\*\* $p < 0.001$  – significances of differences compared with the control group; # $p < 0.05$  – significance of differences between groups 2 and 3.

Группы женщин с АГ и АГ с АО представлены в основном пациентками со 2- и 3-й степенью АГ. Процент женщин с АГ I степени был минимальный (24,2 и 11,7% соответственно), значимых различий не зарегистрировано.

Наибольший процент больных (63,3%) составляли подгруппу с 1-й степенью ожирения. К подгруппе больных с 3-й степенью ожирения относились всего 12,2% женщин. Выявлено закономерное превышение индекса массы тела (ИМТ) у пациентов со 2- и 3-й степенью ожирения по сравнению с данными в 1-й подгруппе.

В целях изучения особенностей АГ на первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ среднесуточных показателей АД в исследуемых группах пациентов (табл. 2).

Согласно литературным данным, у пациентов с ожирением имеется ряд особенностей суточного профиля АД, которые обуславливают повышение сердечно-сосудистого риска [4]. Это подтверждается определенным нами статистически значимым превышением среднесуточного САД и ДАД у больных в 3-й группе в сравнении с группой женщин с АГ. При сравнительной характеристике других параметров СМАД между исследуемыми группами было выявлено статистически значимое превышение показателя вариабельности САД в ночное время (В САДн) в группе женщин с АГ и АГ с АО в сравнении с группой здоровых женщин (9,97 ± 4,04 и 10,36 ± 3,38 мм рт. ст. соответственно в сравнении с 7,16 ± 4,53 мм рт. ст.,  $p < 0,017$ ). По другим показателям – частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное

производное (ДП), индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) – значимых отличий зафиксировано не было.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика параметров СМАД в исследуемых группах пациентов

Table 2. Comparative characteristics of 24-hour blood pressure monitoring parameters in the studied groups of patients

Показатели, мм рт. ст. Parameters, mmHg	1-я группа Group 1 n = 42	2-я группа Group 2 n = 62	3-я группа Group 3 n = 60
САД24 SBP24	121,57 ± 16,95	133,8 ± 21,32	145,12 ± 17,96*#
ДАД24 DBP24	84,57 ± 22,43	86,26 ± 16,03	95,67 ± 13,99*#
САД (дн) SBP (d)	116,50 ± 6,22	124,39 ± 13,18	128,65 ± 12,59*
ДАД (дн) DBP (d)	71,16 ± 6,88	78,86 ± 9,7	82,36 ± 8,6#
САД (н) SBP (n)	105,33 ± 15,76	111,5 ± 23,02	115,97 ± 12,64*
ДАД (н) DBP (n)	66,33 ± 6,53	68,28 ± 13,43	70,91 ± 8,77

Примечание: \*  $p < 0,01$  – значимость различий с группой контроля, #  $p < 0,05$  – значимость различий между 2- и 3-й группами.

Note: \* $p < 0.01$  – significance of differences compared with control group; # $p < 0.05$  – significance of differences between groups 2 and 3.

Роль повышенного пульсового давления (ПД) при оценке риска заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время представляет большой научный интерес. Несколько крупных исследований, а также повторный анализ ранее собранных данных убедительно показали, что чем выше уровень ПД, тем выше уровень смертности в обеих группах пациентов (как с нормальным АД, так и с АГ) [1]. В нашем исследовании было выявлено, что ПД за сутки было значимо выше во 2- и 3-й группах в сравнении с группой контроля (47,70 ± 12,40 и 49,08 ± 9,14 мм рт. ст. в сравнении с 36,71 ± 8,22 мм рт. ст.,  $p < 0,017$ ). Значимых отличий по показателям ПД в дневное и ночное время зафиксировано не было.

Анализ данных СМАД с учетом степени АГ зарегистрировал статистически значимое превышение ДАД за сутки у женщин с АГ и АО в сравнении с женщинами без метаболических нарушений при 2-й степени АГ (89,70 ± 17,19 и 97,30 ± 13,97 мм рт. ст.,  $p = 0,038$ ), а также значимое превышение САД (113,30 ± 9,67 и 121,81 ± 13,72 мм рт. ст.,  $p = 0,02$ ) и В САД (9,70 ± 3,38 и 11,15 ± 2,99 мм рт. ст.,  $p = 0,046$ ) в ночное время при более высокой степени АГ в 3-й группе больных. Значимых различий по ПД выявлено не было.

Следующей задачей исследования стал сравнительный анализ показателей СМАД в группе АГ с АО в зависимости от степени ожирения. Согласно данным О.Н. Корнеевой (2007), V. Dzau et al. (2006), W. Duckworth et al. (2009), ожирение способствует прогрессированию АГ. Среди лиц с избыточной массой тела АГ наблюдается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. Это объясняется тем, что изменения, наблюдающиеся при ожирении, воздействуют на многие патогенетические механизмы формирования высоких цифр АД. Согласно

полученным данным, сохраняется четкая тенденция к равномерному повышению абсолютных значений параметров САД при повышении степени ожирения и гипертонии. При 3-й степени АГ и 2-й степени ожирения зарегистрировано значимое увеличение параметра САД24 (147,67 ± 22,77 и 153,08 ± 22,30 мм рт. ст.,  $p = 0,029$ ), САД в дневное время суток (126,66 ± 14,22 и 138,67 ± 13,14 мм рт. ст.,  $p = 0,017$ ), а также В ДАД24 (11,00 ± 2,37 и 11,36 ± 2,20 мм рт. ст.,  $p = 0,046$ ) по сравнению с подгруппой 2-й степени ожирения и 2-й степени АГ. При 1-й степени АО статистически значимые отличия в подгруппе со 2-й степенью АГ выявлены по параметру САД в ночное время в сравнении с данной подгруппой при 3-й степени АГ. При 2-й степени ожирения значимо выше показатели ДАД (дн), САД и ДАД в ночное время между 2- и 3-й степенью АГ. Взаимосвязь ожирения с гипертонией у больных данной категории отражают полученные нами многочисленные корреляции параметров СМАД и ИМТ (САДдн –  $r = 0,445$ ,  $p = 0,002$ ; В САД24 –  $r = 0,322$ ,  $p = 0,033$ ; В САДн –  $r = 0,310$ ,  $p = 0,041$ ; ИП САДдн –  $r = 0,476$ ,  $p = 0,001$ ; ИВ САД24 –  $r = 0,408$ ,  $p = 0,005$ ; ИВ САДдн –  $r = 0,471$ ,  $p = 0,001$ ), ОТ (В САД24 –  $r = 0,432$ ,  $p = 0,005$ ; В САДдн –  $r = 0,422$ ,  $p = 0,006$ ), ОБ (САДдн –  $r = 0,306$ ,  $p = 0,046$ ).

Таким образом, анализ проведенного исследования указывает на то, что больные АГ с АО представляют собой особую группу, в которой за счет нарушения показателей суточного профиля АД создаются благоприятные условия для развития высокого риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет считать АО важным фактором, усугубляющим течение АГ, и согласуется с мнением ряда авторов [1, 14, 17].

При АГ изменяется состояние стенки артериальных сосудов и, прежде всего, эластично-вязкие свойства. По мнению Я.А. Орловой и Ф.Т. Агеева (2006), жесткость артерий – интегральный фактор, определяющий сердечно-сосудистые риски. Поиск показателей оценки состояния жесткости артериальной системы является поиском критериев развития сердечно-сосудистых осложнений, определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений. Исследование REASON продемонстрировало, что чем выше жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны – СПВ), тем выше смертность [8]. В нашем исследовании мы проанализировали показатели сфигмометрии: PWV-R, PWV-L – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа.

Выявлено, что показатели СПВ больше нормативных значений (согласно ВОЗ, критерии СРПВ не превышают 10 м/с) во 2- и 3-й группах. При этом во 2-й группе женщин уровень PWV статистически значимо выше. При разделении пациентов между группами на подгруппы в зависимости от степени АГ было отмечено, что более высокие значения СПВ все же были зарегистрированы у женщин во 2-й группе (при 2-й степени АГ – 13,89 ± 2,43 и 12,66 ± 1,84 м/с соответственно,  $p = 0,043$ ; при 3-й степени АГ – 15,26 ± 2,53 и 13,55 ± 1,68 м/с соответственно,  $p = 0,038$ ).



**Таблица 3.** Сравнительная характеристика показателей эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с АГ, включенных в исследование**Table 3.** Comparative characteristics of the parameters of vascular wall elastic properties in patients with hypertension

Показатели Parameters	2-я группа Group 2 n = 62	3-я группа Group 3 n = 60
PWV-R, м/с	13,61 ± 3,33	13,07 ± 1,81*
PWV-R, m/s		
PWV-L, м/с	14,05 ± 3,01	13,08 ± 1,68*
PWV-L, m/s		

Примечание: PWV-L – скорость пульсовой волны (слева), PWV-R – скорость пульсовой волны (справа), \* $p < 0,05$  различия между 2- и 3-й группами.

Note: PWV-L and PWV-R – pulse wave velocity on the left and on the right, respectively, \* $p < 0.05$  – significance of differences between groups 2 and 3.

Встает закономерный вопрос о выявлении дополнительных факторов риска повышения PWV, независимых от степени АГ. Согласно характеристике анамнестических данных, пациенты 2-й группы отличаются от пациентов 3-й группы по длительности постменопаузы ( $p < 0,05$ ), что определило нашу следующую задачу.

Сама по себе менопауза является естественным переходом в нерепродуктивный период в жизни женщи-

ны. К наступлению менопаузы у большинства женщин накапливаются сопутствующие соматические заболевания, ухудшающие и психологическое, и физиологическое здоровье, и, соответственно, течение климактерического периода. Начальный период перименопаузы характеризуется преобладанием прогестеронового дефицита над эстрогенным. Дальнейшее снижение активности яичников в постменопаузе обуславливает снижение выработки эстрогенов, что подтверждается при лабораторном исследовании снижением уровня эстрадиола и повышением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Клинически эстрогенный дефицит проявляется в виде вегетососудистых, психоэмоциональных и обменно-эндокринных климактерических проявлений [18]. Характеристика гормонального статуса у женщин представлена в таблице 4.

По данным таблицы 4, выявлены статистически значимо более низкие уровни прогестерона во 2- и 3-й группах в сравнении с 1-й группой и минимальные значения тестостерона во 2-й группе пациенток. Минимальные значения эстрогена определены в 3-й группе пациенток, значимых различий с результатами 1- и 2-й групп не зарегистрировано. При сравнении показателей половых гормонов в зависимости от степени АГ различий не зафиксировано, однако отмечалась тенденция к снижению всех показателей при 3-й степени АГ у женщин 2- и 3-й групп.

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика гормонального статуса у женщин в исследуемых группах**Table 4.** Comparative characteristics of the hormonal status in women in the studied groups

Показатели Parameters	1-я группа Group 1 n = 42	2-я группа Group 2 n = 62	3-я группа Group 3 n = 60
Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/L	1,99 [0,90; 4,90]	0,64 [0,64; 0,82]***	0,64 [0,64; 0,84]***
Эстроген, нг/мл Estrogen, pg/mL	34,45 ± 21,89	27,08 ± 9,64	26,34 ± 11,87
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/L	1,09 ± 0,94	0,81 ± 0,42***	0,93 ± 0,48#
Коэффициент Т/Э T/E coefficient	0,027 [0,02; 0,04]	0,028 [0,02; 0,04]	0,034 [0,02; 0,05]

Примечание: коэффициент Т/Э – коэффициент тестостерон/эстроген, \*  $p < 0,001$  – значимость различий в сравнении с 1-й группой; #  $p < 0,05$  – значимость различий между 2- и 3-й группами.

Note: T/E coefficient – testosterone/ estrogen coefficient, \* $p < 0.001$  – significance of differences compared with control group; # $p < 0.05$  – significance of differences between groups 2 and 3.

При корреляционном анализе были выявлены множественные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи уровня половых гормонов с показателем СПВ и параметрами СМАД: прогестерон с величиной утреннего подъема (ВУП) ДАД ( $r = -0,350$ ;  $p = 0,045$ ); тестостерон с ДАД24 ( $r = 0,354$ ;  $p = 0,017$ ); В ДАД24 ( $r = 0,348$ ;  $p = 0,021$ ); В ДАДдн ( $r = 0,336$ ;  $p = 0,026$ ); скорость утреннего подъема (СУП) САД ( $r = -0,350$ ;  $p = 0,046$ ); коэффициент т/э с САД и ДАД24 ( $p = 0,021$  и  $p = 0,015$ ); В ДАД24 ( $r = 0,405$ ;  $p = 0,006$ ); В САД и В ДАДдн ( $p = 0,008$  и  $p = 0,011$ ); PWV с тестостероном ( $p = 0,023$ ). Еще в 1935 г. Allen et al. показали, что эстрогены расширяют кровеносные сосуды, улучшают кро-

вообращение, нормализуют функциональное состояние сердца, а в 1957 г. Rorovici et al. утверждали, что снижение уровня эстрогенов влечет за собой понижение содержания ацетилхолина, что, в свою очередь, ведет к коронарному и артериальному ишемическому синдрому. Современные данные убедительно доказывают наличие взаимосвязей уровня половых гормонов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а патогенетически ассоциированным звеном этой связи считают воспалительные реакции.

Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистой воспалительной реакции представлена в таблице 5.

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика параметров липидного профиля и воспалительных маркеров в исследуемых группах

**Table 5.** Comparative characteristics of lipid profile parameters and inflammatory markers in the studied groups

Показатели Parameters	1-я группа Group 1 <i>n</i> = 42	2-я группа Group 2 <i>n</i> = 62	3-я группа Group <i>n</i> = 60
ОХС, ммоль/л ТН, mmol/L	5,15 ± 1,01	5,58 ± 1,16	5,27 ± 1,25
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,59 ± 0,39	1,66 ± 0,48	1,43 ± 0,315*#
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,28 ± 0,91	1,25 ± 0,52	1,46 ± 0,60**#
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,86 ± 0,76	3,30 ± 1,12	3,28 ± 1,05
АРО-А, мг/дл АРО-А, mg/dL	186,81 ± 34,41	178,42 ± 28,57	156,73 ± 23,14***#
АРО-А/В	0,55 ± 0,14	0,60 ± 0,18	0,65 ± 0,19**
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	31,30 ± 27,93	37,42 ± 24,45	62,53 ± 41,32***#
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	1,65 ± 0,40	1,93 ± 0,74	2,25 ± 0,84***#
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/mL	10,39 ± 4,19	11,67 ± 4,84	11,88 ± 4,61
ФНО-α, пг/мл TNFα, pg/mL	4,47 ± 0,59	4,89 ± 1,33	4,82 ± 0,99
Вч-СРБ, мг/л HS-CRP, mg/L	1,05 [0,45;3,13]	2,67 [1,51;5,00]***	4,39 [2,15;7,76]***#
МПО, нг/мл MPO, ng/mL	7,69 [2,12;11,87]	10,07 [8,01;13,36]**	8,68 [4,50;13,64]
Эндотелин-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/mL	0,47 [0,13;1,13]	0,43 [0,12;1,10]	0,68 [0,14;1,34]
Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine, μmol/L	11,17 ± 2,69	12,76 ± 5,38	11,9 ± 4,44
Нитриты, мкмоль/л Nitrites, μmol/L	57,01 ± 31,05	74,3 ± 37,72**	66,41 ± 36,92

Примечание: ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АРО – аполипопротеины, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-8 – интерлейкин-8, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, МПО – миелопероксидаза, \*\**p* < 0,01; \*\*\**p* < 0,001 в сравнении с 1-й группой, # *p* < 0,05 в сравнении с 2- и 3-й группами.

Note: TH – total cholesterol, HDL – high-density lipoproteins, TG – triglycerides, LDL – low-density lipoproteins, APO – apolipoprotein, IL-6 – interleukin-6, IL-8 – interleukin-8, TNFα – tumor necrosis factor alpha, HS-CRP – high-sensitivity C-reactive protein, MPO – myeloperoxidase, \*\**p* < 0.01 and \*\*\**p* < 0.001 – significances of differences compared with group 1, #*p* < 0.05 – significance of differences groups 2 and 3.

По данным, представленным в таблице 5, зарегистрировано превышение референсных значений параметров ОХС и ЛПНП во 2-й и 3-й группах. В 3-й группе пациенток отмечено значимое снижение уровня АРО-А, максимально превышенный уровень лептина, ИЛ-6, вч-СРБ; повышение уровня ИЛ-8, ФНО-α. Уровень МПО, нитритов статистически значимо выше во 2-й группе женщин.

Произведенный анализ корреляционных связей параметров САМД и СПВ с исследуемыми параметрами липидного профиля и маркерами воспаления выявил наличие взаимосвязей во 2-й группе пациенток: PWV с эндотелином-1 (*p* = 0,037), степенью АГ (*r* = 0,508; *p* = 0,011); САДдн с нитритами (*r* = –0,474296; *p* = 0,048); В САД24 с ФНО (*r* = 0,474368; *p* = 0,012). В 3-й группе пациенток САД24 с лептином (*r* = –0,466; *p* = 0,003), нитритами (*r* = –0,495; *p* = 0,001); В САД в ночное вре-

мя с ИЛ-1 (*r* = 0,367; *p* = 0,018); В САД в дневное время с ИЛ-6 (*r* = 0,319; *p* = 0,042); В ДАД в дневное время с ФНО (*r* = 0,358; *p* = 0,025); САД в ночное время с ИЛ-6 (*r* = 0,323; *p* = 0,037), ИЛ-10 (*r* = –0,351; *p* = 0,025), вч-СРБ (*r* = 0,397; *p* = 0,008); ДАД24 с нитритами (*r* = –0,333; *p* = 0,044); ДАД и САД в дневное время с СРБ (*r* = 0,417; *p* = 0,007; *r* = 0,340, *p* = 0,03 соответственно); лептин с ИЛ-6 (*r* = 0,325; *p* = 0,033).

Методом логистической регрессии определены основные биохимические маркеры, влияющие на увеличение жесткости сосудистой стенки, это лептин (ОШ 1,021 (95% ДИ 1,004–1,039, *p* = 0,018)), вч-СРБ (ОШ 1,300 (95% ДИ 1,091–1,549, *p* = 0,003)), эндотелин-1 (ОШ 1,0242 (95% ДИ 1,042–1,794, *p* = 0,024)). Рассчитанные ОШ показывают увеличение шанса иметь PWV более 10 м/с при увеличении каждого выявленного маркера на их единицу из-

мерения при неизменных остальных маркерах, т. е. шанс возрастает на 2,1% при увеличении уровня лептина на 1 нг/мл, в 1,3 раза – при увеличении СРБ на 1 мг/л, на 2,4% – при увеличении эндотелина-1 на 1 фмоль/мл.

Полученные результаты совпадают с имеющимися литературными данными, свидетельствующими о том, что при АГ с ожирением увеличивается риск развития инсулинорезистентности и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Повышение уровня воспалительных маркеров, интерлейкинов, вч-СРБ и снижение уровня половых гормонов приводят к гиперлептинемии, что способствует снижению естественной эластичности стенок артерий и сосудов, развитию сахарного диабета, повышению риска образования тромбов [15, 18]. Повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ вызывает множество изменений на клеточном уровне, тем самым способствуя усугублению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию АГ [7, 17, 19].

## Литература

1. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;09:4–7. DOI: 10.26442/terarkh20189094–7.
2. Пантелеева Л.Р., Стародубцев А.К., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал*. 2015;15:866.
3. Дружиллов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4:111–117. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111–117.
4. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):693–698. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698.
5. Ковалева О.Н., Сорокин Д.И., Ащеулова Т.В. Влияние избыточной массы тела, ожирения и абдоминального типа распределения жировой ткани на формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Український кардіологічний журнал*. 2009;2:39–44.
6. Саковская А.В., Невзорова В.А., Коцюрбий Е.А., Костив Р.Е., Бродская Т.А., Репина Н.И. Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):309–320. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-309–320.
7. Курмангулов А.А., Исакова Д.Н., Дороднева Е.Ф. Оценка маркера системной воспалительной реакции у больных высокого кардиоваскулярного риска. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(4):27–30.
8. Капустник В.А., Костюк И.Ф., Шелест Б.А., Ковалева Ю.А. Изменение содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с ожирением в зависимости от длительности заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;8(80):40–44.
9. Rosano G.M.C., Vitale C. Window of opportunity for the vascular effect of estrogens: implications for HT. *Menopause Management*. 2009;18(4):27–29.

## References

1. Chazova I.E. Hypertension in the light of current recommendations. *Therapeutic Archive*. 2018;09:4–7 (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh20189094–7.

## Заключение

На основании проведенного исследования СМАД определены особенности АГ у женщин с ожирением в постменопаузе – систоло-диастолический вариант гипертензии с повышением уровня В САД в ночное время при 2-й степени гипертензии и нарастанием уровня ДАД в дневное время, САД и ДАД – в ночное время при ожирении 2-й степени. Систематизация полученных лабораторных данных позволила выделить биохимические маркеры, которые определяют состояние эластических свойств сосудистой стенки у данной категории пациенток. По данным проведенного метода логистической регрессии, ими стали лептин, вч-СРБ, эндотелин-1. Многогранность изучаемой проблемы вызывает необходимость продолжить поиск новых ассоциаций клинических проявлений и биохимических маркеров, позволяющих повлиять на уточнение патогенетических звеньев коморбидных составляющих процесса.

10. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. *Медицинский совет*. 2011;3–4:40–45.
11. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E., Clegg D.J., Chowen J.A., Finan B. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013;14(4):331–338. DOI: 10.1007/s11154-013-9263-7.
12. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Crowley M.A. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14(5):2545–2585. DOI: 10.1038/oby.2006.319.
13. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ключева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):57–64. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57–64.
14. Мазурина Н.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением в менопаузе. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2009;1:2–5.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
16. Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений препаратом «Экватор». *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015;6:79–87.
17. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898–918. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
18. Исламова А.О. Женские гормоны и гормональные сбои при климаксе. *Актуальная проблема, Актуально*. 2016;4. <https://ozdorovie.com.ua/zhenskie-gormonyi-i-gormonalnyie-sboi-pri-klimakse/?lang=ru#acceptLicense>.
19. Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С., Авшалумов А.С., Шилов А.М. Ожирение и артериальная гипертензия. *Лечащий врач*. 2008;2:35–45.

2. Panteleeva L.R., Starodubtsev A.K., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Modern approaches to the rational treatment of hypertension. *Russian Medical Journal*. 2015;15:866 (In Russ.).
3. Druzhilov M.A., Druzhilova O.Yu., Betelova Yu.E., Kuznetsova T.Yu. Obesity as a factor in cardiovascular risk: emphasis on the quality and

- functional activity of adipose tissue. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;4:111–117 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
4. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I., Fomina V.M. Arterial hypertension in combination with overweight and obesity. Possibilities of a combination of amlodipine and lisinopril. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):693–698 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698.
  5. Kovaleva O.N., Sorokin D.I., Ashcheulova T.V. The effect of overweight, obesity and abdominal fat distribution on the formation of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2009;2:39–44 (In Ukr.).
  6. Sakovskaya A.V., Nevzorova V.A., Kotsyurby E.A., Kostiv R.Ye., Brodskaya T.A., Repina N.I. The content of adipokines in the serum and the expression of receptors for type 1 adiponectin in the muscle tissue of arteries in patients with arterial hypertension of young and middle age. *Arterial Hypertension*. 2018;24 (3):309–320 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-309-320.
  7. Kurmangulov A.A., Isakova D.N., Dorodneva E.F. Evaluation of a marker of systemic inflammatory response in patients with high cardiovascular risk. *Medicinskaja Nauka i Obrazovanie Urala*. 2013;14(4):27–30 (In Russ.).
  8. Kapustnik V.A., Kostyuk I.F., Shelest B.A., Kovaleva Yu.A. Changes in the content of cytokines in patients with arterial hypertension and obesity, depending on the duration of the disease. *International Journal of Endocrinology*. 2016;8(80):40–44 (In Russ.).
  9. Rosano G.M.C., Vitale C. Window of opportunity for the vascular effect of estrogens: implications for HT. *Menopause Management*. 2009;18(4):27–29.
  10. Smetnik V.P., Smetnik A.A. Female sex hormones and cardiovascular system. *Medical Council*. 2011;3–4:40–45 (In Russ.).
  11. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E., Clegg D.J., Chown J.A., Finan B. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013;14(4):331–338. DOI: 10.1007/s11154-013-9263-7.
  12. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Crowley M.A. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14(5):254S–258S. DOI: 10.1038/oby.2006.319.
  13. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating endothelial cells and their precursors as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients undergoing ischemic stroke (review). *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):57–64 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64.
  14. Mazurina N.V. The risk of developing cardiovascular diseases in women with obesity in menopause. *Vestnik Reproductivnogo Zdorovya*. 2009;1:2–5.
  15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M. et al. The European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Hypertension (ESH). *J. Hypertens*. 2013;31:1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
  16. Liventseva M.M., Chernyak S.V., Nechesova T.A. Characteristics of the properties of the vascular wall in arterial hypertension and the correction of the violations revealed by the preparation Equator. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaja Praktika i Zdorov'e*. 2015;6:79–87 (In Russ.).
  17. Poirier P., Giles D.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X. et al. Anatomy of the cardiovascular disease of the body of the cataract, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113:898–918. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
  18. Islamova A.O. Female hormones and hormonal disruptions in menopause. *Actual Problem. Actual*. 2016;4. <https://ozdorovie.com.ua/zhenskie-gormony-i-gormonalnyie-sboi-pri-klimakse/?lang=ru#acceptLicense>.
  19. Sinitina E.N., Markovskiy V.B., Galanova A.S., Avshalumov A.S., Shilov A.M. Obesity and hypertension. *Lechaschii Vrach Journal*. 2008;2:35-45 (In Russ.).

#### Информация о вкладе авторов

Авдеева К.С. – концепция, анализ и интерпретация данных, написание текста, оформление, подготовка статьи к печати.

Петелина Т.И. – концепция, дизайн, оформление, редактирование, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Гапон Л.И. – окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Мусихина Н.А. – анализ и интерпретация данных, оформление раздела статьи.

Зуева Е.В. – проведение лабораторных биохимических исследований.

#### Information on author contributions

Avdeeva K.S. – concept, analysis, and interpretation of data, writing the text, design, and preparation of the article for publication.

Petelina T.I. – concept, design, editing, verification of critical intellectual content.

Gapon L.I. – final approval of the manuscript for publication.

Musikhina N.A. – analysis and interpretation of data and preparation of the section of the article.

Zueva E.V. – biochemical laboratory studies.

#### Сведения об авторах

**Авдеева Ксения Сергеевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2134-4107.  
E-mail: [avdeevaks@infarkta.net](mailto:avdeevaks@infarkta.net).

**Петелина Татьяна Ивановна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6251-4179.  
E-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net).

**Гапон Людмила Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр,

#### Information about the authors

**Ksenia S. Avdeeva**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2134-4107.  
E-mail: [avdeevaks@infarkta.net](mailto:avdeevaks@infarkta.net).

**Tatyana I. Petelina**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6251-4179.  
E-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net).

**Lydмила I. Gapon**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3620-0659.  
E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net).



Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3620-0659.


E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net).

**Мусихина Наталья Алексеевна**, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9607-7245.

E-mail: [musikhina@infarkta.net](mailto:musikhina@infarkta.net).

**Зуева Екатерина Владимировна**, лаборант исследователь отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8716-7019.

E-mail: [zueva@infarkta.net](mailto:zueva@infarkta.net).


 **Авдеева Ксения Сергеевна**, e-mail: [avdeevaks@infarkta.net](mailto:avdeevaks@infarkta.net).

**Natalia A. Musikhina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9607-7245.

E-mail: [musikhina@infarkta.net](mailto:musikhina@infarkta.net).

**Ekaterina V. Zueva**, Research Assistant, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8716-7019.

E-mail: [zueva@infarkta.net](mailto:zueva@infarkta.net).

 **Ksenia S. Avdeeva**, e-mail: [avdeevaks@infarkta.net](mailto:avdeevaks@infarkta.net).

Поступила 24.04.2019  
Received April 24, 2019

# Артериальная гипертония как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола

Е.А. Лопина, Н.П. Гришина, Р.А. Либис

Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация, Оренбург, ул. Советская, 6

## Аннотация

**Цель исследования:** изучить особенности изменения функционального состояния почек и сердечной мышцы у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы.** В обследование включены 88 пациентов с АГ. Хроническая болезнь почек (ХБП) устанавливалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), альбуминурии, уровня цистатина С в сыворотке крови и моче. Стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялась по классификации Стражеско – Василенко, функциональный класс (ФК) – по NYHA, ФК ХСН – пробой с 6-минутной ходьбой. Критерии включения пациентов: наличие эссенциальной АГ 1–3-й степени; возраст от 50 до 70 лет. Пациентам проводилась антропометрия, биохимическое исследование крови, тест с 6-минутной ходьбой и стандартная эхокардиография.

**Результаты.** АГ 1–2-й степени была зарегистрирована у 50 человек, в том числе у 33 женщин и 17 мужчин. АГ 3-й степени – у 38 пациентов, в том числе у 28 женщин и 10 мужчин. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от пола. Группы с АГ 1–2-й степени отличались по уровню артериального давления (АД). Данные эхокардиографии свидетельствовали о формировании сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СФВ). Группы различались по ФВ левого желудочка (ЛЖ), конечному систолическому и диастолическому размерам ЛЖ. Цистатин С в сыворотке крови был повышен в обеих группах. Группы различались по креатинину в сыворотке крови и моче, СКФ. У женщин отмечалось более значимое снижение СКФ, цистатина С, креатинина мочи. Корреляция прослеживалась между систолическим артериальным давлением (САД) и СКФ ( $r = 0,27; p < 0,05$ ), САД и толщиной задней стенки ЛЖ ( $r = 0,41; p < 0,05$ ). Обратная связь выявлена между ФВ ЛЖ и альбуминурией ( $r = -0,31; p < 0,05$ ). Цистатин С имел обратную связь с уровнем СКФ ( $r = -0,47; p < 0,05$ ), прямую связь с индексом массы миокарда ЛЖ ( $r = 0,24; p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** У пациентов выявлены ХБП и ХСН – СФВ ЛЖ на ранних стадиях. Большие изменения регистрировались в функции почек и сердца в группе женщин. Цистатин С является маркером снижения функции почек и альтернативным маркером ХСН. В исследовании у пациентов повышен уровень цистатина С в сыворотке крови, коррелирующий с функциональной активностью почек и сердца.

**Заключение.** При АГ на фоне ХБП отмечалось формирование гипертрофии ЛЖ и сердечной недостаточности с СФВ. У женщин выявлены более значимые изменения в функциях почек и сердца, чем у мужчин.

<b>Ключевые слова:</b>	артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардио-ренальный синдром.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	исследование выполнено за счет средств «Университетского научного гранта» Оренбургского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 150 от 12 октября 2016 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Лопина Е.А., Гришина Н.П., Либис Р.А. Артериальная гипертония как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):114–121. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121</a> .

# Arterial hypertension as a trigger for the development of cardiorenal failure in patients of different genders

Ekaterina A. Lopina, Natalya P. Grishina, Roman A. Libis

Orenburg State Medical University,  
6, Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To study the peculiarities of changes in the functional state of the kidneys and heart muscle in patients with arterial hypertension.

**Materials and Methods.** A total of 88 patients with arterial hypertension were included in the study. Chronic kidney disease was detected based on glomerular filtration rate, albuminuria, and cystatin levels in serum and urine. The stage of chronic heart failure was determined according to Strazhesko–Vasilenko classification with functional class according to NYHA; functional class of chronic heart failure was determined based on six-minute walking test. Patient inclusion criteria were the presence of essential hypertension of degree 1–3 and the age from 50 to 70 years. Patients underwent anthropometry, biochemical blood tests, six-minute walking test, and standard echocardiography.

**Results.** Arterial hypertension of degree 1–2 was diagnosed in 50 patients including 33 women and 17 men. Grade 3 arterial hypertension was found in 38 patients (28 women and 10 men). Patients were divided into two groups according to gender. The groups with arterial hypertension degree 1–2 differed in their blood pressure levels. Echocardiography data showed the formation of heart failure with preserved ejection fraction. The groups differed in the values of left ventricular ejection fraction and end-systolic and end-diastolic sizes of the left ventricle. The levels of cystatin C in serum were elevated in both groups. The serum and urine creatinine levels and glomerular filtration rates differed between groups. Women had more significant decreases in the values of glomerular filtration rate, cystatin C, and urine creatinine. Correlation relationships were found between systolic blood pressure and glomerular filtration rate ( $r = 0.27, p < 0.05$ ) and between systolic blood pressure and left ventricular back wall thickness ( $r = 0.41, p < 0.05$ ). Inverse relationship was found between left ventricular ejection fraction and albuminuria ( $r = -0.31, p < 0.05$ ). Cystatin C level had inverse relationship with glomerular filtration rate ( $r = -0.47, p < 0.05$ ) and direct relationship with left ventricular myocardial mass index ( $r = 0.24, p < 0.05$ ).

**Discussion.** Chronic kidney disease and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction were detected in patients at early stages. In the group of women, more pronounced changes in the renal and cardiac functions were found. Cystatin C is a marker of kidney function reduction and an alternative marker of chronic heart failure. The study showed that the level of cystatin C in blood serum of patients was increased, which correlated with the functional activities of the kidneys and the heart.

**Conclusion.** In case of arterial hypertension in the presence of chronic kidney disease, the development of the left ventricular hypertrophy and heart failure with preserved ejection fraction was found. Women had more significant changes in the renal and cardiac functions compared with those in men.

<b>Keywords:</b>	arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	the study was performed with support of "University science grant" of the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 150 from October 12, 2016).
<b>For citation:</b>	Lopina E.A., Grishina N.P., Libis R.A. Arterial hypertension as a trigger for the development of cardiorenal failure in patients of different genders. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):114–121. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121</a> .

## Введение

На территории Российской Федерации неуклонно растет численность населения, страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), причем большая часть

этих пациентов – это люди работоспособного возраста. Первостепенным этиологическим фактором данной медико-социальной проблемы на протяжении многих лет остается артериальная гипертензия (АГ). Несмотря на

современные достижения в клинической фармакологии, мировую стандартизацию медицинской помощи, количество пациентов, страдающих АГ, продолжает неуклонно расти. Системное повышение уровня артериального давления (АД) оказывает негативное влияние на большинство жизненно важных органов.

В первую очередь, в данный патологический процесс вовлекаются почки. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы запускает каскад реакций, приводящих к развитию фиброза нормальной почечной паренхимы, нарастанию эндотелиальной дисфункции и жесткости сосудистой стенки почечных артерий, влечет формирование хронической болезни почек (ХБП). Дальнейшее прогрессирование АГ в совокупности с почечной дисфункцией ведет за собой морфофункциональную перестройку сосудистого русла, активацию процессов пролиферации и гипертрофии кардиомиоцитов с запуском механизмов ремоделирования миокарда. Комбинация из АГ, ХБП и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) является триггером для развития почечно-сердечной недостаточности, вплоть до риска возникновения внезапной смерти.

Вероятность развития сердечной недостаточности на 64% выше в группе пациентов с признаками почечной дисфункции, чем у лиц с сохранной функцией почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциировано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий и госпитализаций [1].

Улучшение качества диагностических мероприятий позволяет на раннем этапе выявить снижение функциональной активности почек для предупреждения прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Наиболее распространенным и доступным диагностическим маркером развития почечной дисфункции остается альбуминурия, которая является чувствительным маркером повреждения гломерулярного аппарата почек и, как правило, связана с повышением внутриклубочкового давления, которое предшествует развитию нефросклероза [2]. Основным и главным недостатком данного маркера является то, что подчас его выявление происходит на более поздних этапах поражения почки, не показана четкая взаимосвязь между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ [3].

Это привело к необходимости поиска новых, более чувствительных и ранних критериев субклинического повреждения почек. На сегодняшний день наибольшую востребованность приобретает определение уровня цистатина С, повышение которого отражает ишемическую природу тубулоинтерстициального повреждения почек. Преимуществом данного маркера является его выявляемость до начала снижения фильтрационной способности почек.

Большинство современных работ посвящено изучению кардиоренальной взаимосвязи у пациентов со значимым снижением СКФ – это пациенты 3Б-5-й стадий ХБП. Малоизученным остается вопрос ранней диагности-

ки сердечной дисфункции на стадии сохраненной функции почек.

Цель исследования: изучить особенности изменения функционального состояния почек и сердечной мышцы у пациентов с АГ.

### Материал и методы

В обследование были включены 88 пациентов с длительным анамнезом АГ, у которых ранее не диагностировались заболевания мочевыделительной системы.

Диагноз АГ был правомочен для пациентов, у которых было зафиксировано стойкое повышение АД выше уровня в 140/90 мм рт. ст. при неоднократном измерении офисного АД или суточном мониторинге АД [4].

Постановка диагноза ХБП основывалась на расчете СКФ, выявлении маркеров почечной дисфункции – альбуминурии, повышении уровня цистатина С в сыворотке крови и моче, ультразвуковых признаках [1].

Диагноз ХСН устанавливался с учетом жалоб, анамнестических данных и результатов объективного обследования пациентов. Статистически значимыми клиническими признаками, подтверждающими наличие ХСН, считали быструю утомляемость, одышку и застойные явления в кругах кровообращения, что позволяло также определить стадию ХСН. Функциональный класс (ФК) ХСН определялся с учетом результатов проведения пробы с 6-минутной ходьбой. Состояние пациентов оценивали на основании классификации ХСН, предложенной Обществом специалистов по сердечной недостаточности, предполагающей объединение классификации Стражеско – Василенко, ФК по NYHA (New-York Heart Association) [5–7].

В исследование были включены пациенты по следующим критериям: наличие эссенциальной АГ 1–3-й степени; возраст от 50 до 70 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлось наличие: симптоматической артериальной гипертензии; сахарного диабета; тяжелой соматической патологии; перенесенных острых заболеваний или хирургического вмешательства менее чем за 1 мес. до исследования; исходный уровень креатинина сыворотки крови >250 мкмоль/л; повышение уровня АСТ или АЛТ  $\geq 2$  раза верхней границы нормы; наличие злокачественных новообразований.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем пациентам проводился контроль антропометрических показателей (рост, вес) с расчетом индекса массы тела (ИМТ), была выполнена стандартная эхокардиография на ультразвуковом аппарате SonoScape 8000 согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм), величины конечных диастолического и систолического размеров ЛЖ (КДР и КСР, мм). Мас-



су миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела ( $\text{мл}/\text{м}^2$ ). Критериями ГЛЖ считали два из трех признаков – МЖП и/или ЗСЛЖ  $\geq 11$  мм, ИММЛЖ  $\geq 124$  г/ $\text{м}^2$  – у мужчин и  $110$  г/ $\text{м}^2$  – у женщин. Геометрическую модель ЛЖ (тип ремоделирования) оценивали, исходя из значений ОТС и ИММЛЖ (A. Ganau et al., 1992):

- при ИММЛЖ  $\leq N$  и ОТС ЛЖ  $< 0,45$  – нормальная модель ЛЖ (НМ ЛЖ);
- при ИММЛЖ  $\geq N$  и ОТС ЛЖ  $< 0,45$  – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ ЛЖ);
- при ИММЛЖ  $\geq N$  и ОТС ЛЖ  $\geq 0,45$  – концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ ЛЖ);
- при ИММЛЖ  $\leq N$  и ОТС ЛЖ  $\geq 0,45$  – концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ).

Для выявления нарушения функции почек проводилось определение уровня креатинина и цистатина С в сыворотке крови и моче, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI и MDRD, определение уровня альбумина в моче.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., 2010). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и отно-

сительных частот –  $n$  (%), количественные, нормально распределенные признаки – в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), количественные признаки, имеющие распределение, отличное от нормального, – в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля ( $Me [LQ; UQ]$ ). Вид распределения определялся с помощью графической визуализации и критерия Шапиро – Уилка. Для статистической проверки гипотез использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, критерий Манна – Уитни при отсутствии нормального распределения признаков. С целью статистического изучения взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ по Спирмену. Статистическая значимость присваивалась при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты, принимающие участие в исследовании, длительно страдали АГ – более 5 лет. АГ 1–2-й степени была диагностирована у 50 человек, в том числе у 33 женщин и 17 мужчин, АГ 3-й степени – у 38 пациентов, в том числе у 28 женщин и 10 мужчин.

Сводная характеристика антропометрических данных пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика наблюдаемых пациентов,  $M \pm SD$

**Table 1.** General characteristics of the observed patients,  $M \pm SD$

Показатели Parameters	1-я группа (женщины) Group 1 (women)	2-я группа (мужчины) Group 1 (men)	<i>p</i>
Возраст Age, years	62,9 $\pm$ 6,3	62,3 $\pm$ 6,1	0,85
Рост (см), Height (cm)	161,1 $\pm$ 5,9	176,5 $\pm$ 7,8	0,04
Вес (кг) Weight (kg)	82,9 $\pm$ 18,1	86,2 $\pm$ 13,1	0,75
ИМТ (кг/ $\text{м}^2$ ) BMI (kg/ $\text{м}^2$ )	31,4 $\pm$ 6,0	27,3 $\pm$ 3,3	0,01
САД (мм рт. ст.) SBP (mm Hg)	162,7 $\pm$ 9,6	164,9 $\pm$ 7,4	0,76
ДАД (мм рт. ст.) DBP (mm Hg)	94,3 $\pm$ 5,6	88,9 $\pm$ 7,8	0,63

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure.

Согласно рассчитанным данным, пациенты были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,85$ ), уровню АД, но статистически значимо отличались друг от друга по росту и ИМТ. Средний уровень ИМТ в группе женщин превышает верхний предел допустимой нормы.

Все пациенты были распределены по стадиям и функциональным классам ХСН с учетом степени АГ. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Опираясь на данные таблицы 2, стоит отметить, что женщины, страдающие АГ 1–2-й степени, статистически значимо отличались от мужчин этой же группы по уровню АД. Структурно-функциональные показатели миокар-

да определялись при проведении эхокардиографического обследования. Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от пола. Полученные результаты отражены в таблице 3. Как видно из полученных данных, представленных в таблице 3, для большинства структурных и функциональных показателей миокарда имелись гендерные различия. Так, в группе мужчин КДР превышал верхнюю границу нормы.

В обеих группах была выявлена гипертрофия МЖП. Сочетание увеличенного ИММЛЖ с ОТС ЛЖ менее 0,45 свидетельствует об эксцентрической гипертрофии ЛЖ. ФВ ЛЖ была в пределах нормы у пациентов обеих групп.

**Таблица 2.** Распределение пациентов по стадиям и функциональным классам ХСН  
**Table 2.** Distribution of patients by stages and functional classes of chronic heart failure

Стадия и ФК ХСН Stage and functional class of chronic heart failure	Женщины Women	Мужчины Men	<i>p</i>
АГ 1–2-й степени Arterial hypertension of degree 1–2			
	154,6 ± 9,9	146,8 ± 8,9	0,003
ХСН стадия Stage of chronic heart failure			
0	11	2	
I	11	3	
II A	11	12	
Функциональный класс ХСН Functional class of chronic heart failure			
I	13	5	
II	20	12	
АГ 3-й степени Arterial hypertension of degree 3			
	189,7 ± 10,14	183 ± 6,7	0,45
ХСН, стадия Stage of chronic heart failure			
0	4	2	
I	9	2	
II A	15	6	
Функциональный класс ХСН Functional class of chronic heart failure			
I	14	3	
II	14	7	

**Таблица 3.** Распределение структурно-функциональных показателей миокарда в зависимости от пола, *Me [LQ; UQ]*  
**Table 3.** Distribution of structural-functional parameters of myocardium according to gender, *Me [LQ; UQ]*

Показатели Parameters	1-я группа (женщины) Group 1 (women)	2-я группа (мужчины) Group 1 (men)	<i>p</i>
Конечный диастолический размер (мм) End-diastolic diameter (mm)	49,0 [46,0; 54,0]	56,5 [49,5; 66,0]	0,01
Конечный систолический размер (мм) End-systolic diameter (mm)	32,0 [29,0; 34,0]	39,0 [30,0; 53,0]	0,008
Фракция выброса (%) Ejection fraction (%)	65,5 [61,5; 70,5]	60,5 [40,0; 68,0]	0,01
Толщина межжелудочковой перегородки (мм) Interventricular septum thickness (mm)	12,0 [10,0; 13,0]	12,0 [10,0; 13,0]	0,66
Толщина задней стенки левого желудочка (мм) Thickness of left ventricular posterior wall (mm)	10,5 [10,0; 12,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,65
Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м <sup>2</sup> ) Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	119,0 [85,0; 137,0]	129,0 [95,0; 176,0]	0,03
Относительная толщина стенок ЛЖ Left ventricular relative wall thickness	0,44 [0,39; 0,48]	0,43 [0,33; 0,45]	0,7

Полученные данные говорят о формировании сердечной недостаточности с СФВ у наблюдаемых пациентов.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия между группами по размеру ФВ ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ.

Для оценки функционального состояния почек изучали уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови и моче рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI и MDRD, а также оценивали уровень альбумина в моче (табл. 4).

Анализ биохимических показателей функциональной активности почек показывает, что уровень цистатина С в сыворотке крови повышен в обеих группах, и несмотря на то, что уровни альбуминурии и креатинина в крови остаются в пределах нормы, у наблюдаемых нами пациентов будет диагностирована ХБП на основании сочетания сниженной СКФ и присутствия в сыворотке крови раннего маркера почечного повреждения – цистатина С.

**Таблица 4.** Показатели функциональной активности почек, Me [LQ; UQ]**Table 4.** Indicators of functional activity of the kidneys, Me [LQ; UQ]

Показатели Parameters	1-я группа (женщины) Group 1 (women)	2-я группа (мужчины) Group 1 (men)	<i>p</i>
Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л) Serum creatinine level (μmol/L)	89,0 [78,0; 99,0]	102,0 [94,0; 111,0]	0,0004
Уровень креатинина в моче (мкмоль/л) Urine creatinine level (μmol/L)	5800,0 [4900,0; 8000,0]	7475,0 [5450,0; 11400,0]	0,03
Уровень цистатина С в сыворотке крови (мг/л) Serum cystatin C levels (mg/L)	1,3 [0,9; 1,7]	1,1 [0,85; 1,31]	0,13
Уровень цистатина С в моче (мг/л) Urine cystatin C level (mg/L)	0,02 [0,01; 0,032]	0,024 [0,01; 0,03]	0,79
СКФ* (CKD-EPI**) (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> ), GFR* (CKD-EPI**) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	60,0 [52,0; 69,0]	67,0 [59,0; 76,0]	0,02
СКФ* (MDRD***) (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> ) GFR* (MDRD***) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	59,5 [53,0; 69,5]	68,0 [61,0; 75,0]	0,0046
Уровень альбумина в моче (мг/л) Urine albumin level (mg/L)	6,0 [4,0; 10,0]	5,5 [3,0; 13,0]	0,62

Примечание: \* – скорость клубочковой фильтрации; \*\* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; \*\*\* – Modification of Diet in Renal Disease.

Note: GFR – glomerular filtration rate, CKD – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease.

При проведении многофакторного дисперсионного анализа выявлены различия между группами по уровню креатинина в сыворотке крови и моче, уровням СКФ. Опираясь на средний уровень показателей СКФ, цистатина С, креатинина мочи, следует считать, что в группе женщин наблюдается более значимое снижение функции почек, характерное для 3А стадии ХБП, в то время как у мужчин еще сохраняется 2-я стадия ХБП.

Для более детального изучения взаимосвязи между гемодинамическими показателями сердечно-сосудистой системы и функцией почек проводился корреляционный анализ. Статистически значимая корреляционная связь прослеживается между СКФ и уровнем САД, с одной стороны, ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ) и ТЗСЛЖ, с другой стороны, ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме этого, обратная корреляционная связь выявлена между ФВ ЛЖ и уровнем альбумина в моче ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Уровень цистатина С имеет обратную корреляционную связь средней силы с уровнем СКФ ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ), прямую связь с ИММЛЖ ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Мировое лидерство АГ среди прочих сердечно-сосудистых заболеваний не оставляет никаких сомнений. Именно она является основополагающим фактором в формировании ХПН и ХСН.

В нашем исследовании приняли участие пациенты, страдающие АГ, которая способствовала развитию кардиоренальной недостаточности. Исследование включало пациентов обоих полов, однако стоит отметить, что количество женщин превалировало над численностью

мужчин. Высокая распространенность ХСН среди женщин, страдающих АГ, подтверждена результатами многоцентрового исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое обследование больных хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) [8].

Длительное отсутствие адекватного контроля за уровнем АД приводит к развитию почечной дисфункции с формированием кардиоренального континуума, что усугубляет течение основного заболевания, ухудшает качество жизни и прогноз пациента.

Проведенные нами лабораторные и инструментальные методы исследования позволили диагностировать у пациентов ХБП и ХСН – СФВ ЛЖ на ранних стадиях развития болезней. При детальном изучении были обнаружены более значимые структурно-функциональные изменения в функциях почек и сердца в группе женщин в сравнении с группой мужчин. В многочисленных клинических исследованиях приводятся данные о том, что ХСН – СФВ чаще встречается у пожилых людей и женщин [9] в результате гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ.

Тесное взаимоотношение сердца и почек привело к формированию понятия кардиоренального синдрома, которое отражает взаимное влияние этих органов друг на друга. Сегодня ведется активный поиск маркера, который позволил бы на раннем этапе заподозрить развитие кардиоренальной недостаточности.

Цистатин С является не только маркером снижения функции почек, но и альтернативным маркером развития ХСН, независимым от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок. Увеличение уровня цистатина С отражает не только снижение функции почек, но и демонстрирует ухудшение функционального состояния

сердечной мышцы [10, 11] на фоне АГ. По данным метаанализа проспективных исследований, проведенных М. Lee, J.L. Saver [12], повышение концентрации цистатина С в крови прочно ассоциировано с высоким риском возникновения и прогрессирования ССЗ [13]. В других работах показано, что повышение уровня цистатина, наряду с кардиоваскулярными заболеваниями, увеличивает риск развития ХБП при различных клинических сценариях, причем особая ценность цистатина С обусловлена выявлением высокого риска сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина [14]. Это нашло отражение и в нашем исследовании, у наших пациентов был выявлен повышенный уровень цистатина С в сыворотке крови, который коррелировал не только с показателями функции почек, но и с функциональной активностью миокарда.

## Литература

1. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7–37.
2. Takase H., Sugiura T., Ohte N., Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e511. DOI: 10.1097/MD.0000000000000511.
3. Singer E., Markó L., Paragas N., Barasch J., Dragun D., Müller D.N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2013;207(4):663–672. DOI: 10.1111/apha.12054.
4. Кобалава Ж.Д., Конради О.А., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/ Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131–142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2003;4(6):97–276.
6. Дискуссия. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(3):145.
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО –

## References

1. National guidelines: cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37 (In Russ.).
2. Takase H., Sugiura T., Ohte N., Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e511. DOI: 10.1097/MD.0000000000000511.
3. Singer E., Markó L., Paragas N., Barasch J., Dragun D., Müller D.N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2013;207(4):663–672. DOI: 10.1111/apha.12054.
4. Kobalava Zh., Konradi O.A., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/ European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131–142 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
5. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Arutyunov G.P. et al. National guidelines

## Заключение

У пациентов, страдающих АГ, зарегистрировано повышение уровня цистатина С, что в сочетании со снижением СКФ свидетельствует о развитии ХБП.

АГ в сочетании с ХБП способствует ухудшению состояния миокарда ЛЖ, приводя к формированию сердечной недостаточности с СФВ.

В группе пациентов с АГ и ХБП выявлены гендерные различия показателей функционального состояния миокарда, в частности ФВ ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ. При этом у женщин с АГ отмечаются более значимые структурно-функциональные изменения почек и сердца.

Уровень цистатина С имеет корреляционную связь со СКФ и ИММЛЖ, что обуславливает его высокую прогностическую значимость для ранней диагностики кардиоренальной недостаточности.

- PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–58. DOI: 10.18087/cardio.2475.
8. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2006;1:447.
  9. Bhuiyan T., Maurer M.S. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2011;5(5):440–449. DOI: 10.1007/s12170-011-0184-2.
  10. Owan T.E., Redfield M.M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;47(5):320–332.
  11. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;10:65–72.
  12. Lee M., Saver J.L., Huang W.H., Chow J., Chang K.H., Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010;3(6):675–683. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696.
  13. Umemura T., Kawamura T., Mashita S., Kameyama T., Sobue G. Higher levels of cystatin C are associated with carotid artery steno-occlusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2016;6(1):1–11. DOI: 10.1159/000443338.
  14. Вельков В.В. Цистатин С: индикатор скорости клубочковой фильтрации и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий. *Лабораторная медицина*. 2011;11:57–64.

- for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart Failure*. 2003;4(6):276–297 (In Russ.).
6. Discussion. *Heart Heart Failure*. 2006;7(3):145 (In Russ.).
  7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(6S):8–58. DOI: 10.18087/cardio.2475.
  8. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) – ЕРРОНА-НСН. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2006;1(35):4–7 (In Russ.).
  9. Bhuiyan T., Maurer M.S. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2011;5(5):440–449. DOI: 10.1007/s12170-011-0184-2.
  10. Owan T.E., Redfield M.M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;47(5):320–332.
  11. Taglieri N., Koenig W., Kaski C. Cystatin C and cardiovascular risk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012;10:65–72 (In Russ.).



12. Lee M., Saver J.L., Huang W.H., Chow J., Chang K.H., Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010;3(6):675–683. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696.
13. Umemura T., Kawamura T., Mashita S., Kameyama T., Sobue G. Higher levels of cystatin C are associated with carotid artery steno-occlusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2016;6(1):1–11. DOI: 10.1159/0004433814.
14. Vel'kov V.V. Cystatin C: an indicator of glomerular filtration rate and severity marker of cardiovascular events. *Laboratornaya meditsina*. 2011;11:57–64 (In Russ.).

### Информация о вкладе авторов

Лопина Е.А. – сбор и анализ материала и литературных данных, подготовка текста статьи.

Гришина Н.П. – сбор и анализ материала и литературных данных, подготовка текста статьи.

Либис Р.А. – разработка концепции, дизайн, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

### Information on author contributions

Lopina E.A. – collection and analysis of material and literature data and preparation of the text of the article.

Grishina N.P. – collection and analysis of material and literature data and preparation of the text of the article.

Libis R.A. – concept development, design of the study, and final approval of the manuscript for publication.

### Сведения об авторах

**Лопина Екатерина Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского, Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3211-7812.

E-mail: [ekaterina\\_lopina@mail.ru](mailto:ekaterina_lopina@mail.ru).

**Гришина Наталья Павловна**, соискатель кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского, Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3211-7812.

E-mail: [ngrishina1@yandex.ru](mailto:ngrishina1@yandex.ru).

**Либис Роман Аронович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского, Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0130-990X.

E-mail: [rlibis@gmail.com](mailto:rlibis@gmail.com).

 **Гришина Наталья Павловна**, e-mail: [ngrishina1@yandex.ru](mailto:ngrishina1@yandex.ru).

### Information about the authors

**Ekaterina A. Lopina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University. ORCID 0000-0001-7474-7922.


E-mail: [ekaterina\\_lopina@mail.ru](mailto:ekaterina_lopina@mail.ru).

**Natalya P. Grishina**, Applicant, Department of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University. ORCID 0000-0003-3211-7812.

E-mail: [ngrishina1@yandex.ru](mailto:ngrishina1@yandex.ru).

**Roman A. Libis**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University. ORCID 0000-0003-0130-990X.

E-mail: [rlibis@gmail.com](mailto:rlibis@gmail.com).

 **Natalya P. Grishina**, e-mail: [ngrishina1@yandex.ru](mailto:ngrishina1@yandex.ru).

Поступила 04.06.2019  
Received June 04, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128>  
УДК 616.12-008.331.1:616.72-002.77]-085.22-02:612.824



# Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита

И.И. Богомолова<sup>1</sup>, Н.В. Реброва<sup>1, 2</sup>, О.Л. Саркисова<sup>1</sup>, Т.М. Рипп<sup>2</sup>, В.Ф. Мордовин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634034, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

**Цель:** изучить влияние 24-недельной монотерапии индапамидом и бисопрололом на цереброваскулярную реактивность (ЦВР) у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** В рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах обследованы 66 пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с РА в возрасте  $59,0 \pm 7,5$  лет. Пациентам 1-й группы ( $n = 33$ ) назначали монотерапию индапамидом в дозе 2,5 мг/сутки, пациентам 2-й группы ( $n = 33$ ) – бисопролол в индивидуально подобранной дозе (средняя доза –  $6,0 \pm 2,6$  мг/сутки). До и через 24 недели терапии проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий (СМА) для оценки ЦВР в условиях гипероксической и гиперкапнической проб.

**Результаты.** Через 24 недели монотерапии индапамидом регистрировали улучшение ЦВР в условиях гиперкапнической пробы с увеличением пиковой скорости кровотока в СМА с  $53,7 [34,8; 67,8]$  до  $55,8 [37,6; 69,0]$  см/с ( $p = 0,017$ ) по сравнению с исходными показателями. Монотерапия бисопрололом приводила к статистически значимому снижению показателей ЦВР в условиях гиперкапнической пробы: тестовой скорости изменения линейной скорости кровотока в СМА с  $0,10 [0,05; 0,19]$  до  $0,08 [-0,01; 0,17]$  см/с<sup>2</sup> ( $p = 0,032$ ) и индекса восстановления линейной скорости кровотока в СМА с  $1,11 [0,95; 1,27]$  до  $0,84 [0,78; 1,08]$  усл. ед. ( $p = 0,006$ ).

**Заключение.** Монотерапия индапамидом в течение 24 недель улучшает показатели ЦВР, а монотерапия бисопрололом вызывает замедление скорости адаптивных реакций церебрального кровотока в гиперкапнической пробе у пациентов с сочетанием АГ и РА.

<b>Ключевые слова:</b>	ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, бисопролол, индапамид, цереброваскулярная реактивность.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Богомолова И.И., Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):122–128. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128</a> .

✉ Богомолова Ирина Ивановна, e-mail: doc\_bii@mail.ru.

# Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis

Irina I. Bogomolova<sup>1</sup>, Natalia V. Rebrova<sup>1, 2</sup>, Olga L. Sarkisova<sup>1</sup>, Tatiana M. Ripp<sup>2</sup>, Viktor F. Mordovin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University,  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To investigate the effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity (CVR) in patients with combined hypertension (HT) and rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and Methods.** A total of 66 patients with HT grade 1-2 and RA (average age of  $59.0 \pm 7.5$  years) were included in an open-controlled randomized study in parallel groups. Group 1 included 33 patients treated with indapamide 2.5 mg/day. Group 2 included 33 patients treated with bisoprolol  $6.0 \pm 2.6$  mg/day. We performed 24-h blood pressure monitoring and transcranial Doppler ultrasound of the middle cerebral arteries (MCA) with assessment of CVR during hyperoxia and hypercapnia tests before and after 24 weeks of treatment.

**Results.** Indapamide treatment improved CVR parameters during hypercapnia test. The MCA peak systolic velocity increased significantly from 53.7 [34.8; 67.8] to 55.8 [37.6; 69.0] cm/s ( $p = 0.017$ ). Bisoprolol treatment worsened CVR parameters during hypercapnia test. The speed modification of MCA blood flow velocity decreased significantly from 0.10 [0.05; 0.19] to 0.08 [-0.01; 0.17] cm/s<sup>2</sup> ( $p = 0.032$ ). The index of recovery of MCA blood flow velocity decreased significantly from 1.11 [0.95; 1.27] to 0.84 [0.78; 1.08] ( $p = 0.006$ ).

**Conclusion.** Indapamide treatment improved CVR parameters, but bisoprolol treatment worsened CVR parameters during hypercapnia test in patients with combined HT and RA.

**Keywords:** arterial hypertension, rheumatoid arthritis, cerebrovascular reactivity, bisoprolol, indapamide.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Bogomolova I.I., Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Ripp T.M., Mordovin V.F. Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):122–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128>.

## Введение

Несмотря на огромное внимание к проблеме, смертность от сосудистых катастроф по-прежнему занимает лидирующую позицию в мире. В настоящее время активно изучается вклад коморбидных состояний в развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии. В связи с этим приобретает актуальность выявление и коррекция не только традиционных, но и нетрадиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что артериальная гипертензия (АГ) и ревматоидный артрит (РА) являются независимыми факторами риска развития мозговых инсультов [1]. У пациентов с РА в возрасте до 50 лет доказано увеличение риска ишемического инсульта в 1,64 (95% ДИ, 1,23–2,05) раза и геморрагического инсульта в 1,68 (95% ДИ, 1,11–2,53) раз по сравнению с общей популяцией [2]. Большинство пациентов с сочетанием АГ

и РА имеют нарушение реактивности сосудов головного мозга [3], которое может быть предиктором развития острых церебральных ишемий [4]. Своевременная ранняя диагностика нарушений регуляции мозгового кровотока и возможность их коррекции являются одними из главных задач в профилактике мозгового инсульта.

Весомый вклад в реализацию АГ у пациентов с РА вносит гиперактивация симпатоадреналовой системы [5], что обуславливает целесообразность применения у данных пациентов препаратов из группы бета-адреноблокаторов (БАБ). Высокая антигипертензивная эффективность селективных БАБ, в том числе бисопролола, и положительное влияние на прогноз пациентов с АГ доказаны результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований VIMS, NEBIS, GENRES. Индапамид – диуретик с высоким профилем эффективности

и безопасности, широко применяемый в антигипертензивной терапии, в клинических исследованиях неоднократно демонстрировал органопротективные свойства. На фоне приема данного препарата на протяжении 2 лет наблюдалось снижение частоты инсультов примерно на 30% [6]. В настоящий момент отсутствуют сведения о влиянии БАБ и диуретиков на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Цель исследования: изучить влияние 24-недельной монотерапии индапамидом и биспрололом на цереброваскулярная реактивность (ЦВР) у пациентов с сочетанием АГ и РА.

### Материал и методы

В рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования 24-недельной монотерапии индапамидом и биспрололом в параллельных группах обследованы 66 пациентов (4 мужчины, 62 женщины) в возрасте  $59 \pm 7,5$  лет. Диагноз АГ и стратификация риска пациентов установлены на основе рекомендаций по лечению АГ ESH/ESC (2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги ACR/EULAR (2008, 2010). Офисное артериальное давление (АД) составило  $149,9 \pm 10,3 / 85,6 \pm 6,6$  мм рт. ст., среднесуточное АД –  $141,5 \pm 10,8 / 81,7 \pm 8,9$  мм рт. ст. Продолжительность АГ –  $8,0 \pm 5,1$  лет, РА –  $9,7 \pm 6,2$  лет.

Дислипидемия выявлена у 80,3%, ожирение – у 43,9%, нарушение толерантности к глюкозе – у 25,8% пациентов, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% диагностирован у 53% больных. Преобладали пациенты с серопозитивным РА 1–2-й степени активности и III–IV рентгенологическими стадиями. Все пациенты в качестве базисной терапии принимали метотрексат в дозе 15 [10; 15] мг/неделю, в качестве симптоматической терапии использовались селективные ингибиторы ЦОГ-2. Весь период наблюдения активность РА и противоревматическая терапия оставались неизменными.

После 14-дневного периода вымывания с помощью таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: 33 пациентам 1-й группы была назначена монотерапия индапамидом 2,5 мг/сутки (Индап, PRO.MED. CS Praha. a.s.), 33 пациентам 2-й группы – монотерапия биспрололом (Нипертен, KRKA) в индивидуально подобранных дозах. Средняя доза биспролола составила  $6,0 \pm 2,6$  мг/сутки. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 1). Полностью завершили протокол исследования 30 пациентов 1-й группы и 29 пациентов 2-й группы. Терапия была отменена вследствие развития побочного действия индапамида у 1 пациента и биспролола – у 2 пациентов. В связи с недостаточным антигипертензивным эффектом 2 пациента, получавшие индапамид, были переведены на комбинированную терапию и исключены из исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]

Table 1. Clinical characteristics of patients included in study, Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Количество больных, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	33 (100)	33 (100)	
Возраст, годы Age, years	58 [53; 67]	60 [55; 65]	0,635
Продолжительность АГ, лет Hypertension duration, years	8 [5; 13]	5 [4; 9]	0,031
Пол женщины/мужчины, <i>n</i> (%) Gender, women / men	31 (93,9) 2 (6,1)	31 (93,9) 2 (6,1)	1,000
АГ 1-й степени, <i>n</i> (%) Grade 1 hypertension, <i>n</i> (%)	29 (87,9)	28 (84,8)	0,720
АГ 2-й степени, <i>n</i> (%) Grade 2 hypertension, <i>n</i> (%)	4 (12,1)	5 (15,2)	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,3 [4,7; 5,9]	5,4 [4,7; 6,1]	0,626
Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	25 (75,8)	28 (84,8)	0,353
Атеросклероз сонных артерий со стенозом не более 30%, <i>n</i> (%) Carotid artery atherosclerosis with stenosis of 30% or less, <i>n</i> (%)	18 (54,5)	17 (51,5)	0,805
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,7 [25,9; 32,0]	29,5 [26,0; 34,7]	0,489
Ожирение, <i>n</i> (%) Obesity, <i>n</i> (%)	15 (45,5)	14 (42,4)	0,804
Нарушение толерантности к глюкозе, <i>n</i> (%) Abnormal glucose tolerance, <i>n</i> (%)	8 (24,2)	9 (27,3)	0,778
Продолжительность РА, лет Duration of rheumatoid arthritis, years	8 [5; 12]	8 [5; 13]	0,580
Серопозитивность по РФ, <i>n</i> (%) Seropositive rheumatoid arthritis, <i>n</i> (%)	25 (75,8)	26 (78,8)	0,769



Окончание табл. 1  
 End of table 1

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Серопозитивность по АЦЦП, n (%) Seropositive ACCP, n (%)	18 (54,5)	26 (78,8)	0,057
Индекс активности РА DAS 28, усл. ед. Rheumatoid arthritis activity index DAS 28, C.U.	2,7 [2,0; 3,8]	2,9 [2,2; 4,1]	0,404
Высокая активность РА, n (%) High activity of rheumatoid arthritis, n (%)	0 (0,0)	1 (3,0)	0,661
Средняя активность РА, n (%) Moderate activity of rheumatoid arthritis, n (%)	11 (33,3)	11 (33,3)	
Низкая активность РА, n (%) Low activity of rheumatoid arthritis, n (%)	13 (39,4)	10 (30,3)	
Ремиссия РА, n (%) Rheumatoid arthritis remission, n (%)	9 (27,3)	11 (33,3)	0,218
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%) Rheumatoid arthritis X-ray stage I-II, n (%)	18 (54,5)	13 (39,4)	
Рентгенологическая стадия РА III, n (%) Rheumatoid arthritis X-ray stage III, n (%)	15 (45,5)	20 (60,6)	
Внесуставные проявления, n (%) Extraarticular symptoms, n (%)	2 (6,1)	2 (6,1)	1,000
Доза метотрексата, мг/неделю Methotrexate dose, mg/week	15,0 [10,0; 15,0]	15,0 [10,0; 15,0]	0,650
Количество больных, получавших преднизалон, n (%) Number of patients receiving prednisolone, n (%)	6 (18,8)	10 (30,3)	0,251

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор.

Note: BMI – body mass index, ACCP – antibodies to cyclic citrulline peptide, RF – rheumatoid factor.

Исходно и через 24 недели антигипертензивной терапии всем пациентам проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД, оценку состояния ЦВР. Суточное мониторирование АД осуществляли с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили в течение 24 ч с интервалами 15 мин во время бодрствования, 30 мин – в период покоя. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) определяли среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИВГ) и площади (ИПГ) гипертензии, вариабельность и суточный индекс АД.

ЦВР оценивали с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) в условиях гипероксической и гиперкапнической нагрузочных проб. В покое в течение 2 мин ингаляции кислорода и 3 мин восстановительного периода измеряли линейные скорости кровотока (ЛСК): пиковую систолическую ( $V_{ps}$ ), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМАХ) в СМА. Затем по этой же схеме проводили гиперкапническую пробу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа ( $CO_2$ ) с воздухом. Рассчитывали показатели ЦВР: коэффициент изменения скорости кровотока относительный – КИСотн. (отражает силу ответа) и тестовую скорость изменения линейной скорости кровотока – ТСИ ЛСК (отражает скорость ответной реакции на стимул) и индекс восстановления линейной скорости кровотока (ИВ ЛСК).

$$\text{КИСотн.} = ((V_2 - V_0) / V_0) * 100\%;$$

$$\text{ТСИ ЛСК} = (V_2 - V_0) / T; \text{ ИВ ЛСК} = V_0 / V_4,$$

где  $V_0$  – исходная ЛСК (см/с),  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции газов (см/с),  $V_4$  – ЛСК через 4 мин от начала исследования (см/с),  $T$  – время пробы (120 с) [7].

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ SPSS Statistics (IBM, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае несоответствия распределения данных нормальному закону результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей:  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Для сравнения двух зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона, более двух зависимых выборок – критерий Фридмана с последующим сравнением двух выборок с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферони. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни. Качественные признаки сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки взаимосвязи признаков применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом зарегистрировано статистически значимое и сопоставимое в обеих группах снижение уровня офисного АД: со 152,0 [143,0; 156,0]/85,0 [80,8; 90,0] до 126,0

[122,0; 132,5] / 76,0 [70,0; 78,5] мм рт. ст. ( $p < 0,000$ ) в 1-й группе и со 148,0 [142,5; 156,0] / 86,0 [82,0; 90,0] до 124,0 [119,0; 128,0] / 76,0 [70,0; 81,0] мм рт. ст. ( $p < 0,000$ ) во 2-й группе. Целевой уровень АД достигли 93,2 и 86,2% пациентов соответственно.

По результатам суточного мониторинга АД в 1-й и 2-й группах через 24 недели терапии выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД ( $p < 0,01$ ) за все реферируемые периоды. Среднесуточное АД в группе индапамида до лечения составило 136,5 [132,0; 150,3] / 80,0 [75,8; 86,0] мм рт. ст., через 24 недели терапии достигло 127,0 [118,8; 132,0] / 73,0 [70,8; 77,0] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Среднесуточное АД в группе терапии бисопрололом снизилось со 143,5 [133,3; 147,5] / 84,0 [77,8;

88,8] до 122,0 [113,5; 131,5] / 69,0 [66,0; 77,0] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

По результатам гипероксической пробы через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом не установлено статистически значимых изменений ЛСК в СМА (рис. 1). Оба препарата не оказывали значимого влияния на показатели ЦВР. До лечения адекватную ответную реакцию на гипероксию регистрировали только у 30% пациентов 1-й группы и 36% пациентов 2-й группы, недостаточную ответную реакцию – у 35 и 39%, парадоксальную – у 35 и 25% пациентов соответственно. На фоне лечения в обеих группах не отмечено статистически значимого изменения количества пациентов с разными ответными реакциями показателей ЦВР в условиях гипероксического теста.

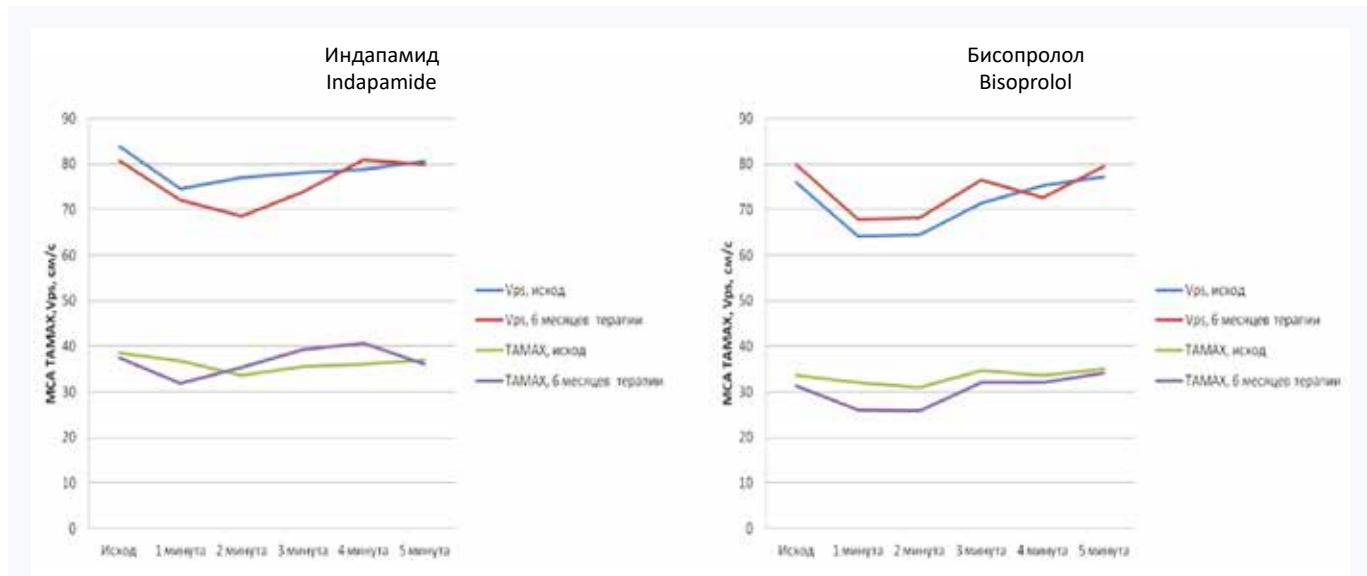


Рис. 1. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы до и через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом

Fig. 1. Dynamics of MCA blood flow velocities during hyperoxia test before and after 24 weeks of indapamide and bisoprolol monotherapy

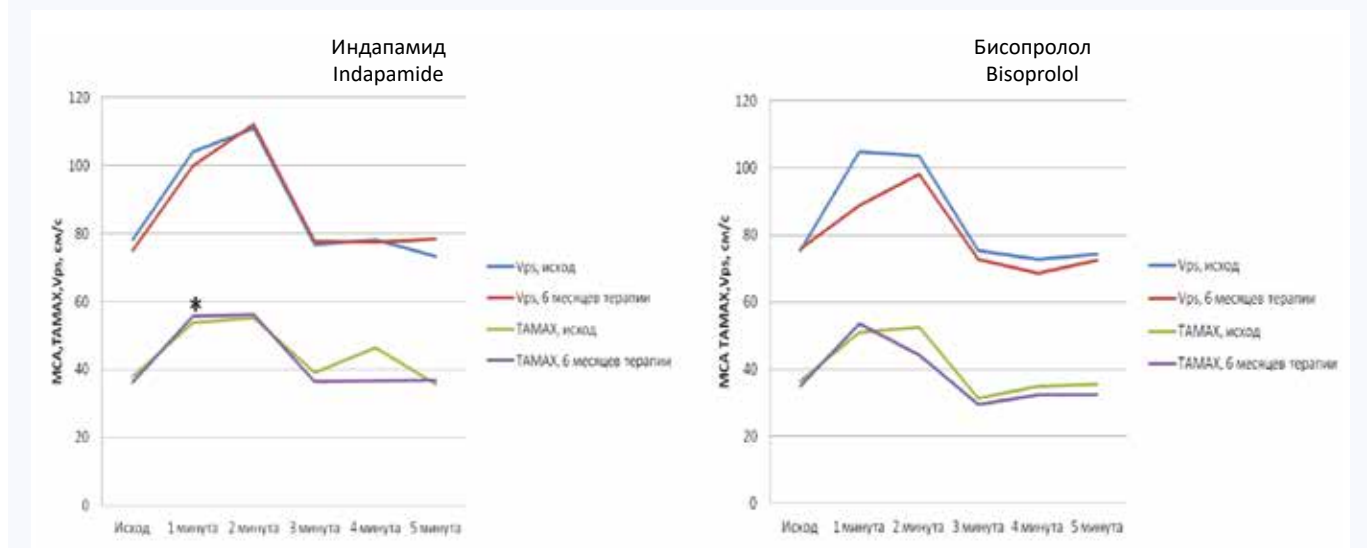


Рис. 2. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы до и через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом

Fig. 2. Dynamics of MCA blood flow velocities during hypercapnia test before and after 24 weeks of indapamide and bisoprolol monotherapy

По результатам гиперкапнической пробы через 24 недели монотерапии индапамидом по сравнению с периодом до лечения регистрировали статистически значимое увеличение ТАМАХ в СМА на 1-й мин ингаляции CO<sub>2</sub> с 53,7 [34,8; 67,8] до 55,8 [37,6; 69,0] см/с ( $p = 0,017$ ; рис. 2). На фоне терапии индапамидом наблюдали 2-кратное увеличение количества пациентов с адекватным изменением кровотока в СМА на гиперкапнию с 15 до 32% ( $p = 0,327$ ), а количество пациентов с усиленной положительной реакцией уменьшилось с 15 до 0% ( $p = 0,212$ ). Монотерапия бисопрололом приводила к статистически значимому снижению ТСИ ЛСК с 0,10 [0,05; 0,19] до 0,08 [-0,01; 0,17] см/с<sup>2</sup> ( $p = 0,032$ ) и ИВ с 1,11 [0,95; 1,27] до 0,84 [0,78; 1,08] усл. ед. ( $p = 0,006$ ) в условиях гиперкапнической пробы. Через 24 недели приема бисопролола мы наблюдали увеличение доли пациентов с замедленной реакцией ЛСК в фазе восстановления с 33 до 71% ( $p = 0,09$ ), количество пациентов с нормальной реакцией уменьшилось с 67 до 29%; ( $p = 0,128$ ).

### Обсуждение

РА относят к заболеваниям, ассоциированным с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярный риск при РА особенно увеличивается при наличии серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также длительности заболевания более 10 лет [1, 2]. Наличие АГ, несомненно, усугубляет прогноз пациентов с РА и требует тщательного мониторинга и коррекции как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов, связанных с активностью и иммунологией РА. В ранее проведенном исследовании у пациентов с сочетанием АГ и РА мы регистрировали высокую частоту нарушения ЦВР с нарушением фаз вазодилатации и вазоконстрикции в ответ на метаболические стимулы [3]. При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и РА наибольший интерес представляют препараты, способные улучшать состояние реактивности сосудов головного мозга. На сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о влиянии БАБ и диуретиков на ЦВР у пациентов с АГ в сочетании с РА. По результатам

нашего исследования, 24-недельная терапия индапамидом приводила к статистически значимому улучшению показателей ЦВР в гиперкапнической пробе у данной категории пациентов, в частности, увеличивала скорость развития ответной реакции мозгового кровотока на стимул. Положительное влияние индапамида на ЦВР было также установлено исследованиями других авторов у пациентов с АГ [8]. Обращает на себя внимание возможность коррекции исходно нарушенной ЦВР на фоне монотерапии индапамидом с 2-кратным увеличением количества пациентов с адекватным изменением кровотока в СМА на гиперкапнию с 15 до 32% ( $p = 0,327$ ). Увеличение доли пациентов с нормальной ЦВР в условиях гиперкапнии на фоне терапии индапамидом не достигло статистически значимого уровня, по-видимому, в связи с недостаточным количеством наблюдений и требует дальнейшего изучения.

По результатам нашего исследования, бисопролол, напротив, ухудшал адаптивные возможности мозгового кровотока в условиях гиперкапнии у пациентов с сочетанием АГ и РА, вызывая статистически значимое замедление скорости ответной реакции мозгового кровотока (ТСИ ЛСК) и скорости восстановления кровотока в фазу восстановительного периода (ИВ). Это сопровождалось увеличением количества пациентов с замедленной реакцией ЛСК в фазе восстановления с 33 до 71% ( $p = 0,09$ ). По данным литературы, влияние БАБ на реактивность сосудов головного мозга неоднозначно. Одни исследователи демонстрировали положительное влияние терапии БАБ с вазодилатирующими свойствами небивалола у пациентов с АГ на ЦВР, в других работах назначение кардиоселективного БАБ метопролола не оказывало влияния на показатели ЦВР [9].

### Выводы

Монотерапия индапамидом улучшала показатели ЦВР в гиперкапнической пробе у пациентов с сочетанием АГ и РА. Монотерапия бисопрололом, напротив, замедляла скорость адаптивных реакций церебрального кровотока в гиперкапнической пробе.

### Литература

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K., et al. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(2):325–331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
2. Wiseman S.J., Ralston S.H., Wardlaw J.M. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012052.
3. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертонией и без нее. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):24–30.
4. Liu M., Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Medical Science Monitor.* 2014;20:2082–2087. DOI: 10.12659/MSM.892377.
5. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology.* 2005;44:1473–1482. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012.
6. Liu L., Wang Z., Gong L., Zhang Y., Thijs L., Staessen J., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res.* 2009;32(11):1032–1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139.
7. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Печкарский С.Е., и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2016;31(1):12–17.
8. Моргунов М.Н., Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю. Функция эндотелия и нарушение регуляции мозгового кровотока у больных артериальной гипертонией и возможности их коррекции тиазидоподобным диуретиком индапамидом ретард 1,5 мг. *Системные гипертензии.* 2006;2:9–13.
9. Соколов О.Ю., Харахашян А.В. Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции. *Биомедицина.* 2006;2:89–104.

## References

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K., et al. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(2):325–331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
2. Wiseman S.J., Ralston S.H., Wardlaw J.M. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012052.
3. Rebrova N.V., Anisimova E.A., Sarkisova O.L. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Therapeutic Archive.* 2015;87(4):24–30 (In Russ.).
4. Liu M., Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Medical Science Monitor.* 2014;20:2082–2087. DOI: 10.12659/MSM.892377.
5. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology.* 2005;44:1473–1482. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012.
6. Liu L., Wang Z., Gong L., Zhang Y., Thijs L., Staessen J., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res.* 2009;32(11):1032–1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139.
7. Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., Rebrova N.V., Semke G.V., Pekarsky S.E., et al. Complete assessment of the parameters of cerebrovascular reactivity. *The Siberian Medical Journal.* 2016;31(1):12–17 (In Russ.).
8. Morgunov M.N., Kastanjan A.A., Nelasov N.U. Endothelial function and disorder regulation of cerebral blood flow in patients with hypertension and the possibility of their correction with thiazide-like diuretic indapamide retard 1.5 mg. *Systemic Hypertension.* 2006;2:9–13 (In Russ.).
9. Sokolov O.U., Charachashuan A.V. Evaluation of the effect of antihypertensive agents on the parameters of cerebral blood flow autoregulation as the basis for the optimal choice of the drug from the perspective of neuroprotection. *Biomedicina.* 2006;2:89–104 (In Russ.).

## Информация о вкладе авторов

Богомолова И.И. – получение, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи.

Реброва Н.В. – концепция, дизайн исследования, участие в интерпретации результатов, утверждение окончательной версии статьи.

Саркисова О.Л. – получение, статистическая обработка и анализ данных.

Рипп Т.М. – концепция, дизайн исследования, развитие методологии, участие в интерпретации результатов.

Мордовин В.Ф. – концепция, дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, участие в интерпретации результатов.

## Information on author contributions

Bogomolova I.I. – obtaining, statistical processing, and analysis of data and writing the manuscript.

Rebrova N.V. – concept and design of the study, participation in the interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript for publication.

Sarkisova O.L. – obtaining, statistical processing, and analysis of data.

Ripp T.M. – concept and design of the study, creation of methodology, participation in the interpretation of the results.

Mordovin V.F. – concept and design of the study, verification of critical intellectual content, participation in the interpretation of the results.

## Сведения об авторах

**Богомолова Ирина Ивановна**, врач-терапевт, заведующий медицинским центром «Профессор», Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0405-229X.

E-mail: [doc\\_bii@mail.ru](mailto:doc_bii@mail.ru).

**Реброва Наталья Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3294-6568.

E-mail: [rebrova2009@mail.ru](mailto:rebrova2009@mail.ru).

**Саркисова Ольга Леонидовна**, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9375-1000.

E-mail: [SarkisovaOlga@yandex.ru](mailto:SarkisovaOlga@yandex.ru).

**Рипп Татьяна Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru), [rripp@mail.ru](mailto:rripp@mail.ru).

**Мордовин Виктор Федорович**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

## Information about the authors

**Irina I. Bogomolova**, M.D., Head of the Ambulatory Department of the Clinics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0405-229X.

E-mail: [doc\\_bii@mail.ru](mailto:doc_bii@mail.ru).

**Natalia V. Rebrova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University; Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3294-6568.

E-mail: [rebrova2009@mail.ru](mailto:rebrova2009@mail.ru).

**Olga L. Sarkisova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9375-1000.


E-mail: [SarkisovaOlga@yandex.ru](mailto:SarkisovaOlga@yandex.ru).

**Tatiana M. Ripp**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: [ripp@cardio-tomsk.ru](mailto:ripp@cardio-tomsk.ru), [rripp@mail.ru](mailto:rripp@mail.ru).

**Viktor F. Mordovin**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

 **Irina I. Bogomolova**, e-mail: [doc\\_bii@mail.ru](mailto:doc_bii@mail.ru).

 **Богомолова Ирина Ивановна**, e-mail: [doc\\_bii@mail.ru](mailto:doc_bii@mail.ru).

Поступила 20.05.2019  
Received May 20, 2019



# Динамика эхокардиографических показателей после циркулярной процедуры циркулярной радиочастотной денервации ствола и устьев легочных артерий (PADN) у пациентов с пороками митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией

Н.А. Трофимов<sup>1, 2, 4, 5</sup>, А.П. Медведев<sup>2</sup>, В.Е. Бабокин<sup>3</sup>, А.Г. Драгунов<sup>1</sup>,  
В.А. Кичигин<sup>1</sup>, А.В. Никольский<sup>2</sup>, С.С. Жамлиханова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики, 428020, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А

<sup>2</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Российская Федерация, Нижегородская область, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>4</sup> Институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Чувашской Республики, 428018, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27

<sup>5</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 428020, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33

## Аннотация

**Цель исследования:** проанализировать влияние хирургического лечения высокой легочной гипертензии у пациентов с пороками митрального клапана и фибрилляцией предсердий на эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели.

**Материал и методы.** В ходе исследовательской работы был проведен анализ хирургического лечения 202 пациентов с митральным пороком, осложненным легочной гипертензией более 40 мм рт. ст. и фибрилляцией предсердий (ФП). Оперативное вмешательство у этих больных заключалось в хирургической коррекции митральной дисфункции – протезировании клапана искусственным протезом либо клапансохраняющем вмешательстве (первая группа больных,  $n = 62$ ). У пациентов второй группы ( $n = 89$ ) дополнительно выполнена процедура Maze IV в связи с сопутствующей фибрилляцией предсердий при помощи биполярного радиочастотного аблятора AtriCure. Пациентам третьей группы ( $n = 51$ ) проведено комплексное хирургическое вмешательство, заключающееся в ликвидации порока митрального клапана, хирургической коррекции фибрилляции предсердий в виде процедуры Maze IV и выполнении циркулярной радиочастотной денервации ствола и устьев легочных артерий (Pulmonary Artery Denervation – PADN).

**Выводы.** Циркулярная процедура PADN является эффективной и безопасной, позволяет значительно снизить уровень легочной гипертензии в послеоперационном периоде ( $p\chi^2 = 0,018$  в сравнении с группой без PADN) и способствует обратному ремоделированию полостей сердца. Комплексная хирургическая коррекция пациентов с митральной дисфункцией, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией позволяет значительно уменьшить явления сердечной недостаточности ( $p\chi^2 = 0,023$  в сравнении с группой без PADN). Необходим дальнейший анализ эффективности радиочастотной денервации легочных артерий с исследованием большего количества больных, анализом отдаленных результатов, а также определение возможностей данной методики у пациентов с неклапанными формами легочной гипертензии.

✉ Трофимов Николай Александрович, e-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

<b>Ключевые слова:</b>	вторичная легочная гипертензия, абляция легочного ствола, денервация ганглионарных сплетений, митральный порок, фибрилляция предсердий.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах исследования.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по этике Приволжского исследовательского медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 04.07.2019).
<b>Для цитирования:</b>	Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Драгунов, В.А. Кичигин А.Г., Никольский А.В., Жамлиханова С.С. Динамика эхокардиографических показателей после циркулярной процедуры циркулярной радиочастотной денервации ствола и устьев легочных артерий (PADN) у пациентов с пороками митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):129–143. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-129-143">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-129-143</a> .

## Dynamics of echocardiography parameters after circular PADN procedure in patients with mitral valve defects, atrial fibrillation, and high pulmonary hypertension

Nikolai A. Trofimov<sup>1,2,4,5</sup>, Alexander P. Medvedev<sup>2</sup>, Vadim E. Babokin<sup>3</sup>,  
Andrey G. Dragunov<sup>1</sup>, Vadim A. Kichigin<sup>1</sup>, Alexander V. Nikol'sky<sup>2</sup>,  
Svetlana S. Zhamlikhanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Cardiology Dispensary,  
29A, F. Gladkov str., the Chuvash Republic, Cheboksary, 428020, Russian Federation

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University,  
10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University,  
3, Lenin str., Republic of Bashkortostan, Ufa, 3450008, Russian Federation

<sup>4</sup> The Postgraduate Doctors' Training Institute,  
27, Mikhail Sespel str., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russian Federation

<sup>5</sup> Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics,  
33A, F. Gladkov str., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** To analyze the dynamics of echocardiographic parameters after surgical treatment of severe pulmonary hypertension in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation.

**Material and Methods.** Data of surgical treatment in 202 patients with mitral valve disease complicated by severe pulmonary hypertension with blood pressure more than 40 mm Hg and atrial fibrillation were analyzed. Surgical intervention in these patients consisted in surgical correction of mitral dysfunction with artificial prosthetic valve or valve-preserving intervention (group 1,  $n = 62$ ). In patients of group 2 ( $n = 89$ ), correction of mitral valve defect was also performed as well as the Maze IV procedure for concomitant atrial fibrillation using bipolar radiofrequency ablator AtriCure. Patients of group 3 ( $n = 51$ ) underwent integrated surgery, which consisted in the elimination of mitral valve defect, surgical correction of atrial fibrillation by Maze IV procedure, as well as circular radiofrequency denervation of the trunk and mouth of the pulmonary arteries (pulmonary artery denervation (PADN)).

**Conclusions.** The circular PADN procedure was effective and safe, significantly reduced the level of pulmonary hypertension in the postoperative period ( $p = 0.018$ ), and promoted reverse remodeling of the heart cavities. Integrated surgical correction in patients with mitral dysfunction, atrial fibrillation, and severe pulmonary hypertension may significantly reduce the

phenomenon of heart failure ( $p = 0.023$ ). Further analysis of the effectiveness of radiofrequency denervation of pulmonary arteries with the study of a larger number of patients, analysis of long-term results, as well as determining the possibility of this technique in patients with non-valvular forms of pulmonary hypertension are required.

<b>Keywords:</b>	secondary pulmonary hypertension, pulmonary trunk ablation, ganglion plexus denervation, mitral valve disease, atrial fibrillation.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Privolzhsky Research Medical University (protocol No. 13 from 04.07.2019).
<b>For citation:</b>	Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Dragunov A.G., Kichigin V.A., Nikol'sky A.V., Zhamlikhanova S.S. Dynamics of echocardiography parameters after circular PADN procedure in patients with mitral valve defects, atrial fibrillation, and high pulmonary hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):129–143. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-129-143">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-129-143</a> .

### Актуальность

Рост сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия непосредственно связан с увеличением продолжительности жизни в популяции. По данным проведенного исследования Euro Heart Survey on VHD, патология аортального клапана среди приобретенных пороков сердца составляет 44,3%; дисфункция митрального клапана – 34,3%, из них случаев стеноза – 9,5%; недостаточности клапана – 24,8%. Изолированный порок трикуспидального клапана встречается в 1,2%, в то время как сочетанное поражение нескольких клапанов сердца наблюдается в 20,2% [1].

В России ведущим этиологическим фактором клапанных пороков сердца до сих пор является ревматизм, хотя последнее время возрастает количество дегенеративных поражений клапанного аппарата, которое в 2014 г. достигло 46,6% [2, 3].

Распространенность митрального порока в популяции составляет 8% и сопряжено с развитием различных осложнений, требующих индивидуального подхода у каждого пациента [4]. Основными механизмами естественного течения дисфункции митрального клапана является дилатация полостей сердца, увеличение вторичной легочной гипертензии, изменение электрофизиологических свойств стенки предсердий с формированием фибрилляции предсердий, появление коморбидной патологии и др. [5, 6].

Фибрилляция предсердий выявляется у 30–84% пациентов с диагностированным клапанным поражением сердца, она снижает эффективность хирургической коррекции и качества жизни больных, а также способствует прогрессированию сердечной недостаточности, увеличивает риски осложнений тромбоэмболического характера и летальность. Данная аритмия в популяции достигает 2% и за последние десятилетия значительно увеличилась [10, 11].

Митральный порок способствует нарастанию легочной гипертензии, перегрузке правых отделов сердца с формированием недостаточности трикуспидального клапана и, в конечном итоге, снижению качества жизни

пациентов, неблагоприятному исходу заболевания и повышенной летальности [12].

В настоящее время под легочной гипертензией принято понимать группу заболеваний, характеризующихся увеличением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с последующим формированием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной летальностью больных [13]. Различают первичную легочную гипертензию, обусловленную мутацией 2q33 хромосомы, ответственной за рост и пролиферацию клеток эндотелия, и вторичную, ассоциированную с врожденными пороками сердца, коллагенозами, тромбоэмболией легочных артерий, гипертензией левого предсердия, гипоксемией, обструктивными заболеваниями легких [14]. Патогенезом легочной гипертензии является нарушение соотношения метаболитов простациклина и тромбоксана с увеличением активности тромбоксана, снижением синтеза оксида азота, увеличение продукции эндотелиальными клетками вазоконстриктора эндотелина, тромбоза *in situ*, гипертрофия гладкомышечных клеток с вторичной вазоконстрикцией, а также пролиферативная реакция интимы и адвентиции сосудов [15, 16]. Классификация легочной гипертензии включает четыре группы: тромбоэмболическая; артериальная гипертензия; хроническая гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца и идиопатическая [17]. Повышенное давление в малом круге кровообращения у пациентов с поражением клапанного аппарата сердца уменьшает эффективность оперативного вмешательства, снижает темп послеоперационного ремоделирования камер сердца, а также увеличивает риск рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции предсердий по схеме Maze IV [18]. Целесообразность коррекции легочной гипертензии продемонстрирована в работе S. Briongos Figuero и соавт., где показано, что дооперационная высокая степень легочной гипертензии тесно коррелирует с сохранением легочной гипертензии даже после оперативного лечения порока митрального клапана (отношение шансов 1,761;  $p = 0,03$ ) [19].

Расположение симпатических нервных сплетений в адвентиции ствола и устьях легочных артерий, ответственных за спазм легочных артериол и увеличение легочной гипертензии, впервые было освещено в работах J. Osorio в 1962 г. [20]. В дальнейшем эти данные были подтверждены в публикациях B.G. Baylen et al. [21] и C.E. Juratsch et al. [22].

Консервативное лечение высокой легочной гипертензии в настоящее время не позволяет добиться стойкого снижения давления в малом круге кровообращения и сопряжено с приемом дорогостоящих лекарственных средств [23].

Первые хирургические вмешательства при высокой легочной гипертензии впервые были предложены S.L. Chen в 2013 г. в виде процедуры эндоваскулярной катетерной абляции ствола и устьев легочных артерий, которая, по мнению авторов, позволила существенно снизить давление в легочной артерии [24].

В последние годы представлено несколько работ по хирургической коррекции легочной гипертензии у пациентов с митральной дисфункцией в условиях искусственного кровообращения одномоментно с оперативным лечением митрального порока. Группа авторов под руководством А.В. Богачева-Прокофьева предложила методику радиочастотной абляции передней стенки ствола и устьев легочных артерий с применением монополярного электрода [25]. Также в настоящее время используется способ циркулярной радиочастотной денервации легочных артерий с применением биполярного деструктора [26]. Несмотря на существующие методы коррекции легочной гипертензии, проблема хирургического лечения высокой вторичной легочной гипертензии является наиболее актуальной, так как нет общепринятого алгоритма лечения данной патологии, необходимо дальнейшее исследование проблемы с поиском оптимальной методики хирургического лечения этой категории больных.

Цель исследования: проанализировать влияние хирургического лечения высокой легочной гипертензии у пациентов с пороками митрального клапана и фибрилляцией предсердий на эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели.

### Материал и методы

В ходе исследовательской работы был проведен анализ хирургического лечения 202 пациентов с митральным пороком, осложненным высокой легочной гипертензией (средний градиент давления легочной артерии (СДЛА) более 40 мм рт. ст.) и фибрилляцией предсердий. Оперативное вмешательство у этих больных заключалось в хирургической коррекции митрального порока – протезировании клапана искусственным протезом либо клапаносохраняющем вмешательстве – первая группа больных ( $n = 62$ ). У пациентов второй группы ( $n = 89$ ) также выполнялась коррекция порока митрального клапана, была проведена процедура Maze IV в связи с сопутствующей фибрилляцией предсердий при помощи биполярного радиочастотного аблятора AtriCure. Пациентам

третьей группы ( $n = 51$ ) выполнено комплексное хирургическое вмешательство, заключающееся в ликвидации порока митрального клапана, хирургической коррекции фибрилляции предсердий в виде процедуры Maze IV, а также проведена циркулярная радиочастотная денервация ствола и устьев легочных артерий (Pulmonary Artery Denervation – PADN).

Порок митрального клапана, осложненный фибрилляцией предсердий и высокой вторичной легочной гипертензией, явился критерием включения пациентов в группы исследования. Тромбоэмболию легочных артерий в анамнезе и гемодинамически значимое поражение коронарных артерий считали критериями исключения. Всех пациентов третьей группы до операции информировали о предстоящей дополнительной процедуре PADN, были подписаны соответствующие информированные добровольные согласия в соответствии с принципами клинической практики Good Clinical Practice (GCP), а также согласно Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), для ранговых данных – как медиана и верхний и нижний квартили –  $Me (Q_1-Q_3)$ . Статистическая значимость различий для количественных данных при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения и для ранговых данных – по критерию Манна – Уитни ( $p_{m-u}$ ). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро – Уилка. Для качественных данных (относительных величин) оценка различий проводилась по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Если количество наблюдений хотя бы в одном из полей таблицы 2 на 2 было менее 5, вели расчет точным критерием Фишера. При необходимости сравнить одновременно три группы использовали критерий Крускала – Уоллиса (для количественных и ранговых данных) и критерий хи-квадрат (для качественных данных). Вероятность ошибки ( $p$ ) считали приемлемой при  $p < 0,05$ .

При последовательном многократном применении статистических критериев Стьюдента, хи-квадрат, Манна – Уитни (поочередное сравнение групп между собой) вероятность обнаружить различия там, где их нет, возрастает в  $n$  раз. Поэтому при трехкратном последовательном сравнении групп использовали поправку Бонферони, приемлемый уровень значимости рассчитывали как  $p = 0,05/n$ , где  $n = 3$ , т.е. 0,0167.

Статистическую значимость динамических различий рассчитывали для количественных данных по критерию Вилкоксона, для качественных данных – по критерию МакНемара с поправкой Йетса. При проведении статистического анализа руководствовались рекомендациями Stanton A. Glantz [27].

Пациенты всех исследуемых групп были сопоставимы по основным клинико-инструментальным показателям (табл. 1).



**Таблица 1.** Исходная клинико-инструментальная характеристика исследуемых пациентов ( $n = 202$ )

**Table 1.** Initial clinical and instrumental characteristics of the studied patients ( $n = 202$ )

Показатели Parameters	Первая группа ( $n = 62$ ) Group 1	Вторая группа ( $n = 89$ ) Group 2	Третья группа ( $n = 51$ ) Group 3	Статистическая значимость различий между группами, $p$				
				Significance of intergroup differences, $p$				
				1–2	1–3	2–3		
Пол (муж./жен.) Gender (male/female)	19/43	28/61	23/28		0,916	0,116	0,108	
Возраст, лет Age, years	56,3 ± 8,04	55,8 ± 8,3	59,4 ± 5,2		0,74	0,017 <sup>#</sup>	0,005 <sup>#</sup>	
Нозология (%) Nosology (%)	ХРБС Chronic rheumatic heart disease	82	85	76		0,604	0,447	0,184
	ИЭ Infective endocarditis	8	9	20		0,842	0,073	0,072
	ССТД Connective tissue dysplasia syndrome	10	6	4		0,345	0,235	0,657
Вид ФП (%) Type of AF (%)	Длительно персистирующая Long-standing persistent	77	84	86		0,167	0,321	0,749
	Персистирующая Persistent	8	2	8		0,094	0,965	0,116
	Пароксизмальная Paroxysmal	15	13	6		0,857	0,138	0,162
Стаж ФП (лет) Duration of AF (years)	2,7 ± 2,2	2,7 ± 1,7	2,6 ± 1,4		0,841	0,887	0,688	
Трепетание предсердий (%) Atrial flutter (%)	10	20	14		0,081	0,501	0,385	
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов со стенозом более 50%, (%) Atherosclerosis of brachiocephalic vessels with stenosis more than 50% (%)	27	17	18		0,118	0,219	0,904	
ОНМК в анамнезе (%) History of acute cerebrovascular event (%)	10	8	8		0,867	0,320	1,000	
EUROSCORE (балл)	5(3–6)	4(3–6)	5(4–8)		0,817	0,004 <sup>#</sup>	0,004 <sup>#</sup>	
Время ИК (мин) Cardiopulmonary bypass time (min)	110(90–136)	136(118–151)	111(87–130)		0,006 <sup>#</sup>	0,511	< 0,001 <sup>#</sup>	
Время пережатия аорты, (мин) Aortic cross-clamping time (min)	84,5(70–102)	107(92–128)	79(67–102)		< 0,001 <sup>#</sup>	0,359	< 0,001 <sup>#</sup>	
Трикуспидальная недостаточность 24-й ст. (%) TVI (%)	54,8	76,4	64,7		0,016 <sup>#</sup>	0,533	0,095	
III–IV ФК ХСН по NYHA (%) NYHA CHF FC III–IV (%)	27,4	28,1	43,1		0,953	0,082	0,058	
КДР ЛЖ (см) LVIDd (cm)	5,5(5,2–6,3)	5,5(5,2–5,7)	5,6(5,4–6,4)		0,245	0,349	0,014 <sup>#</sup>	
КСР ЛЖ (см) LVIDs (cm)	4,2(3,7–4,8)	3,8(3,6–4,1)	4,0(3,8–4,8)		0,002 <sup>#</sup>	0,925	< 0,001 <sup>#</sup>	
КДО ЛЖ (см) LVEDV (cm)	147,4 (129,5–201,2)	143,2 (130,4–160,04)	153,7 (135,3–208,5)		0,176	0,465	0,016 <sup>#</sup>	
КСО ЛЖ (см) LVESV (cm)	76,4(58,1–107,5)	62,0 (54,4–71,2)	70(62,0–107,5)		0,001 <sup>#</sup>	0,902	< 0,001 <sup>#</sup>	
ФИ ЛЖ (%) LVEF (%)	51,0 (43,9–57,9)	56,3(53,1–58,0)	52,2(49,1–55,1)		< 0,001 <sup>#</sup>	0,080	< 0,001 <sup>#</sup>	
КСР ПЖ (см) RVD (cm)	3,4(3,2–3,6)	3,4(3,2–3,7)	3,6(3,4–4,0)		0,182	< 0,001 <sup>#</sup>	0,003 <sup>#</sup>	
КСР ЛП (см) LADs (cm)	5,1(4,8–5,7)	5,4(5,2–5,6)	5,5(5,3–5,7)		0,034	0,002 <sup>#</sup>	0,600	
КСР ПП (см) RADs (cm)	5,2(5–5,7)	5,6(5,2–5,9)	5,8(5,6–6)		0,004 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,095	
СГДЛА (мм рт. ст.) PASP (mmHg)	46(43–49)	46(44–50)	48(45–60)		0,440	0,002 <sup>#</sup>	0,018	

Примечание: здесь и далее для большинства случаев (для возраста больных и давности ФП применен  $t$ -критерий Стьюдента), межгрупповые различия рассчитывались по критерию Манна – Уитни в связи с отсутствием нормального распределения (в этом случае данные представлены

как  $Me (Q_1-Q_3)$ , для качественных значений использован критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Знаком # обозначен необходимый уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферони.

Сокращения:  $n$  – число больных, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФИ – фракция изгнания, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, СГДЛА – средний градиент давления в легочной артерии; ССТД – синдром соединительнотканной дисплазии.

Note:  $n$ : number of patients, AF: atrial fibrillation, TVI: tricuspid valve insufficiency, LVIDd: left ventricular internal diameter in diastole, LVIDs: left ventricular internal diameter in systole, LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, LVESV: left ventricular end-systolic volume, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA CHF FC III-IV: functional class III-IV chronic heart failure according to New York Heart Association, RVD: right ventricular basal diameter, LADs: left atrium anterior-posterior diameter in systole, RADs: right atrium anterior-posterior diameter in systole, PASP: pulmonary artery systolic pressure.

Приведенные данные характеризуют пациентов третьей группы как более тяжелых по возрастному показателю, шкале EUROSCORE, сократительной способности левого желудочка, исходной дилатации левого желудочка и правых отделов сердца, а также по выраженности легочной гипертензии.

Процедура PADN выполнялась циркулярно с использованием биполярного радиочастотного деструктора AtriCure. После мобилизации легочного ствола и устьев легочных артерий в условиях параллельного искусственного кровообращения наносили две абляционные циркулярные линии на дистальную часть легочного ствола, каждая линия состояла из трех аппликаций (рис. 1).

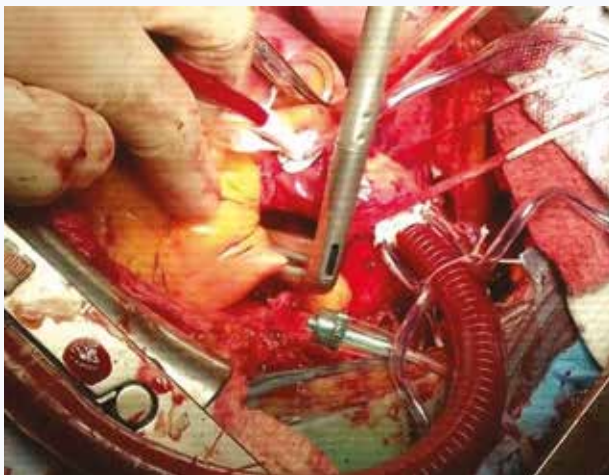


Рис. 1. Циркулярная абляция легочного ствола  
Fig. 1. Circular ablation of the pulmonary trunk

В дальнейшем выделяли устья правой легочной артерии и наносили аналогичные циркулярные абляционные линии (рис. 2).

В ряде случаев выделение правой легочной артерии проводили из подаортального доступа, справа от аорты, в области поперечного синуса сердца. Аналогичным образом выполняли циркулярную денервацию в области устья левой легочной артерии (рис. 3).

Конечный вид циркулярной процедуры PADN представлен шестью абляционными линиями, по две на стволе легочной артерии и по две на устьях правой и левой легочных артерий (рис. 4).

На проведение процедуры PADN в среднем уходило 5,5 мин.

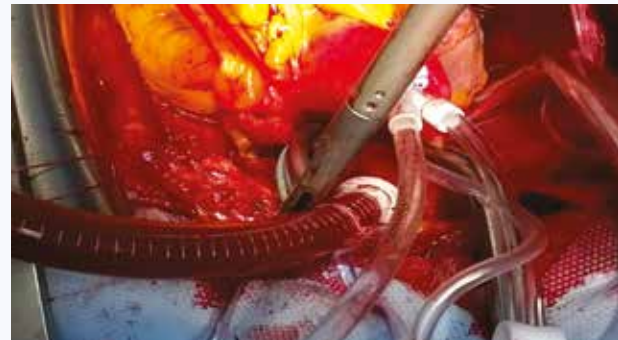


Рис. 2. Абляция устья правой легочной артерии  
Fig. 2. Ablation of the mouth of the right pulmonary artery



Рис. 3. Абляция устья левой легочной артерии  
Fig. 3. Ablation of the left pulmonary artery mouth



Рис. 4. Конечный вид циркулярной процедуры PADN  
Fig. 4. The final view of a circular PADN procedure

После радиочастотной денервации легочных артерий выполняли стандартную кардиоплегию в корень аорты, накладывали зажим на аорту и выполняли основной этап операции – коррекцию митрального порока и процедуру Maze IV. Среднее время искусственного кровообращения в исследовании составило 114,1 мин, время ишемии – 85,2 мин. Нахождение пациентов в отделении анестезиологии и реанимации составило в среднем 2,4 дня. Ведение больных третьей группы в послеоперационном периоде не отличалось от первой и второй групп. Мониторинг ЭхоКГ показателей проводили при помощи трансторакального ЭхоКГ через 3, 6, 12, 24 мес. после операции.

## Результаты

Летальные исходы среди пациентов встречались по одному в каждой группе и были обусловлены острой прогрессирующей сердечной недостаточностью в первые сутки после операции. Послеоперационных осложнений, связанных с процедурой PADN, не наблюдалось. По данным трансторакального ЭхоКГ, у всех пациентов отмечалась положительная динамика в послеоперационном периоде, (табл. 2). Существенного снижения частоты ФП не было зарегистрировано только в первой группе.

**Таблица 2.** Динамика эхокардиографических показателей исследуемых групп  
**Table 2.** Dynamics of echocardiographic parameters of the studied groups

Показатели Parameters		Группа 1 (n = 62)	Группа 2 (n = 89)	Группа 3 (n = 51)	p		
					1-2	1-3	2-3
Трикуспидальная недостаточность 2-4-й степеней (%) Degree 2-4 TVI (%)	Исходно Baseline	54,8	76,4	64,7	0,016 <sup>#</sup>	0,533	0,095
	Через 24 мес. After 24 months	32,80*	20,5*	0*	0,044	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>
III-IV ФК ХСН по NYHA (%) NIHA CHF FC III-IV (%)	Исходно Baseline	100	98,9	100	0,953	0,082	0,058
	Через 24 мес. After 24 months	67,2	36,4*	18,0*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,023
КДР (см) LVIDd (cm)	Исходно Baseline	5,5(5,2-6,3)	5,5(5,2-5,7)	5,6(5,4-6,4)	0,245	0,349	0,014 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	5,3(5-6)*	4,8(4,6-5,1)*	4,6(4,5-5,3)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,896
КСР (см) LVIDs (cm)	Исходно Baseline	4,2(3,7-4,8)	3,8(3,6-4,1)	4(3,8-4,8)	0,002 <sup>#</sup>	0,925	< 0,001 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	3,9(3,4-4,3)*	3,3(3,1-3,7)*	3,2(3-3,6)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,625
КДО (см) LVEDV (cm)	Исходно Baseline	147,4(129,5-201,2)	143,2 (130,4-160,0)	153,7 (135,3-208,5)	0,176	0,465	0,016 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	135,3(118,2-180)*	105,9 (97,3-123,8)*	97,3 (93,8-135,3)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,858
КСО (см) LVESV (cm)	Исходно Baseline	76,4(58,1-107,5)	62,0 (54,4-71,2)	70 (61,9-107,5)	0,001 <sup>#</sup>	0,902	< 0,001 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	65,9(47,4-83,1)*	44,1 (36,5-57,7)*	42,6 (35-54,43)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,691
ФИ (%) LVEF (%)	Исходно Baseline	51,0 (43,9-57,9)	56,3 (53,1-58,0)	52,2 (49,1-55,1)	< 0,001 <sup>#</sup>	0,080	< 0,001 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	53,4(47,6-57,0)*	57,9 (54,4-63,3)*	58,2 (56,3-60,1)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,857
ПЖ (см) RVD (cm)	Исходно Baseline	3,4(3,2-3,6)	3,4(3,2-3,7)	3,6(3,4-4)	0,182	< 0,001 <sup>#</sup>	0,003 <sup>#</sup>
	Через 24 мес. After 24 months	3,2(3-3,4)*	3,0(2,9-3,1)*	2,9(2,8-3,2)*	< 0,001	< 0,001	0,156
ЛП (см) LADs (cm)	Исходно Baseline	5,1(4,8-5,7)	5,4(5,2-5,6)	5,5(5,3-5,7)	0,034	0,002 <sup>#</sup>	0,600
	Через 24 мес. After 24 months	4,8(4,5-5,3)*	4,3(4-4,6)*	4,1(3,8-4,3)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,010 <sup>#</sup>
ПП (см) RADs (cm)	Исходно Baseline	5,2(5-5,7)	5,6(5,2-5,9)	5,8(5,6-6)	0,004 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,095
	Через 24 мес. After 24 months	5,1(5-5,5)*	5,0(4,4-5,3)*	4,5(4,4-5)*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,073
ЛГ (мм рт. ст.) PASP (mm Hg)	Исходно Baseline	46(43-49)	46(44-50)	48(45-60)	0,44	0,002 <sup>#</sup>	0,018
	Через 24 мес. After 24 months	32(30-34)*	26(23,5-29,4)*	23(21-28)*	< 0,001 <sup>#</sup>	0,583	0,519
Фибрилляция предсердий (%) AF (%)	Исходно Baseline	100	100	100	1,0	1,0	1,0
	Через 24 мес. After 24 months	95	34*	16*	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>#</sup>	0,022

Так как основными критериями эффективности лечения является достижение целевых показателей, проанализированы итоговые результаты в группах

исследования в виде доли достигнутых показателей. Для показателей ЭхоКГ брали границы нормальных значений (табл. 3).

**Таблица 3.** Целевые показатели через 24 мес. после операции в группах исследования, %  
**Table 3.** Parameters of achieving target values 24 months after surgery in study groups, %

Показатели Parameters		Первая группа (n = 62) Group 1	Вторая группа (n = 89) Group 2	Третья группа (n = 51) Group 3	$p\chi^2$		
		1	2	3	1–2	1–3	2–3
ТН 0-1-й степени Degree 0-I TVI (%)	Исходно Baseline	45,2	23,6	35,3	0,005#	0,288	0,137
	Через 24 мес. After 24 months	67,2*	79,5*	100,0*	0,089	< 0,001#	< 0,001#
ТН 0 степени Degree 0 TVI (%)	Исходно Baseline	1,6	0	0	0,229	0,362	1,0
	Через 24 мес. After 24 months	0	3,4	88,0*	0,091	< 0,001#	< 0,001#
ФК ХСН 1-2 CHF FC 1-2 (%)	Исходно Baseline	0	1,1	0	0,402	1,0	0,447
	Через 24 мес. After 24 months	32,8*	63,6*	82,0*	< 0,001	< 0,001	0,023
Сохранность синусового ритма Sinus rhythm (%)	Исходно Baseline	0	0	0	1,0	1,0	1,0
	Через 24 мес. After 24 months	4,9	65,9*	84,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,022
КДР ЛЖ (см) LVIDd (cm)	Исходно Baseline	38,7	47,2	31,4	0,301	0,417	0,067
	Через 24 мес. After 24 months	50,8*	87,5*	92,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,414
КСР ЛЖ (см) LVIDs (cm)	Исходно Baseline	24,2	38,2	19,6	0,070	0,559	0,023
	Через 24 мес. After 24 months	44,3*	72,7*	98,0*	< 0,001#	< 0,001#	< 0,001#
КДО ЛЖ (мл) LVEDV (cm)	Исходно Baseline	21,0	21,3	11,8	0,955	0,193	0,154
	Через 24 мес. After 24 months	36,1*	64,8*	66,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,884
КСО ЛЖ (мл) LVESV (cm)	Исходно Baseline	14,5	19,1	11,8	0,463	0,668	0,260
	Через 24 мес. After 24 months	29,5*	64,8*	62,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,745
ФИ ЛЖ >55% LVEF >55%	Исходно Baseline	38,7	76,4	52,9	< 0,001#	0,130	0,004#
	Через 24 мес. After 24 months	49,2*	81,8*	96,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,018
КСР ПЖ (см) RVD (cm)	Исходно Baseline	40,3	44,9	21,6	0,573	0,033	0,006#
	Через 24 мес. After 24 months	68,9*	83,0*	96,0*	0,044	< 0,001#	0,030
КСР ЛП (см) LADs (cm)	Исходно Baseline	3,2	4,5	0,0	0,695	0,196	0,125
	Через 24 мес. After 24 months	1,6	23,9*	48,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,004#



Окончание табл. 3  
End of table 3

Показатели Parameters		Первая группа (n = 62) Group 1	Вторая группа (n = 89) Group 2	Третья группа (n = 51) Group 3	p $\chi^2$		
		1	2	3	1–2	1–3	2–3
КСП ПП (см) RADs (cm)	Исходно Baseline	4,8	2,2	0	0,381	0,111	0,281
	Через 24 мес. After 24 months	0	33,0*	54,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,016#
СГДЛА < 25 мм рт. ст. PASP < 25 mmHg	Исходно Baseline	0	0	0	1,0	1,0	1,0
	Через 24 мес. After 24 months	3,3	34,1*	62,0*	< 0,001#	< 0,001#	0,002#

Примечание: для межгрупповых различий использован критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Знаком \* обозначен необходимый уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферони. Статистическая значимость повторных измерений качественных признаков оценивали по критерию МакНемара с поправкой Йетса.

Сокращения: n – число больных, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСП – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФИ – фракция изгнания, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердий, СГДЛА – средний градиент давления в легочной артерии.

Note: n: number of patients, TVI: tricuspid valve insufficiency; LVIDd: left ventricular internal diameter in diastole; LVIDs: left ventricular internal diameter in systole; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; RVD: right ventricular basal diameter; LADs: left atrium anterior-posterior diameter in systole; RADs: right atrium anterior-posterior diameter in systole; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

Из таблицы 3 видно, что при сопоставимых начальных показателях существенно лучше достижение целевых показателей в третьей группе, в том числе и по сравнению со второй группой, даже с учетом поправки Бонферони. Положительная динамика по критерию МакНемара отмечена практически по всем показателям во второй и третьей группах. В первой группе не достигнуто статистически значимое улучшение по размерам левого и правого предсердий, нормализации СГДЛА, восстановлению синусового ритма.

Представленные данные ЭхоКГ демонстрируют значительные положительные изменения в группе комплексного хирургического лечения по обратному ремоделированию полостей сердца, снижению СГДЛА, увеличению фракции изгнания левого желудочка, восстановлению и сохранности синусового ритма в сравнении с первой и второй группами.

Циркулярная денервация симпатических ганглиев в стволе и устьях легочных артерий после процедуры PADN способствует расслаблению гладкомышечных волокон в сосудистой стенке, что приводит к дилатации артерий и артериол, увеличивая емкость сосудистого русла в малом круге кровообращения, и снижает легочную гипертензию в послеоперационном периоде.

В ходе проведенной работы проанализирована динамика среднего градиента давления в легочной артерии по данным трансторакального ЭхоКГ (рис. 5).

Исходные, значительно худшие показатели легочной гипертензии в третьей группе были уже через 3 мес. после операции сопоставимы с показателями первой и второй групп, а в дальнейшем оказались лучшими показателями среди групп исследования.

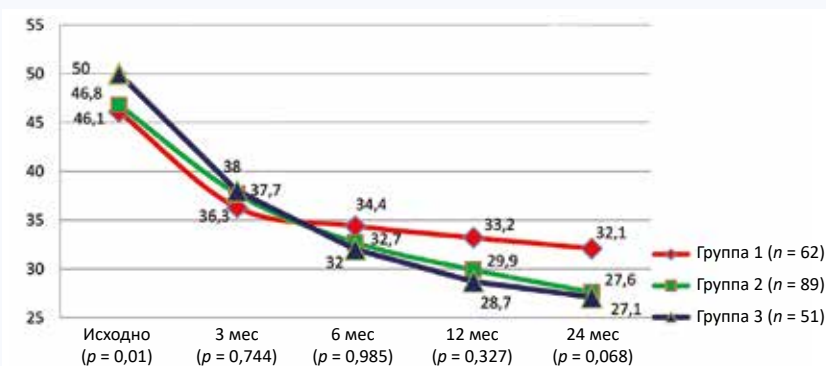


Рис. 5. Динамика легочной гипертензии у пациентов исследуемых групп. Различия между тремя группами здесь и далее рассчитывались по критерию Крускала – Уоллиса

Fig. 5. Dynamics of pulmonary hypertension in patients of the studied groups. Significance of differences between three groups here in further was calculated by Kruskal – Wallis test

Нормализация легочной гипертензии способствовала снижению давления в правых отделах сердца, в первую очередь, в правом желудочке, что имело благоприятный эффект на обратное ремоделирование полости правого желудочка в послеоперационном периоде (рис. 6).

Также значительная исходная дилатация правого желудочка уже через 6 мес. была сопоставима по средним значениям с первой и второй группами, а к 24 мес. зани-

мала лидирующее положение среди всех групп исследования.

Сопутствующая недостаточность трикуспидального клапана, которая наблюдалась практически у всех пациентов и была ликвидирована по время операции посредством выполнения пластических реконструкций, также имела положительную динамику в послеоперационном периоде (рис. 7).

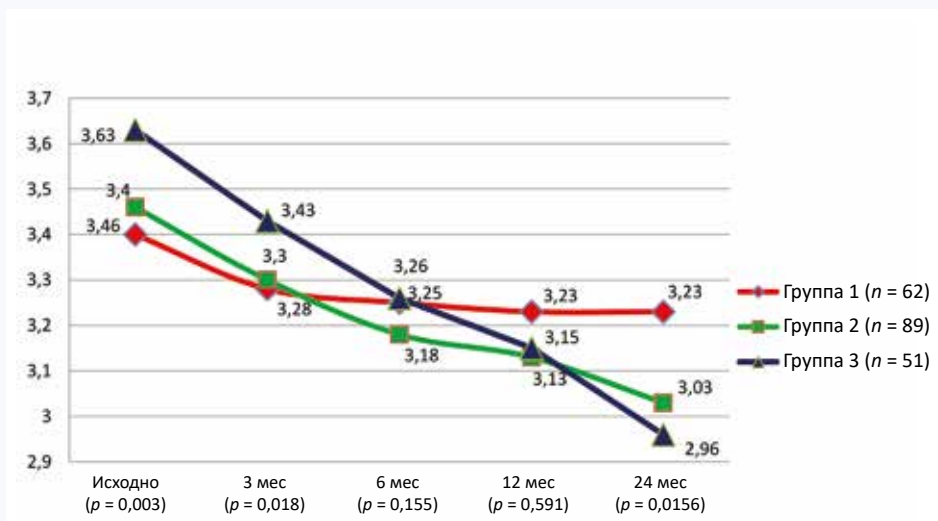


Рис. 6. Динамика обратного ремоделирования полости правого желудочка у пациентов исследуемых групп  
Fig. 6. Dynamics of reverse remodeling of the right ventricular cavity in patients of study groups

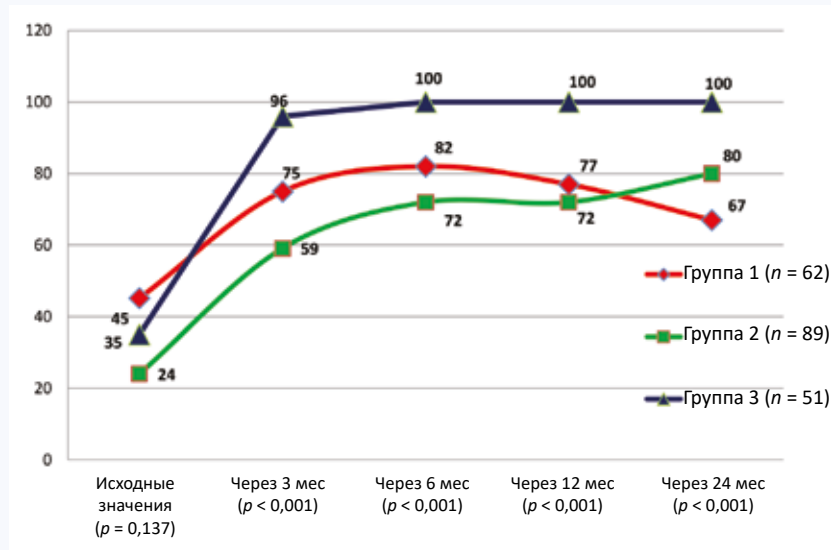


Рис. 7. Динамика достижения целевых значений ТН (0-1) в группах исследования. Различия между тремя группами рассчитывались по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ )

Fig. 7. Dynamics of severity of tricuspid insufficiency in study groups. Significance of differences between three groups was calculated by chi-squared test ( $\chi^2$ )

Результаты, представленные на рисунке 7, демонстрируют значительное преимущество комплексного хирургического лечения, примененного в третьей группе, уже через 3 мес. после операции по сравнению с первой

и второй группами. Ликвидация трикуспидальной недостаточности на фоне снижения давления в правых отделах сердца способствует уменьшению полости правого предсердия (рис. 8).

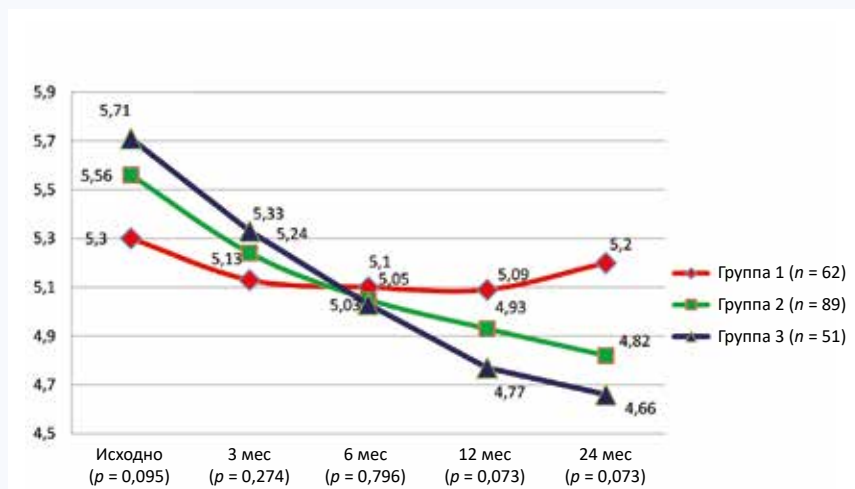


Рис. 8. Динамика обратного ремоделирования полости правого предсердия у пациентов исследуемых групп  
 Fig. 8. Dynamics of reverse remodeling of the right atrial cavity in patients of study groups

Представленный рисунок 8 демонстрирует лучшую динамику ремоделирования в группе комплексного хирургического лечения (третья группа) – более выраженная дилатация правого предсердия до операции была сопоставима со средними значениями первой и второй групп, а с 12 мес. имела самые лучшие показатели среди групп исследования.

Комплексный хирургический подход в третьей группе повысил эффективность хирургического лечения фибрилляции предсердий, что позволило значительно улучшить результаты восстановления и сохранности синусового ритма в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами первой и второй групп (см. табл. 2).

Восстановленный синусовый ритм способствовал лучшему обратному ремоделированию полости левого предсердия (рис. 9).

Положительный эффект хирургической коррекции, по данным ЭхоКГ показателей, также отразился на редукции явлений сердечной недостаточности, согласно тесту 6-минутной ходьбы (рис. 10).

Представленные данные демонстрируют значительное снижение сердечной недостаточности в третьей группе уже с 12 мес. после операции по сравнению с пациентами первой и второй групп, что обусловлено положительными изменениями гемодинамических и структурных показателей миокарда.

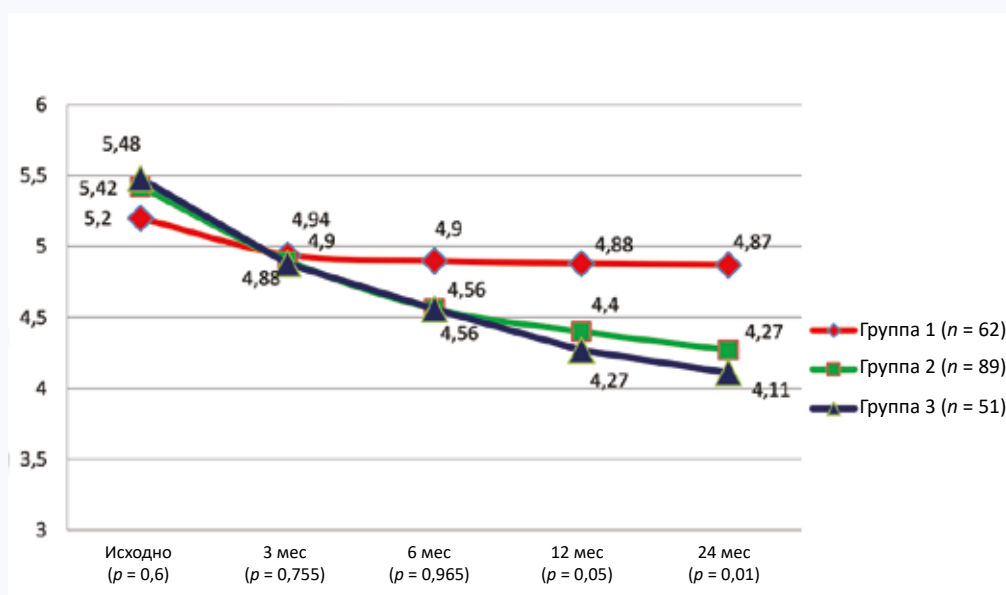


Рис. 9. Динамика обратного ремоделирования полости левого предсердия в группах исследования  
 Fig. 9. Dynamics of reverse remodeling of the cavity of the left atrium in study groups

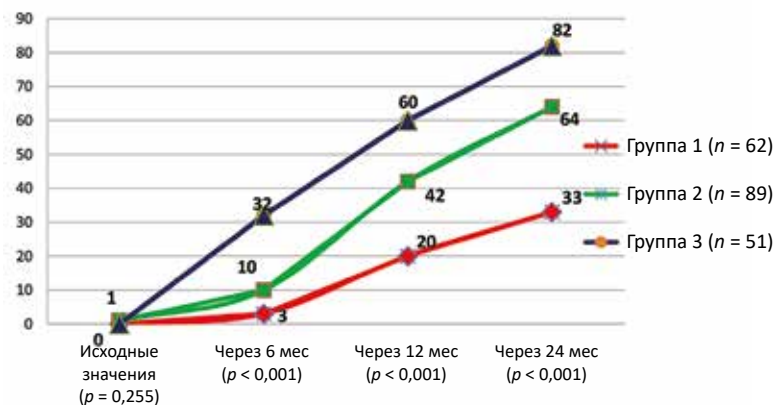


Рис. 10. Динамика достижения целевого значения ХСН (ФК II) по NYHA в группах исследования  
Fig. 10. Dynamics of achieving the target values in CHF (NYHA FC II) in study groups

### Обсуждение и заключение

Выполненная научно-исследовательская работа наглядно демонстрирует эффективность комплексной хирургической коррекции у пациентов с митральным пороком, фибрилляцией предсердий и выраженной вторичной легочной гипертензией, которым, наряду со стандартным устранением дисфункции митрального клапана и процедурой MAZE IV, была дополнительно выполнена циркулярная процедура PADN (третья группа). Группы контроля исходно были сопоставимы по основным клинико-инструментальным данным, им также проводилась операция по поводу митрального порока (первая группа) и одномоментное устранение митральной дисфункции и фибрилляции предсердий (вторая группа), но пациентам этих групп не проводили специфического хирургического лечения вторичной легочной гипертензии. Даже при небольшом количестве исследуемых пациентов и отсутствии данных по эффективности процедуры PADN в отдаленном периоде представленные результаты указывают на значительное снижение легочной гипертензии, обратное ремоделирование полостей сердца, а также восстановление и сохранность синусового ритма в послеоперационном периоде и, в конечном итоге, снижение явлений сердечной недостаточности у пациентов третьей группы исследования по сравнению с группами контроля. Достигнутый результат получен не только за счет коррекции митрального порока и восстановления синусового ритма после процедуры Maze IV, но и за счет циркулярной процедуры PADN.

Предложенная методика хирургической коррекции легочной гипертензии проста в техническом исполнении, не занимает много времени и в ходе проведенной

исследовательской работы показала себя абсолютно безопасной.

Результатом нашей работы явилась демонстрация эффективности, практической значимости и безопасности предложенной методики. Кроме того, для выполнения процедуры PADN не требуется дополнительных расходных материалов, так как используется тот же радиочастотный деструктор AtriCure, который применяли для хирургической коррекции фибрилляции предсердий. Использование биполярного зажима-деструктора позволяет выполнить радиочастотное воздействие по всей окружности легочных артерий, что имеет преимущество по сравнению с воздействиями только передней стенки ствола и устьев легочных артерий.

На основании полученных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Циркулярная процедура PADN является эффективной и безопасной, позволяет значительно снизить уровень легочной гипертензии в послеоперационном периоде ( $p < 0,018$  в сравнении с группой без PADN) и способствует обратному ремоделированию полостей сердца.

2. Комплексная хирургическая коррекция пациентов с митральной дисфункцией, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией позволяет значительно уменьшить явления сердечной недостаточности ( $p < 0,023$  в сравнении с группой без PADN).

3. Необходим дальнейший анализ эффективности радиочастотной денервации легочных артерий с исследованием большего количества больных, анализом отдаленных результатов, а также определение возможностей данной методики у пациентов с неклапанными формами легочной гипертензии.

### Литература

1. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003;24(13):1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
2. Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(13):1205–1213. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.024.

3. Резник Е.В., Шебзухова М.М., Пузенко Д.В., Никитин И.Г. Алгоритмы ведения пациентов с клапанными пороками сердца: ч. 1. Справочник поликлинического врача. 2018;5:61–68.
4. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Драгунов А.Г., Бабокин В.Е., Никольский А.В., Мизурова Т.Н. и др. Денервация легочного ствола и устьев легочных артерий у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана на фоне высокой легочной гипертензии. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(3):192–199.



- DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-192-199.
5. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Жамлиханов Н.Х., Драгунов А.Г., Гартфельдер М.В. и др. Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности, с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии. *Медицинский альманах*. 2014;5(35):165–169.
  6. Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Кривошеков Е.В., Казаков В.А., Лежнев А.А., Бабокин В.Е., Ватолина Т.В. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;5:37–41.
  7. Kim J.S., Lee S.A., Park J.B., Chee H.K., Chung J.W. Preoperative risk factor analysis of postoperative stroke after Cox-maze procedure with mitral valve repair. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1):116. DOI: 10.1186/1471-2261-14-116.
  8. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Лечение фибрилляции предсердий. Часть II. Современные реалии и завтрашние перспективы. *Анналы аритмологии*. 2014;11(2):76–86. DOI: 10.15275/annaritmol/2014.2.2.
  9. Тер-Акопян А.В., Ликов В.Ф., Алехин М.Н., Абрамов А.С., Тагаев Н.Б., Гогин Г.Е. Опыт эндоваскулярной имплантации устройства WATCHMAN у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(9):22–24.
  10. Сулимов В.А., Лишута А.С. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(3):323–333. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-3-323-333.
  11. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Демарин О.И., Жамлиханов Н.Х., Драгунов А.Г. и др. Улучшение результатов хирургической коррекции сложных нарушений ритма и профилактика их рецидива у кардиохирургических пациентов. *Альманах клинической медицины*. 2015;38:74–80.
  12. Железнев С.И., Демидов Д.П., Афанасьев А.В., Назаров В.М., Демин И.И., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;11(139):70–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.
  13. Galìè N., Humbert M., Vachier J., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
  14. Породенко Н.В., Скибицкий В.В., Запеева В.В. Диагностика и лечение первичной легочной гипертензии: современный взгляд на проблему. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;3:140–144.
  15. Rubin L.J. Current concepts: primary pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1997;336(2):111–117. DOI: 10.1056/NEJM199701093360207.
  16. Gaine S. Pulmonary Hypertension. *JAMA*. 2000;284(24):3160–3168.
  17. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:D34–D41.
  18. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Драгунов А.Г., Ефимова И.П., Гартфельдер М.В. и др. Эффективность процедуры PADN у пациентов с высокой легочной гипертензией на фоне дисфункции митрального клапана, осложненной фибрилляцией предсердий, и влияние на сохранность синусового ритма в послеоперационном периоде. *Медицинский алфавит. Кардиология*. 2018;4(37):18–24.
  19. Briongos Figuero S., Moya Mur J.L., García-Lledó A., Centella T., Salido L., Aceña Navarro Á. et al. Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1091–1099. DOI: 10.1007/s00380-015-0700-2.
  20. Osorio J., Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circ. Res.* 1962;10:664–667. DOI: 10.1161/01.RES.10.4.664.
  21. Baylen B.G., Emmanouilides G.C., Juratsch C.E., Yoshida Y., French W.J., Criley J.M. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant. *J. Pediatr.* 1980;96(3 Pt 2):540–544.
  22. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77(4):525–530. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
  23. Guazzi M., Vitelli A., Labate V., Arena R. Treatment for pulmonary hypertension of left heart disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2012;14:319–327. DOI: 10.1007/s11936-012-0185-6.
  24. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T. et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(12):1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
  25. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Афанасьев А.В., Фоменко М.С., Демидов Д.П., Шарифулин Р.М. и др. Абляция ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;19(4):19–25. DOI: 10.21688/1681-3472-2015-4-19-25.
  26. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Драгунов А.Г., Никольский А.В., Мизурова Т.Н., Гартфельдер М.В. и др. Способ хирургического лечения вторичной легочной гипертензии у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана. *Медицинский альманах*. 2017;3(48):33–37. DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-33-37.
  27. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М.: Практика; 1998:459.

## References

1. lung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003;24(13):1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
2. Goldberg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(13):1205–1213. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.024.
3. Reznik E.V., Shebzuhova M.M., Puzenko D.V., Nikitin I.G. Algorithms of management of patients with valvular heart defects: part 1. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2018;5:61–68.
4. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Dragunov A.G., Babokin V.E., Nikol'skij A.V., Mizurova T.N. et al. Denervation of pulmonary trunk and mouth of pulmonary arteries in patients with surgical correction of mitral valve pathology on the background of high pulmonary hypertension. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):192–199 (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-192-199.
5. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Zhamlihanov N.H., Dragunov A.G., Gartfel'der M.V. et al. The effectiveness of surgical treatment of mitral insufficiency, with atrial fibrillation of non-ischemic etiology. *Medical Almanac*. 2014;5(35):165–169 (In Russ.).
6. Shipulin V.M., Kozlov B.N., Krivoshchekov E.V., Kazakov V.A., Lezhnev A.A., Babokin V.E., Vatoлина T.V. Morphofunctional characteristics of myocardium of patients with postinfarction remodeling as a possible cause of adverse results of surgical treatment. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;5:37–41 (In Russ.).
7. Kim J.S., Lee S.A., Park J.B., Chee H.K., Chung J.W. Preoperative risk factor analysis of postoperative stroke after Cox-maze procedure with mitral valve repair. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1):116. DOI: 10.1186/1471-2261-14-116.
8. Bokeriya L.A., Shengeliya L.D. Treatment of atrial fibrillation. Part II. Today's realities and tomorrow's prospects. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(2):76–86 (In Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol/2014.2.2.

9. Ter-Akopyan A.V., Likov V.F., Alekhin M.N., Abramov A.S., Tagaev N.B., Gogin G.E. Experience of endovascular implantation of WATCHMAN device in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2015;55(9):22–24 (In Russ.).
10. Sulimov V.A., Lishuta A.S. Prospects of treatment of patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):323–333 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-3-323–333.
11. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Demarin O.I., Zhamlihanov N.H., Dragunov A.G. et al. Improvement of the results of surgical correction of complex rhythm disturbances and prevention of their recurrence in cardiac surgery patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;38:74–80 (In Russ.).
12. Zheleznev S.I., Demidov D.P., Afanas'ev A.V., Nazarov V.M., Demin I.I., Bogachev-Prokof'ev A.V. et al. Radiofrequency denervation of the pulmonary artery in surgical correction of dysplastic mitral valve defects with high pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;11(139):70–72 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.
13. Galiè N., Humbert M., Vachery J., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. ESC/ESC guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;5(133):5–64 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5–64.
14. Porodenko N.V., Skibickij V.V., Zapevina V.V. Diagnosis and treatment of primary pulmonary hypertension: a modern view of the problem. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;3:140–144 (In Russ.).
15. Rubin L.J. Current concepts: primary pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1997;336(2):111–117. DOI: 10.1056/NEJM199701093360207.
16. Gaine S. Pulmonary Hypertension. *JAMA*. 2000;284(24):3160–3168.
17. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:D34D41.
18. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Dragunov A.G., Efimova I.P., Gartfel'der M.V. et al. The effectiveness of PADN procedure in patients with high pulmonary hypertension on the background of mitral valve dysfunction complicated by atrial fibrillation, and the effect on the preservation of sinus rhythm in the postoperative period. *Medical Alphabet. Cardiology*. 2018;4(37):18–24 (In Russ.).
19. Briongos Figuero S., Moya Mur J.L., García-Lledó A., Centella T., Salido L., Aceña Navarro Á. et al. Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1091–1099. DOI: 10.1007/s00380-015-0700-2.
20. Osorio J., Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circ. Res.* 1962;10:664–667. DOI: 10.1161/01.RES.10.4.664.
21. Baylen B.G., Emmanouilides G.C., Juratsch C.E., Yoshida Y., French W.J., Criley J.M. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant. *J. Pediatr.* 1980;96(3):540–544.
22. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77(4):525–530. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
23. Guazzi M., Vitelli A., Labate V., Arena R. Treatment for pulmonary hypertension of left heart disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2012;14:319–327. DOI: 10.1007/s11936-012-0185-6.
24. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T. et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(12):1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
25. Bogachev-Prokof'ev A.V., Zheleznev S.I., Afanas'ev A.V., Fomenko M.S., Demidov D.P., Sharifulin R.M. et al. Ablation of pulmonary artery ganglion plexus in surgical treatment of mitral valve defects in patients with high pulmonary hypertension. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;19(4):19–25 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2015-4-19-25.
26. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Dragunov A.G., Nikol'skij A.V., Mizurova T.N., Gartfel'der M.V. et al. Method of surgical treatment of secondary pulmonary hypertension in patients with surgical correction of mitral valve pathology. *Medical Almanac*. 2017;3(48):33–37 (In Russ.). DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-33–37.
27. Glantz S. (translated from English). *Biostatistics*. Moscow: Praktika; 1998:459.

## Информация о вкладе авторов

Трофимов Н.А., Медведев А.П. и Бабокин В.Е. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Трофимов Н.А., Драгунов А.Г. и Никольский А.В. выполняли оперативное лечение и проводили сбор первичной документации в послеоперационном периоде у исследуемых пациентов.

Трофимов Н.А., Кичигин В.А. и Жамлиханова С.С. проводили анализ и интерпретацию данных, написали первую версию рукописи, вместе с Медведевым А.П. и Бабокиным В.Е. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

## Сведения об авторах

**Трофимов Николай Александрович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики. ORCID 0000-0002-1975-5521.

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

**Медведев Александр Павлович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии имени Б.А. Королева, Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1757-5962.

E-mail: [mail@skkbnn.ru](mailto:mail@skkbnn.ru).

**Бабокин Вадим Егорович**, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Башкирский государственный медицинский уни-

## Information on author contributions

Trofimov N.A., Medvedev A.P. and Babokin V.E. proposed a research concept and developed its protocol.

Trofimov N.A., Dragunov A.G. and Nikolsky A.V. performed surgical treatment and collected primary documentation in the postoperative period in the studied patients.

Trofimov N.A., Kichigin V.A. and Zhamlikhanova S.S. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript, together with A. Medvedev and Babokin V.E. contributed to the refinement of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

## Information about the authors

**Nikolai A. Trofimov**, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Republican Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0002-1975-5521.

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

**Alexander P. Medvedev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery n.a. B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University. ORCID 0000-0003-1757-5962.

E-mail: [mail@skkbnn.ru](mailto:mail@skkbnn.ru).

**Vadim E. Babokin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University. ORCID 0000-0002-2788-8762.

E-mail: [babokin@bk.ru](mailto:babokin@bk.ru).

**Andrey G. Dragunov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery No. 2, Republican Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0002-9949-2281.

верситет Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID 0000-0002-2788-8762.

E-mail: [babokin@bk.ru](mailto:babokin@bk.ru).

**Драгунов Андрей Геннадьевич**, канд. мед. наук, руководитель отделения кардиохирургии № 2, Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики. ORCID 0000-0002-9949-2281.

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

**Кичигин Вадим Александрович**, канд. мед. наук, врач терапевт, Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики. ORCID 0000-0002-9161-2066.

E-mail: [vadim-kichigin@mail.ru](mailto:vadim-kichigin@mail.ru).

**Никольский Александр Викторович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5605-0128.

E-mail: [mail@skkbnn.ru](mailto:mail@skkbnn.ru).

**Жамлиханова Светлана Сафиновна**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Республиканский кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики. ORCID 0000-0003-1278-5354.

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

 **Трофимов Николай Александрович**, e-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru)

**Vadim A. Kichigin**, Cand. Sci. (Med.), General Internist, Republican Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0002-9161-2066.

E-mail: [vadim-kichigin@mail.ru](mailto:vadim-kichigin@mail.ru).

**Alexander V. Nikol'sky**, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Privolzhsky Research Medical University. ORCID 0000-0001-5605-0128.

E-mail: [mail@skkbnn.ru](mailto:mail@skkbnn.ru).

**Svetlana S. Zhamlikhanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Republican Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0002-9949-2281.

E-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

 **Nikolai A. Trofimov**, e-mail: [nikolai.trofimov@mail.ru](mailto:nikolai.trofimov@mail.ru).

Поступила 27.05.2019  
Received May 27, 2019

# Влияние типа коронарного стента на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии по поводу острого коронарного синдрома у больных с многососудистым поражением

А.В. Бочаров<sup>1</sup>, Л.В. Попов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева, 156013, Российская Федерация, Кострома, пр. Мира, 114

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

## Аннотация

**Обоснование.** Результаты эндоваскулярной реваскуляризации во многом определяются типом применяемых стентов. Применение голометаллических стентов значительно ухудшает отдаленные результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая их широкое применение в Российской Федерации при лечении ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности, не теряет актуальности вопрос о влиянии вышеназванных эндоваскулярных вмешательств на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ), выполненного после эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) у больных ОКС и многососудистым поражением.

**Цель:** сравнить отдаленные результаты этапных стратегий реваскуляризации коронарного русла – АКШ, выполненного после стентирования КЗА по поводу ОКС стентами с лекарственным покрытием 3-го поколения с сиролimusом и биодеградируемым полимером, и АКШ, выполненного после стентирования КЗА по поводу ОКС голометаллическими стентами.

**Материал и методы.** В анализе использованы данные двухлетнего наблюдения за больными, которым на первом этапе было выполнено стентирование КЗА по поводу ОКС и вторым этапом – АКШ, проведенное не позднее 90 суток от даты стентирования. В исследование были включены 218 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, поступивших с клиникой ОКС. Срок долгосрочного наблюдения за пациентами составил 24 мес. Анализировали следующие конечные точки: сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, комбинированную конечную точку МАССЕ (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация). Наблюдение осуществлялось на госпитальном этапе и затем амбулаторно с периодичностью 1 раз в 3 мес.

**Результаты.** Статистически значимых различий между группами выявлено не было. Частота повторной реваскуляризации, в том числе повторной реваскуляризации стентированной артерии, и возврата клиники стенокардии были статистически значимо выше в группе с голометаллическими стентами. Значимых различий между группами по сердечно-сосудистой смертности, нефатальным инфаркту миокарду и острому нарушению мозгового кровообращения не было. Частота событий МАССЕ была статистически значимо выше в группе голометаллических стентов, преимущественно за счет частоты повторных реваскуляризаций.

**Заключение.** АКШ, выполненное в ранние сроки после стентирования КЗА с использованием голометаллических стентов у больных с ОКС и многососудистым поражением, ассоциируется с большим количеством повторных реваскуляризаций коронарного русла и частоты возврата стенокардии по сравнению с аналогичной стратегией, но с применением современных стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролimus и биодеградируемым полимером.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, голометаллический коронарный стент, аортокоронарное шунтирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Бочаров Александр Владимирович, e-mail: bocharovav@mail.ru.



<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Согласно законодательству Российской Федерации для данного типа исследования одобрения этического комитета не требовалось.
<b>Для цитирования:</b>	Бочаров А.В., Попов Л.В. Влияние типа коронарного стента на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования после стентирования клиничко-зависимой артерии по поводу острого коронарного синдрома у больных с многососудистым поражением. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):144–152. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-144-152">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-144-152</a> .

## The effect of coronary stent type on the long-term results of coronary artery bypass surgery after stenting clinically related artery in acute coronary syndrome in patients with multivessel coronary artery disease

Aleksandr V. Bocharov<sup>1</sup>, Leonid V. Popov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, 114, Mira ave., Kostroma, 156013, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

### Abstract

**Justification.** The results of endovascular revascularization are largely determined by the type of stents used. The use of bare-metal coronary stents significantly worsens the long-term results of endovascular treatment of coronary artery disease. Given the widespread use of bare-metal coronary stents in the Russian Federation for the treatment of coronary artery disease and acute coronary syndrome, in particular, the issue of the impact of the above-mentioned endovascular interventions on the long-term results of coronary artery bypass grafting (CABG) performed after endovascular revascularization of the clinically related artery in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesions does not lose relevance.

**Aim.** To compare the long-term results of the staged strategies of revascularization of the coronary bed: CABG performed after stenting the clinically related artery with third-generation biodegradable polymer-based sirolimus-eluting stents for acute coronary syndrome and CABG performed after stenting the clinically related artery with bare-metal coronary stents for acute coronary syndrome.

**Material and Methods.** The analysis used the data of two-year follow-up of patients who underwent two-stage revascularization: at the first stage, patients received stenting of the clinically related artery for acute coronary syndrome and, at the second stage, they received coronary artery bypass grafting no later than 90 days from the date of stenting. The study included 218 patients with multivessel lesions of the coronary bed, admitted with clinical manifestation of acute coronary syndrome. The long-term follow-up period was 24 months. The following end points were analyzed: cardiovascular mortality, myocardial infarction, re-revascularization, and combined MACCE end point (cardiovascular mortality, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, and re-revascularization). The observation was carried out at the hospital stage and, then, on an outpatient basis once every three months.

**Results.** There were no significant differences between the groups. The frequency of repeated revascularization, including repeated revascularization of the stented artery, and recurrence of angina were significantly higher in the group with bare-metal coronary stents. There were no significant differences between the groups in regard to cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction and acute cerebrovascular accidents. The frequency of MACCE events was significantly higher in the group of bare-metal coronary stents, mainly due to the frequency of repeated revascularizations.

**Conclusion.** Coronary artery bypass grafting performed in the early period after stenting of the clinically related artery using bare-metal coronary stents in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesions was associated with a significantly larger number of repeated coronary revascularizations and higher rate of recurrent angina compared to a similar strategy, but with the use of modern third-generation biodegradable polymer-based sirolimus-eluting stents.

<b>Keywords:</b>	acute coronary syndrome, bare-metal coronary stent, coronary artery bypass grafting.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. According to the legislation of the Russian Federation, approval of the Ethics Committee was not required for this type of research.
<b>For citation:</b>	Bocharov A.V., Popov L.V. The effect of coronary stent type on the long-term results of coronary artery bypass surgery after stenting clinically related artery in acute coronary syndrome in patients with multivessel coronary artery disease. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):144–152. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-144-152">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-144-152</a> .

## Введение

Сегодня ни у кого не возникает сомнений в преимуществе инвазивного подхода в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) перед медикаментозной терапией [1], однако следует учитывать, что инвазивный подход и оптимальная медикаментозная терапия взаимодополняют друг друга [2].

В настоящее время приоритетной стратегией реваскуляризации у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) является выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [1]. Снижение смертности от острого инфаркта миокарда и заболеваний системы кровообращения в целом связано с широким внедрением в клиническую практику первичного ЧКВ [3]. Несмотря на доказанные преимущества эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) при ОКС [4–6], у многих пациентов с многососудистым поражением в дальнейшем требуется выполнение полной реваскуляризации коронарного русла, которая может проводиться как эндоваскулярным, так и хирургическим способами [7–9]. По настоящее время «золотым» стандартом для выполнения полной реваскуляризации остается аортокоронарное шунтирование (АКШ), однако с появлением новых поколений стентов результаты эндоваскулярной реваскуляризации приблизились к результатам хирургической реваскуляризации [10, 11], поэтому вопрос выбора оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда не теряет своей актуальности.

Результаты эндоваскулярной реваскуляризации, как было отмечено выше, во многом определяются типом применяемых стентов. Использование голометаллических стентов значительно ухудшает отдаленные результаты эндоваскулярного лечения ИБС [12–14]. Учитывая их широкое применение в Российской Федерации при лечении ИБС и ОКС в частности, вопрос о влиянии вышеназванных эндоваскулярных вмешательств на отдаленные результаты АКШ, выполненного после эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) у больных ОКС и многососудистым поражением, остается крайне важным [15, 16]. Таким образом, задачей исследования явилось сравнение отдаленных результатов этапных стратегий реваскуляризации коронарного русла – АКШ, выполненного после стентирования КЗА по поводу ОКС стентами с лекарственным покрытием (DES) 3-го

поколения с сиролимусом и биодеградируемым полимером, и АКШ, выполненного после стентирования КЗА по поводу ОКС голометаллическими стентами (BMS).

## Материал и методы

В анализе использованы данные двухлетнего наблюдения за больными, которым на первом этапе было выполнено стентирование КЗА по поводу ОКС и вторым этапом – АКШ, проведенное не позднее 90 суток от даты стентирования. Первый этап и непосредственно наблюдение осуществлялись на базе ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева», крупнейшего медицинского учреждения Костромской области, оказывающего круглосуточную специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь. Второй этап выполнялся в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова».

В исследование были включены 218 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, поступивших с клиникой ОКС, которым было выполнено стентирование КЗА по экстренным показаниям и в срок до 90 дней – АКШ. Срок долгосрочного наблюдения за пациентами составил 24 мес. (минимальный срок – 3 мес., максимальный – 24 мес.), при наступлении любого значимого сердечно-сосудистого события наблюдение за пациентом прекращалось. В обеих группах стентирование выполнялось у всех больных радиальным доступом. Тип имплантируемого коронарного стента определялся случайным образом.

Основную группу исследования (группа BMS) составили 97 пациентов, которым по поводу ОКС проведено стентирование КЗА стентами BMS («СИНУС», Ангиолайн, Россия), а затем АКШ.

Контрольная группа (группа DES) состояла из 121 пациента, которым выполнено стентирование КЗА по поводу ОКС стентами DES 3-го поколения с сиролимусом и биодеградируемым полимером («КАЛИПСО», Ангиолайн, Россия) и не позднее 90 дней от даты стентирования – АКШ.

Длину стента определяли из расчета перекрытия не менее чем на 5 мм атеросклеротической бляшки, диаметр – согласно дистальному референсному диаметру КЗА.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 80 лет, ранее имплантированные коронарные стенты, отсутствие приверженности или противопоказания к при-

ему назначаемых препаратов, онкологические заболевания, заболевания системы крови, хроническая почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 30%, сопутствующая патология, требующая оперативного лечения, невозможность выполнения АКШ, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax менее 22 баллов и более 33 баллов, поражение ствола коронарной артерии.

По данным холтеровского мониторинга, у всех пациентов после стентирования КЗА имелись ишемические изменения миокарда, что являлось показанием к выполнению хирургической реваскуляризации.

АКШ выполнялось в одной клинике по единой методике – наложением маммарного шунта на переднюю нисходящую артерию и венозных шунтов на другие артерии при наличии показаний.

Наблюдение за пациентами после выполнения АКШ проводилось в течение 24 мес. В обеих группах анализировали следующие конечные точки сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, комбинированную конечную точку MACCE (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация). Наблюдение осуществлялось на госпитальном этапе и затем амбулаторно с периодичностью 1 раз в 3 мес.

Критериями успеха стентирования являлись кровоток TIMI III, резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой

ишемии миокарда после интервенции. Перед выполнением ЧКВ пациенты получили нагрузочную дозу клопидогреля, также назначались ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, бета-блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Успех стентирования в обеих группах составил 100%.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного продукта для анализа данных Statistica версии 13 (TIBCO Software Inc., 2017, <http://statistica.io>). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25%- и 75%-го перцентилей при асимметричном распределении. Нормальность распределения количественных переменных проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли U-критерий Манна – Уитни с поправкой непрерывности. Для сопоставления качественных переменных использовали двусторонний критерий Фишера. Отношение шансов развития больших сосудистых событий и возврата клиники стенокардии рассчитывали по четырехпольным таблицам. Статистически значимыми различия между группами считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ клинической и ангиографической характеристик групп не выявил статистически значимых различий между ними (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показатели Parameters	Группа BMS Group BMS (n = 97)	Группа DES Group DES (n = 121)	p
Возраст, лет Age, years	59,8 ± 6,5	59,5 ± 6,3	0,44
Индекс массы тела Body mass index	28,3 ± 3,6	29,8 ± 4,6	0,36
Женский пол, n (%) Female, n (%)	14 (14,4%)	19 (15,7%)	0,85
Гиперлипидемия, n (%) Hyperlipidemia, n (%)	92 (94,8%)	118 (97,5%)	0,92
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	94 (96,9%)	119 (98,3%)	1,0
Стенокардия напряжения III–IV класса по классификации Канадского кардиологического общества, n (%) Class III–IV angina according to the classification of the Canadian Society of Cardiology, n (%)	26 (26,8%)	32 (26,5%)	1,0
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	18 (18,6%)	21 (17,4%)	0,86
Генерализованный атеросклероз, n (%) Generalized atherosclerosis, n (%)	46 (47,4%)	61 (50,4%)	0,81
Табакочурение, n (%) Smoking, n (%)	29 (29,9%)	35 (28,9%)	1,0
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	30 (30,9%)	39 (32,2%)	0,89
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) History of acute cerebrovascular accident, n (%)	7 (7,2%)	8 (6,6%)	1,0
Фракция выброса левого желудочка после стентирования клинически-зависимой артерии, n (%) Left ventricular ejection fraction after stenting of clinically related artery, %	56 ± 8	58 ± 7	0,42
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST при поступлении на ЧКВ, n (%) Acute coronary syndrome with ST-segment elevation upon admission for PCI, n (%)	44 (36,4%)	47 (38,8%)	0,62

Примечание: n - число больных, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.  
Note: n – number of patients, PCI – percutaneous coronary intervention.

**Таблица 2.** Ангиографическая характеристика пациентов

**Table 2.** Angiographic characteristics of patients

Показатели Parameters	Группа BMS Group BMS (n = 97)	Группа DES Group DES (n = 121)	p
Локализация клинико-зависимой артерии: Localization of clinically related artery:			
Передняя нисходящая артерия, n (%) Anterior descending artery, n (%)	33 (34%)	42 (34,7%)	1,0
Огибающая артерия, n (%) Circumflex artery, n (%)	31 (32%)	40 (33,1%)	1,0
Правая коронарная артерия, n (%) Right coronary artery, n (%)	33 (34%)	39 (32,2%)	0,89
Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Severity of coronary lesions according to SYNTAX score	25 [24; 29]	27 [25,5; 30,5]	0,41
Среднее количество имплантированных стентов, n Mean number of implanted stents, n	1,16 ± 0,5	1,13 ± 0,4	0,71
Средняя длина стентированного участка, мм Mean length of stented segment, mm	27 ± 8,8	25 ± 8,9	1,0
Средний диаметр имплантированных стентов, мм Mean diameter of implanted stents, mm	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,5	1,0

Статистически значимых различий по времени от момента выполнения ЧКВ КЗА до АКШ между основной и контрольной группами не было: 55 [48; 83] и 66 [54; 84] соответственно ( $p = 0,74$ ).

При анализе результатов (табл. 3) было определено, что частота повторной реваскуляризации, в том числе повторной реваскуляризации стентированной артерии, и возврата клиники стенокардии статистически значимо были выше в группе BMS. У всех пациентов, потребовавших повторной реваскуляризации, отмечался воз-

врат клиники стенокардии (III класс по классификации Канадского кардиологического общества) в сроки от 3 до 18 мес. после выполнения АКШ, связанный с развитием рестеноза в стенте у 12 пациентов и, вероятно, с прогрессированием атеросклеротического процесса у 2 больных. Всем этим пациентам выполнено повторное стентирование с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием, после повторной реваскуляризации клиники стенокардии и/или больших сердечно-сосудистых событий у них не наблюдалось.

**Таблица 3.** Результаты исследования

**Table 3.** Study results

Показатели Parameters	Группа BMS Group BMS (n = 97)	Группа DES Group DES (n = 121)	p
Госпитальная летальность, n (%) In-hospital mortality, n (%)	0	1 (0,83%)	1,0
Сердечно-сосудистая смертность, n (%) Cardiovascular mortality, n (%)	2 (2,1%)	2 (1,65%)	1,0
Нефатальный инфаркт миокарда, n (%) Non-fatal myocardial infarction, n (%)	2 (2,1%)	0	0,2
Нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) Non-fatal acute cerebrovascular disease, n (%)	1 (1,03%)	0	0,45
Повторная реваскуляризация, n (%), в том числе Repeated revascularization, n (%)	14 (14,43%)	0	0,001
Повторная реваскуляризация в зоне стентированного участка, n (%) Repeated revascularization in the stented area, n (%)	12 (12,37%)	0	0,001
Возврат клиники стенокардии, не требующей повторной реваскуляризации (не тяжелее II класса по классификации Канадского кардиологического общества, n (%)) Recurrence of clinical manifestation of angina pectoris that did not require re-revascularization (class II or less according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society), n (%)	18 (18,56%)	2 (1,65%)	0,001
MACCE, n (%)	19 (19,6%)	2 (1,7%)	0,001

Примечание: n – число больных.

Note: MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular event, n – number of patients.



При этом значимых различий между группами по сердечно-сосудистой смертности, нефатальным инфаркту миокарду и острому нарушению мозгового кровообращения не было. Частота событий MACCE также была статистически значимо выше в группе BMS, пре-

имущественно за счет частоты повторных реваскуляризации.

Отношение шансов суммарного возникновения больших сосудистых событий (MACCE) и возврата стенокардии в группе BMS представлено на рисунке 1.



### Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты показали, что выполнение реваскуляризации КЗА при ОКС с использованием голометаллических стентов и затем полной функциональной реваскуляризации методикой АКШ ассоциируется с большим количеством повторных реваскуляризации коронарного русла и частоты возврата стенокардии по сравнению с аналогичной стратегией, но с применением современных стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролимус и биодegradируемым полимером.

Результаты многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов доказали преимущество стентов с лекарственным покрытием как 1-го, так и 2-го поколений перед голометаллическими стентами по частоте повторных реваскуляризации, возврату стенокардии, и соответственно, комбинированной конечной точке MACCE у больных ИБС. Также доказано, что тип стента при выполнении ЧКВ у больных с ОКС не влияет на сердечно-сосудистую смертность и частоту возникновения нефатальных острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [17–20]. Полученные нами данные не противоречат всему вышесказанному.

Имеются работы, доказывающие, что ранее выполненное стентирование коронарных артерий осложняет выполнение АКШ и ухудшает его результаты по основным показателям, таким как смертность, возникновение инфаркта миокарда, проходимость шунтов и другим [21–24]. Практически все подобные работы выполнены в начале 2000-х гг. и скорее отражали тенденцию, когда на ЧКВ отбирали пациентов, которые не смогли бы

перенести АКШ по тем или иным причинам. Сегодня с усовершенствованием инструментария, использованием современных типов стентов, накоплением опыта выполнения АКШ кардиохирургами у данной категории пациентов вышеназванная проблема практически решена [10, 25, 26], что косвенно подтверждается и данными нашего исследования, где отдаленные результаты в контрольной группе практически не отличаются от результатов АКШ по данным литературы.

В некоторое противоречие с вышесказанным вступают результаты нашего исследования, где результаты основной группы статистически значимо хуже по комбинированной конечной точке MACCE и частоте возврата стенокардии по сравнению с контрольной группой. Принимая во внимание, что обе группы были идентичны по клинико-демографическим и ангиографическим показателям, и единственное различие было в типе используемого для реваскуляризации КЗА стента, голометаллический и стент с лекарственным покрытием соответственно, можно сделать вывод о том, что использование голометаллических стентов ухудшает отдаленные результаты полной функциональной реваскуляризации, выполненной методом АКШ.

Несмотря на выраженный временной тренд, демонстрирующий уменьшение доли голометаллических стентов, частота их применения в Российской Федерации остается довольно высокой. Конечно, решением данной проблемы может быть использование исключительно стентов с лекарственным покрытием у больных ИБС и ОКС в частности, однако данное не всегда выполнимо вследствие региональных особенностей территориаль-

ных программ государственных гарантий оказания медицинской помощи, несовершенства нормативно-правовой базы и федеральных законов о государственных закупках и иных факторов. Другим вариантом решения проблемы может быть обязательное наложение анастомоза дистальнее стентированных с использованием голометаллических стентов участков коронарного русла во время выполнения АКШ, однако данное утверждение носит предположительный характер и требует подтверждения дальнейшими исследованиями.

## Литература

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Абугов С.А., Саакян Ю.М., Пурецкий М.В., Поляков Р.С., Пиркова А.А., Болтенков А.В. и др. Сравнение медикаментозной и эндоваскулярной тактики лечения больных ишемической болезнью сердца с хроническими окклюзиями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013;6(3):4–9.
3. Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(6):42–46. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46.
4. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
5. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
6. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., Chase A.J., Edwards R.J., Hughes L.O. et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(12):1115–1123. DOI: 10.1056/NEJMoa1305520.
7. Cardarelli F., Bellasi A., Ou F.S., Shaw L.J., Veledar E., Roe M.T. et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009;103(6):766–771. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.033.
8. Toma M., Buller C.E., Westerhout C.M., Fu Y., O'Neill W.W., Holmes D.R. Jr. et al. Nonculprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur. Heart J.* 2010;31(14):1701–1707. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq129.
9. Hannan E.L., Racz M.J., Walford G., Jones R.H., Ryan T.J., Bennett E. et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent implantation. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2174–2183. DOI: 10.1056/NEJMoa040316.
10. Thuijs D., Mohr F.W., Serruys P.W., Mack M.J., Holmes D.R., Morice M.C. et al. 10-year survival after bypass surgery versus drug-eluting stents: preliminary results of the randomized SYNTAX extended survival study «SYNTAXES». URL: [https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept24-Mon/3pmET\\_SYNTAXES-tct-2018.pdf](https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept24-Mon/3pmET_SYNTAXES-tct-2018.pdf).
11. Buchanan G.L., Chieffo A., Bernelli C., Montorfano M., Carlino M., Latib A. et al. Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. *Eurointervention.* 2013;9(7):809–816. DOI: 10.4244/EIJV917A134.
12. Kassimis G., Banning A.P. Is it time to take bare metal stents off the catheter laboratory shelf? *Eur. Heart J.* 2016;37(45):3372–3375. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw215.
13. James S.K., Stenestrand U., Lindback J., Carlsson J., Schersten F., Nilsson T. et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal

## Заключение

Хирургическая реваскуляризация коронарного русла (АКШ) в ранние сроки после стентирования КЗА с использованием голометаллических стентов у больных с ОКС и многососудистым поражением ассоциируется с большим количеством повторных реваскуляризаций коронарного русла и частоты возврата стенокардии по сравнению с аналогичной стратегией, но с применением современных стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролимус и биодеградируемым полимером.

- stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1933–1945. DOI: 10.1056/NEJMoa0809902.
14. Burne R.A., Serruys P.W., Baumbach A., Escaned J., Fajadet J., James S. et al. Report of a European Society of Cardiology – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur. Heart J.* 2015;36:2608–2620. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv203.
15. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия.* 2018;5(2):93–240. DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
16. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2016 год. М.: ЛА Графикс; 2016:220.
17. Bona K.H., Mannsverk J., Wiseth R., Aaberge L., Myreng Y., Nygård O. et al. Drug-Eluting or bare-metal Stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
18. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., Lindback J., Nilsson T., Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1009–1019. DOI: 10.1056/NEJMoa067722.
19. Kaiser C., Galatius S., Jeger R., Gilgen N., Skov Jensen J., Naber C. et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten – Effectivitäts Trial PROspective Validation Examination II (Basket – Prove II), a randomized controlled non inferiority 2-year outcome trial. *Circulation.* 2015;131:74–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013520.
20. Hsieh M.J., Chen C.C., Chang S.H., Wang C.Y., Lee C.H., Lin F.C. et al. Long-term outcomes of drug-eluting stents versus bare-metal stents in large coronary arteries. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):3785–3790. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.005.
21. Thielmann M., Leyh R., Massoudy P., Neuhäuser M., Aleksic I., Kamler M. et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(1):1441–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001024.
22. Rao C., Stanbridge R.L., Chikwe J., Pepper J., Skapinakis P., Aziz O. et al. Does previous percutaneous coronary stenting compromise the long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery? A microsimulation study. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(2):501–507. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.09.036.
23. Chocron S.C., Baillot R., Rouleau J.L., Warnica W.J., Block P., Johnstone D. et al. Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or stenting revascularization on outcomes after surgical revascularization: insights from the imagine study. *Eur. Heart J.* 2008;29(2):673–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn026.
24. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M., O'Brien S.M., Peterson E.D., Kolm P. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1467–1476. DOI: 10.1056/NEJMoa1110717.
25. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., Genereux P., Puskas J. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(23):2223–2235. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.
26. Emmert M.Y. CABG in the era of modern PCI. *Eur. Heart J.* 2017;38(26):2029–2032. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx328.

## References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Abugov S.A., Saakianlu.M., Pureskii M.V., Poliakov R.S., Pirkova A.A., Boltenev A.V. et al. Comparison of pharmacologic and endovascular strategies of treatment in CHD patients with chronic occlusions. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2013;6(3):4–9 (In Russ.).
3. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Besonov I.S., Gorbatenko E.A. et al. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in Tyumen region inhabitants. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(6):42–46 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46.
4. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
5. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
6. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., Chase A.J., Edwards R.J., Hughes L.O. et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(12):1115–1123. DOI: 10.1056/NEJMoa1305520.
7. Cardarelli F., Bellasi A., Ou F.S., Shaw L.J., Veledar E., Roe M.T. et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009;103(6):766–771. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.033.
8. Toma M., Buller C.E., Westerhout C.M., Fu Y., O'Neill W.W., Holmes D.R. Jr. et al. Nonculprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur. Heart J.* 2010;31(14):1701–1707. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq129.
9. Hannan E.L., Racz M.J., Walford G., Jones R.H., Ryan T.J., Bennett E. et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2174–2183. DOI: 10.1056/NEJMoa040316.
10. Thuijs D., Mohr F.W., Serruys P.W., Mack M.J., Holmes D.R., Morice M.C. et al. 10-year survival after bypass surgery versus drug-eluting stents: preliminary results of the randomized SYNTAX extended survival study "SYNTAXES". [https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept24-Mon/3pmET\\_SYNTAXES-tct-2018.pdf](https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept24-Mon/3pmET_SYNTAXES-tct-2018.pdf).
11. Buchanan G.L., Chieffo A., Bernelli C., Montorfano M., Carlino M., Latib A. et al. Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. *Eurointervention.* 2013;9(7):809–816. DOI: 10.4244/EIJV917A134.
12. Kassimis G., Banning A.P. Is it time to take bare metal stents off the catheter laboratory shelf? *Eur. Heart J.* 2016;37(45):3372–3375. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw215.
13. James S.K., Stenestrand U., Lindback J., Carlsson J., Schersten F., Nilsson T. et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1933–1945. DOI: 10.1056/NEJMoa0809902.
14. Burne R.A., Serruys P.W., Baumbach A., Escaned J., Fajadet J., James S. et al. Report of a European Society of Cardiology – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur. Heart J.* 2015;36:2608–2620. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv203.
15. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2018;5(2):93–240 (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
16. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2016). Moscow: LA Graphics; 2016:220 (In Russ.).
17. Bona K.H., Mannsverk J., Wiseth R., Aaberge L., Myreng Y., Nygård O. et al. Drug-Eluting or bare-metal Stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
18. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., Lindback J., Nilsson T., Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1009–1019. DOI: 10.1056/NEJMoa067722.
19. Kaiser C., Galatius S., Jeger R., Gilgen N., Skov Jensen J., Naber C. et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten – Effectivitäts Trial PROspective Validation Examination II (Basket – Prove II), a randomized controlled non inferiority 2-year outcome trial. *Circulation.* 2015;131:74–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013520.
20. Hsieh M.J., Chen C.C., Chang S.H., Wang C.Y., Lee C.H., Lin F.C. et al. Long-term outcomes of drug-eluting stents versus bare-metal stents in large coronary arteries. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):3785–3790. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.005.
21. Thielmann M., Leyh R., Massoudy P., Neuhäuser M., Aleksic I., Kamler M. et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(1):1441–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001024.
22. Rao C., Stanbridge R.L., Chikwe J., Pepper J., Skapinakis P., Aziz O. et al. Does previous percutaneous coronary stenting compromise the long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery? A microsimulation study. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(2):501–507. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.09.036.
23. Chocron S.C., Baillet R., Rouleau J.L., Warnica W.J., Block P., Johnstone D. et al. Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or stenting revascularization on outcomes after surgical revascularization: insights from the imagine study. *Eur. Heart J.* 2008;29(2):673–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn026.
24. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M., O'Brien S.M., Peterson E.D., Kolm P. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1467–1476. DOI: 10.1056/NEJMoa1110717.
25. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., Genereux P., Puskas J. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(23):2223–2235. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.
26. Emmert M.Y. CABG in the era of modern PCI. *Eur. Heart J.* 2017;38(26):2029–2032. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx328.

## Информация о вкладе авторов

Бочаров А.В. придумал и разработал дизайн исследования, участвовал в проведении исследования и первичной обработке данных, выполнил статистическую обработку данных, участвовал в обсуждении результатов.

Попов Л.В. придумал и разработал дизайн исследования, участвовал в проведении исследования и первичной обработке данных, участвовал в обсуждении результатов.

## Information on author contributions

The authors Bocharov A.V. and Popov L.V. invented and developed the design of the study and participated in the study and primary data processing. Statistical data processing was performed by Bocharov A.V. All the authors participated in the discussion of the results.



### Сведения об авторах

**Бочаров Александр Владимирович**, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Регионального сосудистого центра, Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева. ORCID 0000-0002-6027-2898.

E-mail: [bocharovav@mail.ru](mailto:bocharovav@mail.ru).

**Попов Леонид Валентинович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии; Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0530-3268.

E-mail: [popovcardio@mail.ru](mailto:popovcardio@mail.ru).



**Бочаров Александр Владимирович**, e-mail: [bocharovav@mail.ru](mailto:bocharovav@mail.ru).

### Information about the authors

**Aleksandr V. Bocharov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Regional Vascular Center, Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev. ORCID 0000-0002-6027-2898.

E-mail: [bocharovav@mail.ru](mailto:bocharovav@mail.ru).

**Leonid V. Popov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0530-3268.

E-mail: [popovcardio@mail.ru](mailto:popovcardio@mail.ru).



**Aleksandr V. Bocharov**, e-mail: [bocharovav@mail.ru](mailto:bocharovav@mail.ru).

Поступила 29.05.2019  
Received May 29, 2019





# Опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана CoreValve в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета

А.С. Васильев<sup>2</sup>, Д.В. Шматов<sup>1, 2</sup>, М.С. Столяров<sup>2</sup>, А.А. Сорокин<sup>2</sup>, Д.В. Иванов<sup>2</sup>, М.А. Новиков<sup>2</sup>, А.В. Зырянова<sup>2</sup>, Н.А. Михальчикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, 190103, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154

## Аннотация

**Введение.** С каждым годом количество операций транскатетерного протезирования аортального клапана увеличивается, как увеличивается и число центров, выполняющих данное вмешательство. В данной статье представлены результаты операций транскатетерного протезирования аортального клапана в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета.

**Материал и методы.** С декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. в Клинике имплантировано 46 самораскрывающихся транскатетерных клапанов двух поколений – CoreValve и CoreValve Evolute R. Все операции проведены пациентам высокого и крайне высокого хирургического риска по поводу выраженного аортального стеноза. Решение о выполнении TAVI принималось коллегиально в составе «сердечной команды».

**Результаты.** Большинство операций выполнялось под общим наркозом с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) трансфеморально (89%). В двух случаях (4,3%) потребовалась конверсия транскатетерной операции в открытую кардиохирургическую в связи с развитием интраоперационных осложнений. Госпитальная летальность составила 6,5%, нелетальные осложнения – 21,7%. В настоящее время получены среднесрочные результаты использования клапанов CoreValve. Функциональный класс сердечной недостаточности пациентов оценивается не выше II (по NYHA), период наблюдения составляет от 6 мес. до 2,5 лет, гемодинамические показатели функционирования клапана удовлетворительные. Ожидается получение среднесрочных результатов применения клапанов 2-й генерации – CoreValve Evolute R.

**Выводы.** Процедура TAVI у пациентов крайне высокого и высокого хирургического риска является альтернативой открытому протезированию аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК), показывает не худшие (non-inferiority) ранние и среднесрочные результаты, при этом протокол курации пациентов с интраоперационной аортальной недостаточностью 2-й степени требует дальнейшего совершенствования. Планируется проведение дальнейшего исследования с целью получения отдаленных результатов оперативного лечения.

<b>Ключевые слова:</b>	транскатетерное протезирование аортального клапана, аортальный стеноз, «сердечная команда».
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Васильев А.С., Шматов Д.В., Столяров М.С., Сорокин А.А., Иванов Д.В., Новиков М.А., Зырянова А.В., Михальчикова Н.А. Опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана CoreValve в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):153–160. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-153-160">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-153-160</a> .

# Experience of transcatheter implantation of CoreValve aortic valve bioprostheses in Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov

Alexei S. Vasilev<sup>2</sup>, Dmitry V. Shmatov<sup>1,2</sup>, Maxim S. Stolyarov<sup>2</sup>, Andrei A. Sorokin<sup>2</sup>, Dmitry V. Ivanov<sup>2</sup>, Maxim A. Novikov<sup>2</sup>, Anna V. Zyryanova<sup>2</sup>, Nadezhda A. Mikhal'chikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University,  
7-9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov,  
154, Fontanka Emb., Saint Petersburg, 190103, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Every year the number of operations of transcatheter aortic valve implantation increases, and the number of centers performing this intervention increases too. In this article we present the results of the operation of transcatheter aortic valve implantation at the Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov St. Petersburg State University.

**Material and Methods.** From December 2015 to December 2018, the specialists of the Clinic implanted 46 self-expanding transcatheter aortic valves of 2 generations – CoreValve and CoreValve Evolute R. All patients were patients of high and extremely high surgical risk for severe aortic stenosis. The decision on the implementation of TAVI was taken collectively as part of the “Heart Team”.

**Results.** Most operations were performed under general anesthesia with transfemoral access (89%). In 2 cases (4.3%) the conversion of transcatheter surgery into an open cardiac surgery was required due to the development of intraoperative complications. Hospital mortality was 6.5%, non-fatal complications were 21.7%. Now we have mid-term results of CoreValve valves implantation. The functional class of heart failure is estimated to be no higher than II (by NYHA), the observation period is from 6 months to 2.5 years, and the hemodynamic parameters of the valve are satisfactory. Medterm results from the use of CoreValve Evolute R are expected.

**Conclusion.** The TAVI procedure in patients of high and extremely high surgical risk is an alternative to open operation, showing not-worse (non-inferiority) early and medium-term results. Treatment of patients with intraoperative aortic insufficiency of the 2nd degree requires further improvement. Further research is planned with a view to obtaining long-term TAVI results.

**Keywords:** transcatheter aortic valve implantation, aortic stenosis, “heart team”.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Vasilev A.S., Shmatov D.V., Stolyarov M.S., Sorokin A.A., Ivanov D.V., Novikov M.A., Zyryanova A.V., Mikhal'chikova N.A. Experience of transcatheter implantation of CoreValve aortic valve bioprostheses in Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):153–160. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-153-160>.

## Введение

О постепенном демографическом старении населения известно с начала XX в. Так, доля пожилых людей в России выросла с 6,7% в 1939 г. до 11,9% в 1970 г., достигла 18,7% в 2001 г. и продолжает расти [1]. В сфере медицины это приводит к росту пациентов, имеющих болезни, характерные для пожилого возраста [2]. Одной из таких болезней является стеноз аортального клапана, встречаемость которого в популяции увеличивается с возрастом [3]. Наиболее частой причиной формиро-

вания стеноза является процесс дегенерации соединительной ткани, такие причины, как врожденная патология (двухстворчатый аортальный клапан) и хроническая ревматическая болезнь сердца, встречаются реже [4]. Аортальный стеноз является заболеванием, имеющим неуклонно прогрессирующее течение, при появлении симптомов продолжительность жизни пациента измеряется несколькими годами [5]. Оперативное лечение патологии в виде протезирования аортального клапана механическим или биологическим протезами у пациентов

низкого и среднего хирургического риска демонстрирует удовлетворительные операционные, средне- и долгосрочные результаты. При этом результаты открытого оперативного лечения у пациентов группы высокого хирургического риска остаются сомнительными – уровень периоперационной летальности, по данным некоторых авторов, достигает 15% [6]. Именно этим можно объяснить тот факт, что ~30% пациентов ежегодно отказываются от протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК) [7].

Высокая встречаемость патологии и неудовлетворительные результаты открытой хирургии послужили стимулом к развитию альтернативных методов лечения аортального стеноза. В 2002 г. французские специалисты во главе с А. Cribier выполнили первую операцию транскатетерной замены аортального клапана у терминального пациента с отмеченной в послеоперационном периоде стабилизацией состояния пациента. Успех послужил толчком к развитию методики транскатетерной имплантации аортального клапана (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI). В настоящее время в клинической практике наиболее широко распространены два варианта клапанов для TAVI – баллонорасширяемый протез Sapien (Edwards Lifesciences Inc., США) и саморасширяющийся CoreValve (Medtronic CoreValve Inc., США). У обеих медицинских компаний проведены многоцентровые рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность имплантации данных устройств в позицию аортального клапана при аортальном стенозе у пациентов высокого операционного риска (STS $\geq$ 8%): исследование PARTNER, проведенное Edwards Lifesciences Inc., включавшее 1057 пациентов, показало двухлетние результаты, которые были не хуже, чем при открытой хирургии [8]; исследование Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial, проведенное компанией Medtronic, включало в себя 795 пациентов и в течение первого года показало снижение смертности от всех причин в сравнении с группой открытой хирургии [9].

С 2002 г. в Европе и США были имплантированы десятки тысяч эндоваскулярных аортальных клапанов, что нашло отражение в рекомендациях: ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement, 2012 и ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults with Aortic Stenosis, 2017:

– TAVI рекомендуется пациентам с тяжелым, симптомным, кальцинированным стенозом трехстворчатого аортального клапана, подходящей для TAVI анатомией, прогнозируемой продолжительностью жизни более 12 мес., с чрезмерным хирургическим риском, определяемым такими факторами, как «хрупкость», предшествующая лучевая терапия, фарфоровая аорта, тяжелая сопутствующая патология.

– TAVI является разумной альтернативой хирургическому открытому вмешательству у пациентов с высоким хирургическим риском (критерии STS score  $\geq$ 8%) и средним хирургическим риском (критерии STS score 4–8%).

В Российской Федерации длительное время метод TAVI ограничивался финансовыми причинами, однако с 2015 г. в принятом Правительством РФ Постановлении [10] операция TAVI выделена в отдельный метод лечения патологии аортального клапана. В перспективе это должно способствовать росту числа ежегодно выполняемых операций, увеличению доступности данного вида лечения для населения.

## Материал и методы

В Центре кардиохирургии и интервенционной кардиологии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета с декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. выполнено 46 операций транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI).

Цель данного ретроспективного исследования: анализ операционных, ранних и среднесрочных результатов.

До 2018 г. в Центре использовались клапаны 1-й генерации – CoreValve, с января 2018 г. – клапаны 2-й генерации – CoreValve Evolute R. Всего было прооперировано 46 человек, в том числе 32 женщины (69,5%) и 14 мужчин (30,5%). Возраст, исходный функциональный класс сердечной недостаточности (по NYHA) и данные эхокардиографии представлены на рисунках 1, 2, в таблице 1, при этом средний возраст пациентов равен 76,3  $\pm$  16,3 года.

Таблица 1. Предоперационные данные эхокардиографии

Table 1. Preoperative echocardiographic characteristics of patients

Показатели Parameters	Среднее значение Mean value
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт. ст. Peak gradient, mm Hg	82,3 (52–93)
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст. Mean gradient, mm Hg	49,7 (39–53.)
Площадь отверстия аортального клапана, см <sup>2</sup> Orifice area, cm <sup>2</sup>	0,7 (0,4–0,9)
Трансклапанная скорость потока, м/с Flow rate, m/s	4,4 (3,8–5,2)
Соотношение КДО/КСО, мл EDV/ESV, ml	90/38 (72–145/16–56)
Фракция выброса по Симпсону, % Left ventricular ejection fraction, %	62,7 (20–72)
Толщина МЖП, мм IVS thickness, mm	15,2 (14–21)
Толщина ЗС ЛЖ, мм RW thickness, mm	14,3 (12–18)

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Note: EDV – left ventricular end diastolic volume, ESV – left ventricular end systolic volume, IVS – interventricular septum, RW – posterior wall of the left ventricle.

Частота встречаемости сопутствующей и фоновой патологии у данной группы пациентов представлена в таблице 2.

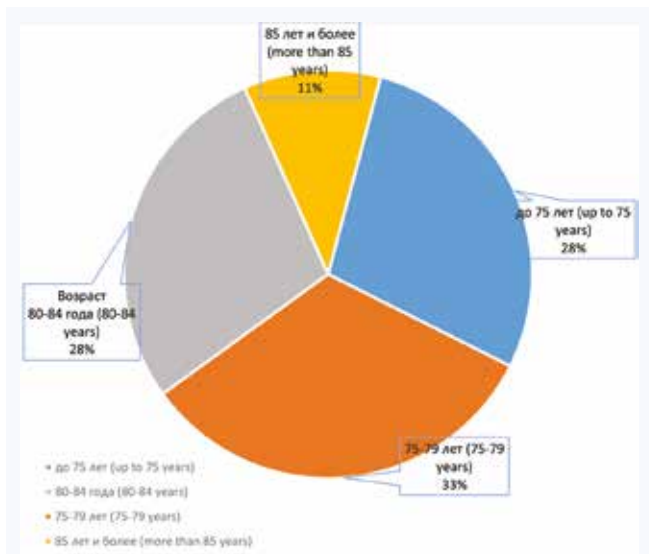


Рис. 1. Возрастные группы пациентов  
Fig. 1. Patient age groups

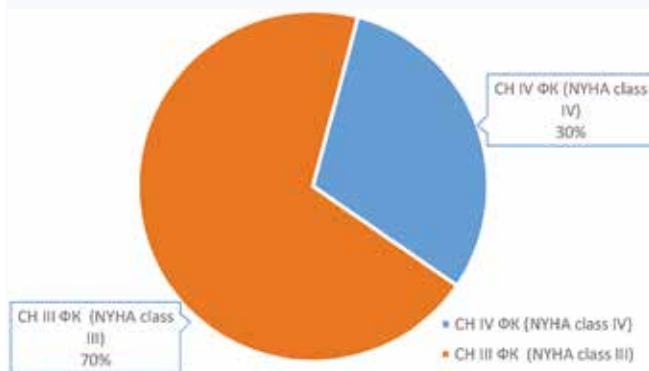


Рис. 2. Распределение пациентов по функциональному классу сердечной недостаточности (ФК по NYHA)  
Fig. 2. Patient groups by the functional class of heart failure (NYHA)

Таблица 2. Основные характеристики пациентов  
Table 2. Baseline characteristics of patients

Показатели Parameters	Частота встречаемости, % Frequency, %
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	19,6
Стентирование коронарных артерий PTCA	46
Операция коронарного шунтирования CABG	6,5
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора Permanent pacemaker implantation	8,6
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute stroke	8,6
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes mellitus 2 type	17,4
Хроническая болезнь почек 3Б-5-й стадии Chronic kidney disease	13,0
Хроническая обструктивная болезнь легких III стадии Chronic obstructive pulmonary disease	8,7

Острый инфаркт миокарда (19,6% пациентов) переносился пациентами в сроки от 1,5 до 12 лет до транскатетерной имплантации аортального клапана. При этом 32,6% пациентов не имели значимой сопутствующей патологии, высокие хирургические риски объяснялись возрастом пациентов, общей «хрупкостью» (frailty), наличием фарфоровой аорты.

Всем пациентам в ходе предоперационного обследования, помимо общеклинического минимума, были выполнены коронарография с последующей реваскуляризацией миокарда, трансторакальная эхокардиография с чреспищеводной эхокардиографией, мультиспиральная компьютерная томография сердца, аорты и подвздошно-бедренного сегмента.

## Результаты

Большая часть операций проводилась под общим наркозом с искусственной вентиляцией легких – ИВЛ (93,4%), только три операции выполнены под местной анестезией в области сосудистого доступа и в/в седацией. Средняя продолжительность операции первые 2 года составляла 125 мин, с 2018 г. отмечается уменьшение времени до 90 мин, что связано в большей мере с накоплением опыта, чем с переходом с CoreValve на новую систему CoreValve Evolute R. При этом длительность непосредственно самой имплантации клапана 2-й генерации незначительно увеличилась за счет использования возможности репозиционирования клапана (в 40% случаев). Трансфеморально с применением пункционного доступа к бедренной артерии (устройства для ушивания – Prostar и Perclose Proglide) было выполнено 33 операции (71,7%), 11 операций (23,9%) проведены с использованием открытого сосудистого доступа к бедренной артерии (с 2018 г. 100% операций выполняются пункционно). Пункционный доступ к артерии осуществлялся под ангиографическим контролем с применением функции road-map и обязательным ангиографическим контролем места пункции после ушивания. Альтернативные доступы использовались два раза: одна операция была выполнена из стерильного мини-Т доступа трансаортально (2,17%) по причине извитых кальцинированных подвздошных артерий, одна операция проведена с применением открытого сосудистого доступа к левой подключичной артерии в 3-м сегменте (2,17%) по причине стенозированных, извитых и кальцинированных подвздошных артерий, ранее выполненной операции коронарного шунтирования.

Всего было имплантировано 26 клапанов CoreValve (56,5%): восемь клапанов – № 26, 14 клапанов – № 29 и четыре клапана – № 31; 20 клапанов CoreValve Evolute R (43,5%): пять клапанов – № 26, 11 клапанов – № 29 и четыре клапана – № 34.

Общая летальность составила 6,5% (три пациента): один (2,2%) пациент скончался от геморрагического шока, вызванного патологией системы гемостаза, при трансаортальном доступе; два (4,3%) пациента – от полиорганной недостаточности после конверсии TAVI в



открытое кардиохирургическое вмешательство. Причиной конверсии у первого пациента явилась окклюзия ствола левой коронарной артерии (ЛКА) левой коронарной створкой и безуспешность эндоваскулярной коррекции данного осложнения: выполнена экстренная операция коронарного шунтирования; во втором случае – перфорация верхушки левого желудочка сверхжестким проводником (не *reshaped tip*) с последующим ушиванием дефекта и протезированием аортального клапана.

Нелетальные осложнения составили 21,7% (10 пациентов). У одного пациента (2,2%) возникла перфорация правого желудочка электродом временной эндокардиальной стимуляции (ВЭКС), потребовавшая стернотомии и ушивания перфорационного отверстия. У двух пациентов (4,3%) развилась полная АВ-блокада, потребовавшая имплантации двухкамерного постоянного электрокардиостимулятора – ЭКС (оба случая блокады произошли после имплантации клапана CoreValve Evolute R, в одном случае – № 29, в другом – № 34). В двух случаях (4,3%) при пункционном доступе возник тромбоз общей бедренной артерии, что потребовало ревизии и пластики артерий.

Все плановые операции завершены с незначительной аортальной недостаточностью, вызванной паравальвулярными ликами: в 86% операций (37 пациентов) имела место аортальная недостаточность 1-й степени, в 14% операций (6 пациентов) – аортальная недостаточность 2-й степени, причиной являлся массивный эксцентричный кальциноз клапана. Постдилатация применялась в 65% случаев (30 пациентов), и частота применения постдилатации не зависела от типа использованного клапана.

В 2018 г. возможность интраоперационного репозиционирования частично раскрытого протеза CoreValve Evolute R была использована в восьми случаях (40%).

В настоящее время получены среднесрочные результаты применения клапанов CoreValve: из 23 пациентов с имплантированным CoreValve, прооперированных с 2015 до 2018 г. и выписанных из стационара, имеется

информация о 20 пациентах (87%); с тремя пациентами потеряна связь. Из 20 пациентов один умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) через 13 мес. после операции, оставшиеся 19 пациентов находятся в удовлетворительном состоянии, функциональный класс сердечной недостаточности оценивается не выше II (по NYHA; период наблюдения составляет от 6 мес. до 2,5 лет). По данным контрольных эхокардиографий, через 6 мес. у данных 19 пациентов (73% от прооперированных с 2015 до 2018 гг.) не выявлено признаков тяжелого/умеренного аортального стеноза. Показатели функционирования клапана остаются стабильными, степень аортальной недостаточности также не увеличивалась по сравнению с послеоперационной в стационаре (табл. 3, рис. 3).

Ожидается получение среднесрочных результатов применения клапанов 2-й генерации – CoreValve Evolute R.

**Таблица 3.** Послеоперационные данные эхокардиографии (период наблюдения 6 мес.)

**Table 3.** Postoperative echocardiographic characteristics of patients (follow up 6 months)

Показатели Parameters	Среднее значение Mean value
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт. ст. Peak gradient, mm Hg	18,7 (15–24)
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст. Mean gradient, mm Hg	10,1 (7–16)
Трансклапанная скорость потока, м/с Flow rate, m/s	2,14 (1,88–2,84)
Соотношение КДО/КСО, мл EDV/ESV, ml	76,3/32,1 (48–112/15–50)
Фракция выброса по Симпсону, % Left ventricular ejection fraction, %	63,5 (38–76)

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка.

Note: EDV – left ventricular end diastolic volume, ESV – left ventricular end systolic volume.

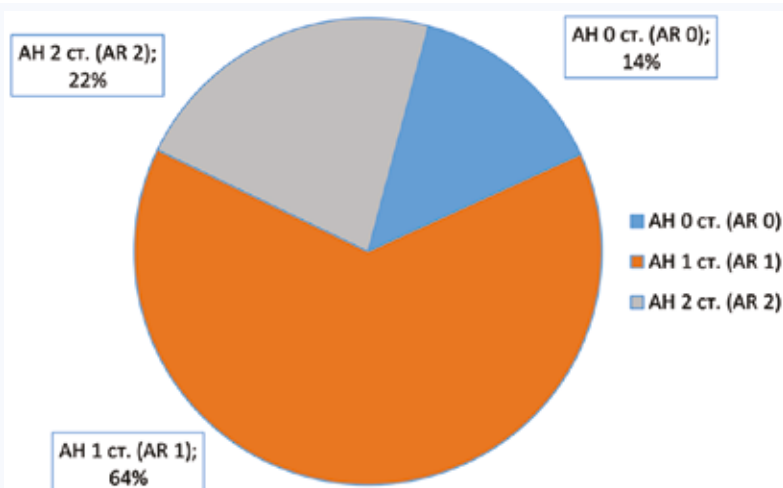


Рис. 3. Степень аортальной недостаточности (период наблюдения 6 мес.)  
 Fig. 3. Severity of aortic insufficiency (follow up 6 months)

## Обсуждение

Важным условием успешного выполнения процедуры TAVI является работа специалистов (сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, аритмологов, анестезиологов, функциональных диагностов, среднего и младшего медицинского персонала) в составе «сердечной команды» (Heart Team). Это позволяет в короткие сроки интра- и периперационно решать возникающие проблемы при имплантации и после нее.

При сравнении статистических данных, приводимых в ежегодном отчете Национального Регистра США (The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology – Transcatheter Valve Therapy Registry) [12], включающего в себя 54,782 пациента, с данными Центра кардиохирургии и интервенционной кардиологии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, можно сделать следующие выводы:

– средний возраст пациентов в целом сопоставим: 83 года – по данным Регистра и 76,3 года – по данным специалистов Клиники, сопоставимы и частота использования общей анестезии с ИВЛ (89,5 vs 93,4%), и частота применения феморального доступа (86,6 vs 95,7%);

– преобладание пациентов женского рода среди пациентов Центра (69,5 vs 48,3%), возможно, обусловлено преобладанием доли женщин среди всех жителей старшей возрастной группы в Российской Федерации;

– относительно высокая смертность среди пациентов Центра по сравнению с данными Регистра (6,5 vs 3,9%) объясняется процессом освоения данной методики («кривая обучения»);

– отсутствие в Центре таких осложнений, как ОНМК, острая почечная недостаточность, тяжелая аортальная недостаточность; встречаемость данных осложнений в Регистре с различной частотой заставляет предположить появление данных осложнений в периперационном периоде у пациентов Центра с увеличением количества выполненных операций;

– по данным эхокардиографии, на момент выписки из стационара пациенты Центра, подвергнутые оперативному лечению до 2018 г., имели аортальную недостаточность 2-й степени в 12,5% случаев, через 6 мес. – в 22% случаев (по данным Регистра США – в 29%), что значительно больше в сравнении с результатами, полученными при открытой хирургии [13]. Преобладание процента умеренной/выраженной аортальной недостаточности после TAVI над процентом умеренной/выраженной аорталь-

ной недостаточности после открытого протезирования аортального клапана наблюдается на протяжении всех лет выполнения TAVI, что подтверждается неоднократно проводимыми исследованиями [12, 13]. В компаниях-производителях клапанов для TAVI вносятся изменения в структуру клапанов, направленные на уменьшение паравальвулярных ликвов, уменьшение частоты встречаемости и степени выраженности аортальной недостаточности – в основном это формирование дополнительной «юбки» у протеза в зоне его фиксации в кольце аортального клапана. В настоящее время в США и Европе одобрены к применению и имплантируются усовершенствованные модели клапанов для TAVI – CoreValve Evolute R и CoreValve Evolute PRO у компании Medtronic и Sapien 3, Sapien 3 Ultra у компании Edwards Lifesciences.

## Выводы

Процедура TAVI у пациентов крайне высокого и высокого хирургического риска является альтернативой традиционному способу лечения – открытому протезированию аортального клапана в условиях ИК, показывает не худшие (non-inferiority) ранние и среднесрочные результаты. Заключение мультидисциплинарной команды (Heart Team) о предпочтении для пациента методики TAVI/открытого протезирования аортального клапана активно рекомендуется экспертами [11]. Наличие Heart Team при проведении TAVI позволяет значительно уменьшить интраоперационную летальность, повысить вероятность выживания пациента при развитии экстренных периперационных осложнений. Кривая обучения в Клинике высоких медицинских технологий имени Пирогова показывает, что с накоплением опыта периперационная летальность при выполнении операций TAVI значительно снижается (с 11,5% в 2015–2016 гг. до 0% в 2018 г.).

В настоящее время в Клинике имеются среднесрочные результаты оперативного лечения с использованием клапана CoreValve. Планируется последующее наблюдение за пациентами, что позволит получить более точные данные об отсроченных результатах оперативного лечения, оценить динамику аортальной недостаточности, параклапанных фистул, выработать тактику ведения пациентов с аортальной недостаточностью II, II–III ст., определить сроки дегенерации створок протеза аортального клапана. Ожидается получение среднесрочных результатов применения клапанов 2-й генерации – CoreValve Evolute R.

## Литература

1. Вишневский А.Г. Демографические вызовы нового века. *Демоскоп Weekly*. 2003;139–140. <http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0139/tema04.php>
2. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2003;24:1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
3. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)9208-8.
4. Iung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(9):962–270. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
5. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M., Czerny M., Mundigler G., Graf S. et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151–156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
6. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D., Schaff H.V., Orzulak T.A., Morris J.J. et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996;11(5):1026–1036.

7. lung B., Cachier A., Baron G., Messika-Zeitoun D., Delahaye F., Tornos P. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur. Heart J.* 2005;26(24):2714–2720.
8. Makkar R.R., Fontana G.P., Jilaihawi H., Kapadia S., Pichard A.D., Douglas P.S. et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(18):1696–1704. DOI: 10.1056/NEJMoa1202277.
9. Popma J.J., Adams D.H., Reardon M.J., Yakubov S.J., Kleiman N.S., Heimansohn D. et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(19):1972–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.
10. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». <http://base.garant.ru/70812574>
11. Holmes D.R., Mack M.J., Kaul S., Agnihotri A., Alexander K.P., Bailey S.R. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(13):1200–1254. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.001.
12. Grover F.L., Vemulapalli S., Carroll J.D., Edwards F.H., Mack M.J., Thourani V.H. et al. 2016 Annual report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2017;69(10):1215–1230. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.033.
13. Thyregod H.G.H., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N., Nissen H., Kjeldsen B.J., Petursson P. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis 1-year results from the all-comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2015;65(20):2184–2194. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.014.

## References

1. Vishnevsky A.G. Demographic challenges of the new century. *Demoscope Weekly.* 2003:139–140 (In Russ.). <http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0139/tema04.php>
2. lung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2003;24:1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
3. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
4. lung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(9):962–270. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
5. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M., Czerny M., Mundigler G., Graf S. et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(1):151–156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
6. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D., Schaff H.V., Orzulak T.A., Morris J.J. et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996;11(5):1026–1036.
7. lung B., Cachier A., Baron G., Messika-Zeitoun D., Delahaye F., Tornos P. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur. Heart J.* 2005;26(24):2714–2720.
8. Makkar R.R., Fontana G.P., Jilaihawi H., Kapadia S., Pichard A.D., Douglas P.S. et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(18):1696–1704. DOI: 10.1056/NEJMoa1202277.
9. Popma J.J., Adams D.H., Reardon M.J., Yakubov S.J., Kleiman N.S., Heimansohn D. et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(19):1972–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.
10. Resolution of the Government of the Russian Federation of November 28, 2014 No. 1273 “On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2015 and for the planning period of 2016 and 2017” (In Russ.). <http://base.garant.ru/70812574>
11. Holmes D.R., Mack M.J., Kaul S., Agnihotri A., Alexander K.P., Bailey S.R. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(13):1200–1254. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.001.
12. Grover F.L., Vemulapalli S., Carroll J.D., Edwards F.H., Mack M.J., Thourani V.H. et al. 2016 Annual Report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2017;69(10):1215–1230. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.033.
13. Thyregod H.G.H., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N., Nissen H., Kjeldsen B.J., Petursson P. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis 1-year results from the all-comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2015;65(20):2184–2194. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.014.

## Информация о вкладе авторов

Васильев А.С. – статистическая обработка и анализ данных, написание статьи.

Шматов Д.В. – утверждение окончательной версии статьи.

Столяров М.С. – обоснование рукописи.

Сорокин А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Иванов Д.В. – получение и анализ данных, разработка концепции статьи.

Новиков М.А. – разработка концепции статьи.

Зырянова А.В. – получение и анализ данных.

Михальчикова Н.А. – получение и анализ данных.

## Information on author contributions

Vasilev A.S. – statistical processing and analysis of data, writing an article.

Shmatov D.V. – approval of the final version of the article.

Stolyarov M.S. – rationale of the article.

Sorokin A.A. – verification of critical intellectual content.

Ivanov D.V. – data acquisition and analysis, article concept development.

Novikov M.A. – article concept development.

Zyryanova A.V. – data acquisition and analysis.

Mikhail'chikova N.A. – data acquisition and analysis.



## Сведения об авторах

**Васильев Алексей Сергеевич**, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0002-6754-1536.

E-mail: [vasas.med@gmail.com](mailto:vasas.med@gmail.com).

**Шматов Дмитрий Викторович**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1), заместитель директора по кардиохирургии. ORCID 0000-0002-1296-8161.

E-mail: [dv.shmatov@gmail.com](mailto:dv.shmatov@gmail.com).

**Столяров Максим Станиславович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0002-8116-815X.

E-mail: [m\\_stolyarov@mail.ru](mailto:m_stolyarov@mail.ru).

**Сорокин Андрей Александрович**, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0003-0493-4209.

E-mail: [soroikn@gmail.com](mailto:soroikn@gmail.com).

**Иванов Дмитрий Валерьевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0003-4616-7001.

E-mail: [ivanov0007@mail.ru](mailto:ivanov0007@mail.ru).

**Новиков Максим Анатольевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0002-4765-2482.

E-mail: [maxnow@mail.ru](mailto:maxnow@mail.ru).

**Зырянова Анна Владимировна**, канд. мед. наук, врач кардиолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0002-6839-3467.

E-mail: [azyr@list.ru](mailto:azyr@list.ru).

**Михальчикова Надежда Анатольевна**, врач кардиолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Лечебно-диагностический комплекс на Фонтанке (Стационар 1). ORCID 0000-0002-2650-1685.

E-mail: [n.mikhailchikova@gmail.com](mailto:n.mikhailchikova@gmail.com).

 **Васильев Алексей Сергеевич**, e-mail: [vasas.med@gmail.com](mailto:vasas.med@gmail.com).

## Information about the authors

**Aleksei S. Vasilev**, Cardiovascular Surgeon, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-6754-1536.

E-mail: [vasas.med@gmail.com](mailto:vasas.med@gmail.com).

**Dmitry V. Shmatov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Deputy Director for Cardiac Surgery, Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-1296-8161.

E-mail: [dv.shmatov@gmail.com](mailto:dv.shmatov@gmail.com).

**Maxim S. Stolyarov**, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-8116-815X.

E-mail: [m\\_stolyarov@mail.ru](mailto:m_stolyarov@mail.ru).

**Andrei A. Sorokin**, Cardiovascular Surgeon, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint-Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0003-0493-4209.

E-mail: [soroikn@gmail.com](mailto:soroikn@gmail.com).

**Dmitry V. Ivanov**, Anesthesiologist, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0003-4616-7001.

E-mail: [ivanov0007@mail.ru](mailto:ivanov0007@mail.ru).

**Maxim A. Novikov**, Anesthesiologist, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-4765-2482.


E-mail: [maxnow@mail.ru](mailto:maxnow@mail.ru).

**Anna V. Zyryanova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-6839-3467.

E-mail: [azyr@list.ru](mailto:azyr@list.ru).

**Nadezhda A. Mikhailchikova**, Cardiologist, Clinic of Advanced Medical Technologies n.a. Nikolay I. Pirogov, Saint Petersburg State University; Treatment and Diagnostics Center at Fontanka (Hospital No. 1). ORCID 0000-0002-2650-1685.

E-mail: [n.mikhailchikova@gmail.com](mailto:n.mikhailchikova@gmail.com).

 **Aleksei S. Vasilev**, e-mail: [vasas.med@gmail.com](mailto:vasas.med@gmail.com).

Поступила 03.06.2019  
Received June 03, 2019





<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-161-171>  
УДК 616-06:616.36-008.51]-073.75



# Современные методы лучевой диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом механической желтухи

**В.В. Зарубин, А.П. Куражов, В.Д. Завадовская, О.В. Родионова,  
О.С. Тонких, И.Ю. Клиновицкий**

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

## Аннотация

Механическая желтуха (МЖ) – синдром, характеризующийся желтушным окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер, являющийся осложнением патологических процессов, приводящих к нарушению оттока желчи на различных уровнях желчевыводящих путей. МЖ представляет собой совокупность различных заболеваний, имеющих различное начало, течение и исход, а также этиологию, что указывает на трудности диагностического процесса. Выявление причины холестаза и лечение пациентов с синдромом МЖ остается актуальной и трудно решаемой задачей клинической медицины в силу неуклонного роста заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) и высокой частоты диагностических ошибок. Последние могут привести к возникновению и прогрессированию печеночной недостаточности, а также развитию тяжелых осложнений, которые, в свою очередь, могут стать причиной летального исхода. Значительная роль в выявлении патологии ГПДЗ принадлежит лучевым методам исследования, таким как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), чрескожно-чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС), интрадуктальная ультрасонография (ИДУС), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), спиральная компьютерная томография (СКТ), а также СКТ-холангиография (СКТ-ХГ). Вместе с тем следует отметить, что на сегодняшний день не существует устоявшегося общепринятого лучевого алгоритма, использующегося в определении причин билиарной обструкции. А это, в свою очередь, приводит к многократному или последовательному неэффективному использованию всех возможных методов визуализации, усложняя диагностический алгоритм. В связи с этим целесообразно углубленное изучение отечественных и зарубежных литературных источников, освещающих проблему ранней и высокоэффективной диагностики причин билиарной обструкции у пациентов с МЖ.

<b>Ключевые слова:</b>	механическая желтуха, холестаз, холангиокарцинома, холангиопанкреатография, компьютерная томография, спиральная компьютерная томография.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Зарубин В.В., Куражов А.П., Завадовская В.Д., Родионова О.В., Тонких О.С., Клиновицкий И.Ю. Современные методы лучевой диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом механической желтухи. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):161–171. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-161-171">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-161-171</a> .

✉ Зарубин Владислав Вадимович, e-mail: [Vladislav.zrb@gmail.com](mailto:Vladislav.zrb@gmail.com).

# Modern imaging modalities for diseases associated with obstructive jaundice syndrome

Vladislav V. Zarubin, Alexey P. Kurazhov, Vera D. Zavadovskaja, Oksana V. Rodionova, Olga S. Tonkikh, Igor Ju. Klinovitskiy

Siberian State Medical University,  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

Obstructive jaundice (OJ) is a syndrome characterized by bile staining of the skin, mucous membranes, and sclera as a complication of pathological processes that lead to disruption of the bile ducts at various levels of the biliary tract. Obstructive jaundice represents various diseases with different onset, course, and outcome, as well as etiology, which implies the difficulties of the diagnostic process. Identification of a cholestasis cause and treatment of patients with OJ remain urgent and difficult tasks due to the steady rise in diseases of the hepatopancreatoduodenal zone (HPDZ) and the high frequency of diagnostic errors. The latter can lead to the progression of liver failure, as well as to the development of severe complications, which, in turn, are fatal. A significant role in detecting HPDZ pathology belongs to the radiological methods of studies, such as transabdominal ultrasonography (TUS), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), endoscopic ultrasound (EUS), intraductal ultrasonography (IDUS), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), helical computed tomography (hCT), and helical CT cholangiography (hCT-CG). However, it should be noted that, as of today, there is no well-established conventional radiological algorithm for determining the causes of biliary obstruction. This, in turn, leads to repeated or sequential inefficient administration of all possible methods of visualization, complicating the diagnostic algorithm. In this regard, it is advisable to perform an in-depth study of the Russian and foreign literature sources, highlighting the problem of an early and highly effective diagnostics of the causes of biliary obstruction in patients with OJ.

<b>Keywords:</b>	obstructive jaundice, cholestasis, cholangiocarcinoma, cholangiopancreatography, computed tomography, spiral computed tomography.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Zarubin V.V., Kurazhov A.P., Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V., Tonkikh O.S., Klinovitskiy I.Ju. Modern imaging modalities for diseases associated with obstructive jaundice syndrome. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):161–171. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-161-171">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-161-171</a> .

Механическая желтуха (МЖ) – синдром, характеризующийся желтушным окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер, являющийся осложнением патологических процессов, приводящих к нарушению оттока желчи на различных уровнях желчевыводящих путей [1]. МЖ широко распространена в хирургической практике и в большинстве случаев требует безотлагательного оперативного вмешательства [2]. МЖ не является самостоятельным заболеванием и, следовательно, не имеет четких статистических данных, а также половозрастной характеристики. Вместе с тем, по имеющимся литературным данным, заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) сопровождаются обструкцией билиарного дерева в 12,0–45,2% случаев [3]. Причинами МЖ могут быть как злокачественные (25,5–59,0%), так и доброкачественные (11,6–74,4%) заболевания ГПДЗ [4]. Холедохолитиаз является наиболее частой доброкачественной причиной МЖ, наблюда-

ется у 8,1–26,8% больных с желчекаменной болезнью (ЖКБ), несколько реже МЖ может быть ассоциирована со стенозом большого дуоденального сосочка (БДС), осложняющим течение холедохолитиаза, а также с панкреатитом, стриктурой общего желчного протока, дивертикулум двенадцатиперстной кишки [3]. К МЖ также могут приводить паразитарные инвазии печени (эхинококкоз, описторхоз), вызывающие нарушение пассажа желчи. Отдельную группу причин МЖ составляют аномалии развития желчных путей (атрезия желчных путей, болезнь Кароли). В структуре злокачественных заболеваний ГПДЗ, сопровождающихся синдромом МЖ, частота опухолевого поражения головки поджелудочной железы варьирует от 8,3 до 54–77,3%. Более редкими причинами МЖ являются опухоли БДС и терминального отдела общего желчного протока, холангиокарцинома (включая опухоль Клацкина), рак желчного пузыря, метастатическое поражение печени [4, 5].

Выявление причины холестаза и лечение пациентов с синдромом МЖ остается актуальной и трудно решаемой задачей клинической медицины в силу неуклонного роста заболеваний ГПДЗ и высокой частоты (12–38%) диагностических ошибок. Последние могут привести к возникновению и прогрессированию печеночной недостаточности, а также развитию тяжелых осложнений, таких как гнойный холангит, абсцесс печени, билиарный сепсис, желудочно-кишечное кровотечение, которые, в свою очередь, могут стать причиной летального исхода в 10–30% [3], а по некоторым данным, – в 7,2–45,0% случаев [4].

Ранняя дифференциальная диагностика причин МЖ является весьма востребованной, поскольку определяет планирование адекватного объема хирургического вмешательства и улучшает отдаленные результаты лечения. Несмотря на внушительные достижения в области хирургии, точная диагностика заболеваний ГПДЗ остается сложной задачей. Причинами этого являются инвазивный характер поражения желчных путей и анатомического комплекса ворот печени при развитии патологии злокачественного характера, а также варьирование нормальной анатомии билиарного дерева в широких пределах. Неверная оценка анатомических структур может приводить к осложнениям не только на этапе оперативного вмешательства, но и оказывать отрицательное влияние на прогноз заболевания. Кроме того, непрямую задачу представляет собой и дифференциальная диагностика природы стриктур желчных протоков [6, 7].

На сегодняшний день формирование полноценного представления о характере внепеченочной обструкции невозможно без использования методов медицинской визуализации. Определение уровня обструкции и установление причины, вызывающей развитие синдрома МЖ, являются первоочередными задачами, необходимыми для планирования лечебной тактики. Следовательно, своевременность и точность дооперационного определения причины и уровня обструкции желчных путей, а также предоперационная визуализация и оценка состояния органов ГПДЗ в настоящее время напрямую зависят от адекватного применения современных методов лучевой диагностики.

Методы медицинской визуализации, используемые для выявления причины, уровня и степени билиарной обструкции, включают в себя трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), чрескожно-чреспеченочную холангиографию (ЧЧХГ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС), интрадуктальную ультрасонографию (ИДУС), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), спиральную компьютерную томографию (СКТ), а также спиральную КТ-холангиографию (СКТ-ХГ) [6–9]. Вместе с тем, несмотря на молниеносное развитие технологий медицинской визуализации, в литературных источниках отсутствует единое мнение относительно того, какие лучевые модальности являются предпочтительными в конкретной клинической ситуации. А это, в свою очередь,

приводит к многократному или последовательному неэффективному использованию всех возможных методов визуализации, усложняя диагностический алгоритм.

В связи с этим целесообразно углубленное изучение отечественных и зарубежных литературных источников, освещающих проблему ранней и высокоэффективной диагностики причин билиарной обструкции у пациентов с МЖ.

Среди широкого спектра лучевых модальностей, применяемых в диагностике причин МЖ, выделяют прямые и непрямые визуализирующие методы.

К первым относят рентгеновскую ЭРХПГ и ЧЧХГ. Данные методы являются инвазивными и ассоциированы с достаточно высоким риском осложнений, однако обладают дополнительными возможностями, такими как забор образцов тканей для гистологического исследования и проведение лечебных манипуляций (дренирование желчных протоков, их стентирование и литоэкстракция). Основные ограничения методов связаны с риском развития контраст-индуцированного панкреатита и холангита, а в более редких случаях – перфораций и кровотечений. Недостатком указанных методов является отсутствие возможности выявления внепротоковых изменений при внешней компрессии желчных протоков окружающими патологически измененными тканями ГПДЗ [10, 11].

Непрямые лучевые модальности, такие как МРХПГ, ЭУС и СКТ, позволяют получать диагностические изображения, несомненно, лучшего качества, а также, наряду с их неинвазивностью, обладают возможностью стадирования злокачественных новообразований ГПДЗ при меньшей частоте возможных осложнений [12, 13].

Вместе с тем следует отметить, что на сегодняшний день не существует устоявшегося общепринятого лучевого алгоритма, использующегося в определении причин билиарной обструкции. Однако считается, что на первом этапе диагностического поиска у пациентов с МЖ методом выбора является ТАУЗИ, так как данный метод является неинвазивным, широкодоступным, простым в применении, практически не имеющим противопоказаний, а в ряде случаев ключевым в определении обструктивного генеза желтухи. Визуализация холестаза – расширенных желчных протоков – при использовании ТАУЗИ обычно расценивается как признак билиарной обструкции, что в сочетании с гипербилирубинемией служит диагностическим критерием наличия синдрома МЖ. В то же время отсутствие признаков внутрипеченочной холангиоэктазии не всегда позволяет исключить факт обструкции внепеченочных желчных протоков [14]. В целом, метод обладает достаточно высокой точностью выявления внепеченочной обструкции (77,0–96,4%) по косвенным признакам [15, 16]. Вместе с тем точность определения уровня обструкции и ее причины при доброкачественном характере поражения составляет 27,0–92,6 и 23,0–85,3% соответственно, при злокачественном характере – 91,3 и 88,4% соответственно [16, 17]. Чувствительность определения злокачественного характера поражения ГПДЗ варьирует от 5% для терминального отдела общего желчного протока до 67–81% – для прочих локализаций. Еще

меньшей информативностью ТАУЗИ обладает в определении локализации и протяженности стриктур внепеченочных желчных протоков. Значительно ограничивают возможности метода ретродуоденальное расположение общего желчного протока, избыточная масса тела пациента и метеоризм [18].

Другим методом диагностики билиарной обструкции является ЭРХПГ. Метод включает в себя использование дуоденоскопа с наличием боковой оптики, что дает возможность визуализировать область большого дуоденального сосочка (БДС). Дуоденоскоп оснащен каналом, позволяющим проводить катетер для канюлирования БДС с последующим введением контрастного препарата в желчные и панкреатические протоки и получением соответствующих диагностических изображений. Чувствительность метода в диагностике холедохолитиаза варьирует в пределах 79–95%, а специфичность – 92–98% [10]. Несмотря на то, что ряд рентгенологических симптомов, выявляемых при проведении данного исследования, может свидетельствовать о злокачественном характере заболевания, вызвавшего билиарную обструкцию, для его подтверждения требуется гистологическое исследование. Вместе с тем с процедурой ЭРХПГ могут быть сопряжены такие манипуляции, как забор материала для гистологического исследования, установка билиарных стентов, бужирование стриктур желчных протоков, литоэкстракция и папиллосфинктеротомия [10, 15, 19]. Помимо этого, ЭРХПГ может быть дополнена методами, используемыми для забора образцов тканей, такими как внутрипротоковая браш-биопсия (чувствительность – 6–64%, специфичность – 100%), тонкоигольная аспирационная биопсия, щипцовая биопсия. Данные методы обладают сравнительно невысокими показателями чувствительности (20–60%), но почти 100%-й специфичностью [20]. Помимо высокой диагностической эффективности ЭРХПГ включает в себе колоссальные терапевтические возможности, благодаря способности совершать лечебные манипуляции, в частности, паллиативные вмешательства при билиарных обструкциях злокачественной природы. К недостаткам метода относят необходимость медикаментозной седации пациентов и высокую операторозависимость. Кроме того, метод обладает ограниченными возможностями в выявлении мелких конкрементов в расширенных желчных протоках в условиях пневмобилии, нередко возникающей на этапе заполнения желчных путей контрастным препаратом, что затрудняет дифференциальную диагностику конкрементов и пузырьков газа [21, 22]. Это обстоятельство может явиться причиной как увеличения продолжительности исследования, так и проведения необоснованной папиллосфинктеротомии. Помимо этого, использование данной методики всегда сопряжено с определенным риском возникновения холангита [23]. Известны и трудности с забором гистологического материала при проведении ЭРХПГ. Так, в ряде случаев объема тканей, получаемых с помощью ЭРХПГ, недостаточно для выполнения информативного гистологического исследования. А это, в свою очередь, вызывает необходимость проведения

дополнительных процедур, таких как тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭУС, СКТ, или же полноценного оперативного вмешательства [20]. Помимо этого, в мировой литературе приводятся данные о том, что указанный метод позволяет проводить оценку новообразований поджелудочной железы далеко не во всех случаях. Общая частота осложнений, возникающих при использовании как диагностической, так и лечебной ЭРХПГ, составляет 3–8%, а смертность – 0,02–0,5%. В связи с этим в настоящее время данный метод рекомендуется применять только в качестве лечебной процедуры, поскольку его диагностический потенциал примерно такой же, как и у непрямых визуализирующих методов, выгодно отличающихся от ЭРХПГ своей неинвазивностью [10].

Еще одним прямым визуализирующим методом билиарной обструкции является ЧЧХГ. Данный метод включает в себя пункцию передней брюшной стенки с помощью пункционной иглы, введение её во внутрипеченочные желчные протоки печени под контролем рентгеноскопии или УЗИ, последующее введение контрастного вещества и определение уровня обструкции. При этом удается добиться контрастирования внутри- и внепеченочных желчных протоков практически в 100% случаев. Дополнительным преимуществом метода является возможность проведения наружного дренирования желчных протоков и, как следствие, снижение степени билирубинемии. Частота осложнений при использовании ЧЧХГ составляет около 5%, смертность – 0,1% [7]. К осложнениям ЧЧХГ относят желчный перитонит, гемобилию, сепсис, абдоминальные кровотечения, образование внутрипеченочных свищевых ходов, пневмоторакс, подпеченочные и надпеченочные абсцессы, а также аллергические реакции на введение рентгеноконтрастных препаратов [24].

ЭУС представляет собой УЗИ ГПДЗ, проводимое с помощью эндоскопического доступа, целью которого является получение диагностических изображений билиарной системы и поджелудочной железы с высоким разрешением. Для этого используются эхоэндоскопические датчики с частотным диапазоном от 7,5 до 12 МГц, что обеспечивает проникновение ультразвуковых волн на глубину до 8–10 см. Метод позволяет эффективно контролировать забор тканевого материала в форме аспирата, что известно в литературе как тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭУС [17, 20]. ЭУС обладает высокой точностью определения причин внепеченочной обструкции. В целом, точность выявления билиарной обструкции различного генеза составляет 95,9% (100% – для рака поджелудочной железы, 75% – для злокачественного поражения общего желчного протока, 100% – для злокачественного поражения периампулярной локализации БДС, 92,9% – для холедохолитиаза), тем самым превосходя показатели классической ЭРХПГ и МРХПГ. Чувствительность и специфичность ЭУС в диагностике холедохолитиаза составляют 92,9 и 97,9% соответственно, а в диагностике периампулярной карциномы – 97,5 и 97,6% соответственно. Помимо этого, в литературе имеются указания на возможность дифференцирования



различных типов обструкции злокачественного генеза с помощью ЭУС [17].

В последние годы ЭУС стала занимать лидирующие позиции в оценке объемных образований поджелудочной железы. Так, В. Bournet и соавт. [25] сообщают о высокой чувствительности метода в выявлении рака поджелудочной железы, превышающей 90%, в том числе для пораженных размером менее 2–3 см, чувствительность определения которых с помощью КТ не превышает 55%. Данный факт является особенно важным, поскольку к пациентам с небольшими опухолями с успехом применимы методы радикального оперативного лечения [26]. Также во многих исследованиях показано, что ЭУС обладает более высокой чувствительностью обнаружения опухолей БДС (95–100%) по сравнению с СКТ (5–68%) и ТАУЗИ (5–24%) и, помимо этого, обеспечивает более точное определение Т-компонента (78–94%) и N-компонента (64–82%). В то же время ЭУС не может быть отнесена к основополагающим методам диагностики холангиокарцином [27, 28]. ЭУС имеет преимущество по сравнению с ЭРХПГ, так как является менее инвазивным и обладает способностью определять большее количество причин билиарной обструкции с точностью, превосходящей ЭРХПГ [29–31]. Данный метод не сопряжен с лучевой нагрузкой и не требует введения контрастных препаратов. К ограничениям метода относят высокую операторозависимость и стоимость оборудования при его низкой доступности, а также большую продолжительность исследования и необходимость проведения медикаментозной седации. Кроме того, метод имеет ограниченную область визуализации (не более 8–10 см в окружении зонда). Получение диагностической информации может быть затруднено наличием хирургических клипс, стентов и металлических аппаратных швов после операций на желудке и двенадцатиперстной кишке, а также пневмобилии и дивертикулов двенадцатиперстной кишки. Неудачное выполнение процедуры имеет место в 2% случаев [32].

Возможности методов лучевой диагностики в процессе исследования состояния желчевыведительных путей возросли в связи с внедрением МРХПГ. Метод основан на получении T2-взвешенных изображений с регистрацией сигнала от жидкости, находящейся в желчных и панкреатических протоках, и не предполагает использования каких-либо контрастных препаратов. МРХПГ включает в себя постпроцессорную обработку серий диагностических изображений и последующее получение трехмерных реконструкций желчных протоков [6, 33, 34]. Современные методики МРХПГ позволяют визуализировать всю желчевыведительную систему за одну задержку дыхания (20 с и менее), обеспечивают высокое пространственное разрешение, позволяют визуализировать мелкие желчные протоки вплоть до четвертого порядка [32]. Метод позволяет устанавливать наличие и уровень билиарной обструкции в 85–100% случаев. Чувствительность и специфичность диагностики стриктур желчных протоков составляют 93,5 и 94,4% соответственно [7, 35]. В определении конкрементов желчных путей чувствительность, специфичность и точность МРХПГ составля-

ют 77,4–93,3%, 75,7–100% и 80,5–85,9% соответственно. Однако в случае диагностики конкрементов размерами менее 5 мм и дилатации общего желчного протока более 7 мм диагностическая эффективность МРХПГ снижается [36–38]. МРХПГ информативна в диагностике холангиокарциномы, позволяя точно определять локализацию билиарной обструкции, её степень и выраженность. МРХПГ сопоставима с ЭРХПГ по диагностической точности; чувствительность, специфичность и точность данных методик составляют для МРХПГ 81, 70 и 76% соответственно, а для ЭРХПГ – 85,7; 82,6 и 92,2% соответственно. Сочетание МРХПГ со стандартной МРТ печени и МР-ангиографией позволяет получать информацию о размерах опухоли, степени ее распространения на желчные протоки и сосудистой инвазии [39]. Чувствительность и специфичность сочетания МРХПГ с классической МРТ в выявлении различных форм рака поджелудочной железы составляют 95 и 96% соответственно, в то время как изолированное применение МРХПГ обладает вариабельными показателями чувствительности, колеблющимися от 30 до 98% [40]. В дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных поражений органов ГПДЗ сочетание МРТ/МРХПГ обладает чувствительностью, специфичностью и точностью, равной 81, 70 и 76% соответственно [35], а согласно данным М. Suthar и соавт. (2015) [13], – 85,7; 96,3 и 93,3% соответственно. Однако при этом диагностика онкологических заболеваний поджелудочной железы, протекающих без расширения желчных протоков, затруднительна [41], а поражения БДС не выявляются в связи с неудовлетворительной визуализацией стенки двенадцатиперстной кишки или наличием газа в ее просвете [42]. Комбинация МРХПГ с классической МРТ и МРА позволяет получать довольно полную информацию о злокачественных поражениях желчных протоков, степени инвазии паренхимы поджелудочной железы и сосудистых стенок [43]. Помимо высокой диагностической эффективности, основные преимущества МРХПГ заключаются в отсутствии лучевой нагрузки, неинвазивности, отсутствии необходимости в седации пациента и внутривенного введения контрастного препарата. При этом диагностические изображения могут быть получены у большинства пациентов, в том числе имеющих сложные билиодигестивные анастомозы. Несомненным преимуществом МРХПГ является возможность визуализации билиарного дерева выше и ниже уровня его полной обструкции [44]. Основное преимущество МРХПГ в диагностике и лечении холангиокарцином заключается в возможности неинвазивного реконструирования трехмерной модели билиарного дерева пациента, что помогает планировать объем последующего оперативного вмешательства [39]. К основным недостаткам МРХПГ относят невозможность синхронного проведения незамедлительных лечебных манипуляций и наличие противопоказаний, включающих клаустрофобию и имплантированные в организм пациента пара- и ферромагнитные металлоконструкции. Диагностическую эффективность МРХПГ могут снижать артефакты, обусловленные металлическими клипсами в области исследования, пневмо-

билией и наличием дивертикулов двенадцатиперстной кишки, а также ошибочное принятие неизменных или аномальных кровеносных сосудов за структуры билиарных путей. Вместе с тем недостаточное пространственное разрешение методики не позволяет проводить точную оценку дистальных желчных протоков, что ограничивает ее диагностический потенциал [32].

СКТ в настоящее время является методом выбора для детальной оценки органов ГПДЗ при наличии билиарной обструкции, обладающим способностью получения субмиллиметровых срезов, что позволяет оптимально визуализировать желчные протоки. Помимо этого, СКТ дает возможность использовать дополнительные инструменты постпроцессорной обработки изображений, таких как комбинация мультипланарных реконструкций, метода проекции максимальной и минимальной интенсивностей (MPR, MIP и MinIP), значительно улучшающие визуализацию желчных протоков по сравнению со стандартными аксиальными КТ-граммами. Также данная техника дает возможность обследовать все органы брюшной полости для определения анатомической распространенности злокачественного процесса в случае его обнаружения [45–47]. Методика исследования заключается в поэтапном сканировании в нативную фазу для выявления обызвествленных конкрементов в желчных протоках, а затем внутривенном введении контрастного препарата автоматическим инжектором со скоростью около 3 мл/с. Диагностические изображения артериальной, порто-венозной и отсроченной фаз получают на 18–35-й, 60–70-й с и 10–15-й мин соответственно [45, 46].

СКТ ГПДЗ обладает высокой точностью в определении причин внепеченочной билиарной обструкции. Чувствительность, специфичность и точность метода в целом варьируют в пределах 90–100%, 87,9–100% и 83,3–100% соответственно [45, 46]. В диагностике холедохолитиаза чувствительность СКТ составляет 91,7–100%, специфичность – 89–100%, точность – 94,1–98%. Однако отдельные литературные источники сообщают о неудовлетворительных возможностях метода в определении конкрементов диаметром менее 3 мм, особенно низкоплотных и локализованных в расширенном общем желчном протоке [8, 48]. СКТ способна предоставлять довольно полную информацию о локализации стриктур билиарного дерева. В частности, в выявлении стриктур доброкачественной природы А. Singh и соавт. (2014) [12] сообщают о 100%-й точности метода, в то время как по данным А. Taheri и соавт. (2016) [45], чувствительность, специфичность и точность СКТ составляют 62,5; 95,8 и 87% соответственно, а по данным R.P. Mathew и соавт. (2016) [46], – 100, 97,8 и 98% соответственно. В диагностике билиарной обструкции злокачественного характера, вызванной периампулярной карциномой и холангиокарциномой, чувствительность, специфичность, точность МСКТ составляют 97,14; 85,71, 100% и 97,14; 83,33; 100% соответственно [12]. Схожие показатели диагностической эффективности СКТ в диагностике билиарной обструкции злокачественного генеза получены в исследовании А. Taheri и соавт. (2016) [45], они составили 95,8; 84,6 и

90% соответственно. Помимо этого, в некоторых работах имеются указания на возможность успешной дифференциальной диагностики различных типов обструкции злокачественного характера. Так, в исследовании R.P. Mathew и соавт. (2016) [46] злокачественная природа билиарной обструкции была корректно идентифицирована в 22 из 23 случаев, а чувствительность, специфичность и точность составили 100; 95,65 и 98% соответственно. Помимо определения локализации стриктуры, СКТ позволяет определять степень расширения желчных протоков, а также протяженность сосудистой инвазии (с положительными прогностическими значениями до 100%) [36]. Кроме этого, было установлено, что наиболее часто со стриктурами именно злокачественного происхождения ассоциированы локальное утолщение стенок желчных протоков, их контрастное усиление и увеличение регионарных лимфатических узлов [35]. При этом считается, что КТ-признаками неоперабельности злокачественных заболеваний ГПДЗ с билиарной обструкцией являются контактная инвазия печеночной или портальной вен, а также распространение опухоли по брюшине. Вместе с тем даже контрастная СКТ имеет ограничения в определении анатомических особенностей билиарного дерева, учет которых необходим для определения адекватного объема оперативных вмешательств, а также в оценке внепротокового компонента опухолей [36].

В мировой практике СКТ является методом выбора для визуализации злокачественных поражений поджелудочной железы [49, 50]. Типичная внутрипротоковая аденокарцинома определяется как гиподенсное образование с нечеткими, неровными контурами, ассоциированное с расширением желчных или панкреатических протоков. Чувствительность СКТ-диагностики данной опухоли составляет порядка 70% для опухолей размерами до 2 см и до 98% – при размерах новообразований более 2 см [49]. Помимо этого, МСКТ позволяет определять соответствующие косвенные (вторичные) признаки неоплазмы. Так, опухоли головки и тела поджелудочной железы сопровождаются дилатацией желчных и панкреатических протоков более чем в 80 и 50% случаев соответственно. Также опухоль поджелудочной железы нередко вызывает обрыв главного панкреатического протока, атрофию паренхимы поджелудочной железы, а также всевозможные изменения ее контуров [51]. Считается, что СКТ не может заменить ЭРХПГ ввиду дополнительных возможностей последнего метода, таких как высокий терапевтический потенциал и возможность забора тканевого материала для гистологического исследования [52]. С другой стороны, на сегодняшний день СКТ с использованием различного рода реконструкций рассматривают как быстровыполнимую и неинвазивную методику, обладающую высокой диагностической точностью. В дополнение к этому СКТ может быть полезной при предоперационном планировании, когда лечебные манипуляции с помощью ЭРХПГ не требуются или не могут быть проведены.

В мировой литературе имеются немногочисленные сообщения об изучении диагностического потенциала

СКТ в условиях прямого контрастирования билиарного дерева посредством ЭРХПГ, ЧЧХГ либо с использованием предустановленного паллиативного дренирования желчных протоков [53, 54]. Так, метод, предложенный Н.К. Kim и соавт. (2006) [54], объединяет СКТ и прямые методики контрастирования желчных протоков при билиарной обструкции с целью визуализации желчных протоков с одномоментным выявлением возможного внепеченочного морфологического субстрата. Данный метод заключается во введении неионного рентгеноконтрастного препарата (йопромида, 370 мг йода в 1 мл), разведенного в соотношении 1:6 с физиологическим раствором, через назобилиарный зонд или предустановленный дренаж в желчных протоках. Введение контрастного вещества прекращается, как только пациент сообщает о появлении дискомфорта в правом подреберье. В дальнейшем дренажи перекрываются для предотвращения утечки контрастного вещества, и пациенту проводится СКТ. В целом процедура переносится больными удовлетворительно. Авторами данного метода установлено, что он позволил добиться достаточного наполнения билиарного дерева рентгеноконтрастным препаратом, построить 3D-реконструкции желчного дерева приемлемого для диагностики качества у пациентов с подозрением на холангиокарциному, а также правильно определить объем и распространенность опухоли у 10 из 11 пациентов (90,9%) [53].

СКТ в условиях прямого контрастирования билиарного дерева с последующим построением трехмерных реконструкций также применялась А. Andert и соавт. (2017) [54] для проведения оценки резектабельности опухолей желчных протоков. Однако эти авторы отметили, что предоперационная визуализация желчных протоков с помощью указанного метода не имеет статистически значимого преимущества в определении объема резекции опухоли по сравнению с классической ЭРХПГ. Вместе с тем в литературе имеются данные о СКТ с внутривенным контрастным усилением, комбинированной с прямым контрастированием желчных протоков, проводимой с целью определения распространенности холангиокарциномы, установления степени прорастания сосудов, а также выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов [52].

В мировой литературе относительно СКТ также приводятся сообщения о применении КТ-холангиографии с использованием гепатоспецифичных препаратов, позво-

ляющей получить контрастирование желчных протоков за счет экскреции рентгеноконтрастного препарата гепатоцитами. Предлагаемый метод заключается в КТ-сканировании ГПДЗ через 30–60 мин после внутривенного болюсного введения гепатоспецифичного препарата меглюмина йотроксата (Biliscopin). Установлено, что с помощью КТ-холангиографии с гепатоспецифичными препаратами можно визуализировать желчные протоки, оценивать их проходимость, выявлять послеоперационные осложнения, такие как истечение желчи, и определять функцию желчно-кишечных анастомозов [55]. Однако метод имеет свои технические ограничения. Так, у пациентов с выраженным расширением желчных протоков не удается получить удовлетворительное контрастирование билиарного дерева с помощью гепатоспецифичных препаратов. Помимо этого, применение данных препаратов противопоказано при гипербилирубинемии, одном из основных проявлений синдрома МЖ. В связи с этим в настоящий момент выпуск препарата в Российской Федерации остановлен, а во многих странах мира ограничен.

Таким образом, на сегодняшний день в литературе представлены отдельные данные относительно роли СКТ-холангиографии в сочетании с внутривенным контрастированием в диагностике заболеваний ГПДЗ, сопровождаемых синдромом МЖ. Помимо этого, ряд авторов сообщают о применении нативной КТ-холангиографии и КТ с внутривенным контрастированием в сочетании с прямым контрастированием желчных протоков, проводимых с целью выявления холангиокарциномы и оценки ее резектабельности. Однако при этом отсутствуют сообщения об использовании данных методов в диагностике более широкого круга причин билиарной обструкции, в том числе доброкачественного генеза. Также не изучалось место КТ-холангиографических методов в диагностическом алгоритме исследования пациентов с синдромом МЖ при отсутствии разработанной лучевой семиотики патологии ГПДЗ.

По мере решения существующих проблем методы СКТ в сочетании с прямым контрастированием желчных протоков могут занять лидирующее место в алгоритме лучевой диагностики у пациентов с синдромом МЖ. Таким образом, создается необходимость дальнейшего изучения возможностей КТ-холангиографических методов в диагностике заболеваний ГПДЗ, сопровождаемых синдромом МЖ.

## Литература

1. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:832.
2. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция). *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(3):50–57.
3. Малаханов В.А., Селиверстов П.В., Гумеров Р.Р. Нарушение проходимости желчевыводящих путей. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016;147(8):5–10.
4. Елисеев С.М., Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Гумеров Р.Р. Обоснование хирургической тактики при механической желтухе (аналитический обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;5(75): 233–239.
5. Красильников Д.М., Захарова А.В., Миргасимова Д.М., Нигматзянов Р.И. Комплексное лечение больных с механической желтухой. *Практическая медицина*. 2014;5(81):71–74.
6. Hyodo T., Kumano S., Kushiata F., Okada M., Hirata M., Tsuda T. et al. CT and MR cholangiography: Advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1015):887–896.
7. Saluja S.S., Sharma R., Pal S., Sahni P., Chattopadhyay T.K. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. *HPB (Oxford)*. 2007;9(5):373–382. DOI: 10.1080/13651820701504207.



8. Bricault I. Biliary obstruction: Not always simple! *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(7–8):729–740. DOI: 10.1016/j.diii.2013.03.011.
9. Nguyen N.Q., Schoeman M.N., Ruszkiewicz A. Clinical utility of EUS before cholangioscopy in the evaluation of difficult biliary strictures. *Gastrointest. Endosc.* 2013;78(6):868–874. DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.020.
10. Kujawski K., Stasiak M., Rysz J. Qualification for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and treatment of extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Archives of Medical Science*. 2015;11(6):1213–1216. DOI: 10.5114/aoms.2015.56347.
11. Yang J., Li W., Si X., Zhang J., Cao Y. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in the elderly. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2018;28(2):e44–e48. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000499.
12. Singh A., Mann H.S., Thukral C.L., Singh N.R. Diagnostic accuracy of MRCP as compared to ultrasound/CT in patients with obstructive jaundice. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2014;8(3):103–107. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8149.4120.
13. Suthar M., Purohit S., Bhargava V., Goyal P. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2015;9(11):TC08-TC12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14174.6771.
14. Махмадов Ф.И., Курбонов К.М., Нуров З.Х., Гулахмадов А.Д., Собиоров А.Дж. Современные аспекты диагностики и лечения механических желтух. *Новости хирургии*. 2013;21(6):113–122.
15. Makmun D., Fauzi A., Shatri H. Sensitivity and specificity of magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography against endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosing choledocholithiasis: The Indonesian experience. *Clin. Endosc.* 2017;50(5):486–490. DOI: 10.5946/ce.2016.159.
16. Verma S., Sahai S., Gupta P., Munshi A., Verma S., Goyal P. Obstructive jaundice-aetiological spectrum, clinical, biochemical and radiological evaluation at a tertiary care teaching hospital. *The Internet Journal of Tropical Medicine*. 2010;7(2).
17. Chen C.H., Yang C.C., Yeh Y.H., Yang T., Chung T.C. Endosonography for suspected obstructive jaundice with no definite pathology on ultrasonography. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015;114(9):820–828. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.09.005.
18. Lindsell D.R. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet*. 1990;335:390–393.
19. Dacha S., Chawla S., Lee J.E., Keilin S.A., Cai Q., Willingham F.F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with ampullary biopsy vs ERCP alone: A matched-pairs controlled evaluation of outcomes and complications. *Gastroenterol. Rep. (Oxford)*. 2017;5(4):277–281. DOI: 10.1093/gastro/gow044.
20. Lee Y.N., Moon J.H., Choi H.J., Kim H.K., Choi S.Y., Choi M.H. et al. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer Medicine*. 2017;6(3):582–590. DOI: 10.1002/cam4.1034.
21. Pasanen P., Partanen K., Pikkariainen P., Alhava E., Pirinen A., Janatuinen E. et al. Ultrasonography, CT, and ERCP in the diagnosis of choledochal stones. *Acta Radiol.* 1992;33:53–56.
22. Shimizu S., Tada M., Kawai K. Diagnostic ERCP. *Endoscopy*. 1994;26:88–92.
23. Nix G.A., Schmitz P.I., Wilson J.H., van Blankenstein M., Groeneveld C.F., Hofwijk R. Carcinoma of the head of the pancreas. Therapeutic implications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Gastroenterology*. 1984;87:37–43.
24. Jan Y.Y., Chen M.F. Percutaneous trans-hepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis: long-term results. *Gastrointest. Endosc.* 1995;42:1–5.
25. Bournet B., Gayral M., Torrisani J., Selves J., Cordelier P., Buscail L. Role of endoscopic ultrasound in the molecular diagnosis of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(31):10758–10768. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10758.
26. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2014;6(9):360–368. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i9.360.
27. Tummala P., Junaidi O., Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2011;2(3):168–174. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.036.
28. Tse F., Barkun J.S., Romagnuolo J., Friedman G., Bornstein J.D., Barkun A.N. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(6):409–425. DOI: 10.1080/13651820600746867.
29. Henedige T.P., Neo W.T., Venkatesh S.K. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):14. DOI: 10.1186/1470-7330-14-14.
30. Amouyal P., Amouyal G., Levy P., Tuzet S., Palazzo L., Vilgrain V. et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*. 1994;106:1062–1067.
31. Buscarini E., Tansini P., Vallisa D., Zambelli A., Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest. Endosc.* 2003;57:510–518. DOI: 10.1067/mge.2003.149.
32. Guibaud L., Bret P.M., Reinhold C., Atri M., Barkun A.N. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology*. 1995;197:109–115.
33. Adibelli Z.H., Adatepe M., Isayeva L., Esen O.S., Yildirim M. Pancreas divisum: A risk factor for pancreaticobiliary tumors – an analysis of 1628 MR cholangiography examinations. *Diagn. Interv. Imaging*. 2017;98(2):141–147. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.004.
34. Arrivé L., Ruiz A., El Mouhadi S., Azizi L., Monnier-Cholley L., Menu Y. MRI of cholangitis: Traps and tips. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013;94(7–8):757–770. DOI: 10.1016/j.diii.2013.03.006.
35. Yeo D., Perini M.V., Muralidharan V., Christophi C. Focal intrahepatic strictures: A review of diagnosis and management. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(7):425–434. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00481.x.
36. Lee S.L., Kim H.K., Choi H.H., Jeon B.S., Kim T.H., Choi J.M. et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect bile duct stones in acute biliary pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(1):22–28. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.004.
37. Polistina F.A., Frego M., Bisello M., Manzi E., Vardanega A., Perin B. Accuracy of magnetic resonance cholangiography compared to operative endoscopy in detecting biliary stones, a single center experience and review of literature. *World J. Radiol.* 2015;7(4):70–78. DOI: 10.4329/wjrv.7.4.70.
38. Ali M., Ahmed I., Akhtar W., Sattar A., Hussain M., Abbas Z. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangio-pancreatography in evaluation of obstructive jaundice. *J. Pak. Med. Assoc.* 2012;62(10):1053–1056.
39. Yu X.R., Huang W.Y., Zhang B.Y., Li H.Q., Geng D.Y. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP. *Clin. Radiol.* 2014;69(6):567–573. DOI: 10.1016/j.crad.2014.01.001.
40. Altman A., Zangan S.M. Benign biliary strictures. *Seminars in Interventional Radiology*. 2016;33:297–306. DOI: 10.1055/s-0036-1592325.
41. Adamek H.E., Albert J., Breer H., Weitz M., Schilling D., Riemann J.F. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190–193.
42. David V., Reinhold C., Hochman M., Chuttani R., McKee J., Waxman I. et al. Pitfalls in the interpretation of MR cholangiopancreatography. *American Journal of Roentgenology*. 1998;170:10559.
43. Choi J.Y., Kim M.J., Lee J.M., Kim K.W., Lee J.Y., Han J.K. et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191:1448–1457. DOI: 10.2214/AJR.07.3992.
44. Manfredi R., Barbaro B., Masselli G., Vecchioli A., Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004;24:155–164. DOI: 10.1055/s-2004-828892.
45. Taheri A., Rostamzadeh A., Gharib A., Fatehi D. Efficacy of multidetector-row computed tomography as a practical tool in comparison to invasive procedures for visualization of the biliary obstruction. *Acta Informatica Medica*. 2016;24(4):257–260.
46. Mathew R.P., Moorkath A., Basti R.S., Suresh H.B. Value and accuracy of multidetector computed tomography in obstructive jaundice. *Polish Journal of Radiology*. 2016;81:303–309. DOI: 10.12659/PJR.896680.
47. Ringe K.I., Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015;29(2):253–265. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.004.
48. Petrescu I., Bratu A.M., Petrescu S., Popa B.V., Cristian D., Burcos T. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice. *Journal of Medicine and Life*. 2015;8(2):226–231.



49. Frampas E., David A., Regenet N., Touchefeu Y., Meyer J., Morla O. Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn. Interv. Imaging*. 2016;97(12):1207–1223. DOI: 10.1016/j.diii.2016.07.008.
50. Chu L.C., Singhi A.D., Haroun R.R., Hruban R.H., Fishman E.K. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. *Diagn. Interv. Imaging*. 2017;98(3):191–202. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.005.
51. Barral M., Faraoun S.A., Fishman E.K., Dohan A., Pozzessere C., Berthelin M.A. et al. Imaging features of rare pancreatic tumors. *Diagn. Interv. Imaging*. 2016;97(12):1259–1273. DOI: 10.1016/j.diii.2016.07.013.
52. Hong S.S. Biliary ductal evaluation of hilar dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings results — feasibility study. *Radiology*. 2006;238(1):300–308. DOI: 10.1148/radiol.2381041902.
53. Lee H.Y., Kim S.H., Lee J.M., Kim S.-W., Jang J.-Y., Han J.K. et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined ct and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006;239(1):113–121. DOI: 10.1148/radiol.2383050419.
54. Andert A., Bruners P., Heidenhain C., Ulmer F., Klink C.D., Alizai P.H. et al. Impact of preoperative three-dimensional computed tomography cholangiography on postoperative resection margin status in patients operated due to hilar cholangiocarcinoma. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;1947023. DOI: 10.1155/2017/1947023.
18. Lindsell D.R. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet*. 1990;335:390–393.
19. Dacha S., Chawla S., Lee J.E., Keilin S.A., Cai Q., Willingham F.F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with ampullary biopsy vs ERCP alone: A matched-pairs controlled evaluation of outcomes and complications. *Gastroenterol. Rep. (Oxford)*. 2017;5(4):277–281. DOI: 10.1093/gastro/gow044.
20. Lee Y.N., Moon J.H., Choi H.J., Kim H.K., Choi S.Y., Choi M.H. et al. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer Medicine*. 2017;6(3):582–590. DOI: 10.1002/cam4.1034.
21. Pasanen P., Partanen K., Pikkariainen P., Alhava E., Pirinen A., Janatuinen E. et al. Ultrasonography, CT, and ERCP in the diagnosis of choledochal stones. *Acta Radiol*. 1992;33:53–56.
22. Shimizu S., Tada M., Kawai K. Diagnostic ERCP. *Endoscopy*. 1994;26:88–92.
23. Nix G.A., Schmitz P.I., Wilson J.H., van Blankenstein M., Groeneveld C.F., Hofwijk R. Carcinoma of the head of the pancreas. Therapeutic implications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Gastroenterology*. 1984;87:37–43.
24. Jan Y.Y., Chen M.F. Percutaneous trans-hepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis: long-term results. *Gastrointest. Endosc.* 1995;42:1–5.
25. Bournet B., Gayral M., Torrisani J., Selves J., Cordelier P., Buscail L. Role of endoscopic ultrasound in the molecular diagnosis of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(31):10758–10768. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10758.
26. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2014 Sept. 15;6(9):360–368. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i9.360.
27. Tummala P., Junaidi O., Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2011 Sept.; 2(3):168–174. DOI: 10.3978/j.issn.2078–6891.2011.036.
28. Tse F., Barkun J.S., Romagnuolo J., Friedman G., Bornstein J.D., Barkun A.N. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(6):409–425. DOI: 10.1080/13651820600746867.
29. Hennedige T.P., Neo W.T., Venkatesh S.K. Imaging of malignancies of the biliary tract— an update. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):14. DOI: 10.1186/1470-7330-14–14.
30. Amouyal P., Amouyal G., Levy P., Tuzet S., Palazzo L., Vilgrain V. et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*. 1994;106:1062–1067.
31. Buscarini E., Tansini P., Vallisa D., Zambelli A., Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest. Endosc.* 2003;57:510–518. DOI: 10.1067/mge.2003.149.
32. Guibaud L., Bret P.M., Reinhold C., Atri M., Barkun A.N. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology*. 1995;197:109–115.
33. Adibelli Z.H., Adatepe M., Isayeva L., Esen O.S., Yildirim M. Pancreas divisum: A risk factor for pancreaticobiliary tumors — an analysis of 1628 MR cholangiography examinations. *Diagn. Interv. Imaging*. 2017;98(2):141–147. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.004.
34. Arrivé L., Ruiz A., El Mouhadi S., Azizi L., Monnier-Cholley L., Menu Y. MRI of cholangitis: Traps and tips. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013;94(7–8):757–770. DOI: 10.1016/j.diii.2013.03.006.

35. Yeo D., Perini M.V., Muralidharan V., Christophi C. Focal intrahepatic strictures: A review of diagnosis and management. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(7):425–434. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00481.x.
36. Lee S.L., Kim H.K., Choi H.H., Jeon B.S., Kim T.H., Choi J.M. et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect bile duct stones in acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(1):22–28. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.004.
37. Polistina F.A., Frego M., Bisello M., Manzi E., Vardanega A., Perin B. Accuracy of magnetic resonance cholangiography compared to operative endoscopy in detecting biliary stones, a single center experience and review of literature. *World J. Radiol.* 2015;7(4):70–78. DOI: 10.4329/wjr.v7.i4.70.
38. Ali M., Ahmed I., Akhtar W., Sattar A., Hussain M., Abbas Z. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangio-pancreatography in evaluation of obstructive jaundice. *J. Pak. Med. Assoc.* 2012;62(10):1053–1056.
39. Yu X.R., Huang W.Y., Zhang B.Y., Li H.Q., Geng D.Y. Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP. *Clin. Radiol.* 2014;69(6):567–573. DOI: 10.1016/j.crad.2014.01.001.
40. Altman A., Zangan S.M. Benign biliary strictures. *Seminars in Interventional Radiology*. 2016;33:297–306. DOI: 10.1055/s-0036-1592325.
41. Adamek H.E., Albert J., Breer H., Weitz M., Schilling D., Riemann J.F. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190–193.
42. David V., Reinhold C., Hochman M., Chuttani R., McKee J., Waxman I. et al. Pitfalls in the interpretation of MR cholangiopancreatography. *American Journal of Roentgenology*. 1998;170:10559.
43. Choi J.Y., Kim M.J., Lee J.M., Kim K.W., Lee J.Y., Han J.K. et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191:1448–1457. DOI: 10.2214/AJR.07.3992.
44. Manfredi R., Barbaro B., Masselli G., Vecchioli A., Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004;24:155–164. DOI: 10.1055/s-2004-828892.
45. Taheri A., Rostamzadeh A., Gharib A., Fatehi D. Efficacy of multidetector-row computed tomography as a practical tool in comparison to invasive procedures for visualization of the biliary obstruction. *Acta Informatica Medica*. 2016;24(4):257–260.
46. Mathew R.P., Moorkath A., Basti R.S., Suresh H.B. Value and accuracy of multidetector computed tomography in obstructive jaundice. *Polish Journal of Radiology*. 2016;81:303–309. DOI: 10.12659/PJR.896680.
47. Ringe K.I., Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015;29(2):253–265. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.004.
48. Petrescu I., Bratu A.M., Petrescu S., Popa B.V., Cristian D., Burcos T. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice. *Journal of Medicine and Life*. 2015;8(2):226–231.
49. Frampas E., David A., Regenet N., Toucheffeu Y., Meyer J., Morla O. Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn. Interv. Imaging*. 2016;97(12):1207–1223. DOI: 10.1016/j.diii.2016.07.008.
50. Chu L.C., Singhi A.D., Haroun R.R., Hruban R.H., Fishman E.K. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. *Diagn. Interv. Imaging*. 2017;98(3):191–202. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.005.
51. Barral M., Faraoun S.A., Fishman E.K., Dohan A., Pozzessere C., Berthelin M.A. et al. Imaging features of rare pancreatic tumors. *Diagn. Interv. Imaging*. 2016;97(12):1259–1273. DOI: 10.1016/j.diii.2016.07.013.
52. Hong S.S. Biliary ductal evaluation of hilar dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings results – feasibility study. *Radiology*. 2006;238(1):300–308. DOI: 10.1148/radiol.2381041902.
53. Lee H.Y., Kim S.H., Lee J.M., Kim S.-W., Jang J.-Y., Han J.K. et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined ct and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006;239(1):113–121. DOI: 10.1148/radiol.2383050419.
54. Andert A., Bruners P., Heidenhain C., Ulmer F., Klink C.D., Alizai P.H. et al. Impact of preoperative three-dimensional computed tomography cholangiography on postoperative resection margin status in patients operated due to hilar cholangiocarcinoma. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;1947023. DOI: 10.1155/2017/1947023.

## Информация о вкладе авторов

Зарубин В.В. – концепция и дизайн статьи, поисково-аналитическая работа, написание текста статьи.

Куражов А.П. – концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Завадовская В.Д. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Родионова А.В. – анализ данных, редактирование.

Тонких О.С. – анализ данных, редактирование.

Клиновицкий И.Ю. – анализ данных, редактирование, проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Сведения об авторах

**Зарубин Владислав Вадимович**, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5986-1030.

E-mail: [Vladislav.zrb@gmail.com](mailto:Vladislav.zrb@gmail.com).

**Куражов Алексей Петрович**, д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1316-5421.

E-mail: [kurazhovap@mail.ru](mailto:kurazhovap@mail.ru).

**Завадовская Вера Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский

## Information on author contributions

Zarubin V.V. – development of study concept and design; data retrieval; data analysis; article writer.

Kurazhov A.P. – development of study concept and design; data analysis; revision of the essential intellectual content of the manuscript.

Zavadovskaja V.D. – providing a rationale; revision of the essential intellectual content of the manuscript; and final approval of the manuscript content for publication.

Rodionova A.V. – data analysis and interpretation; editorial revision.

Tonkikh O.S. – data analysis and interpretation; editorial revision.

Klinovitskiy I.Yu. – data analysis and interpretation; editorial revision; revision of the essential intellectual content of the manuscript.

## Information about the authors

**Vladislav V. Zarubin**, Postgraduate Student, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5986-1030.

E-mail: [vladislav.zrb@gmail.com](mailto:vladislav.zrb@gmail.com).

**Alexey P. Kurazhov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1316-5421.

E-mail: [kurazhovap@mail.ru](mailto:kurazhovap@mail.ru).

**Vera D. Zavadovskaja**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6231-7650.

E-mail: [wzdav@mail.ru](mailto:wzdav@mail.ru).


государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6231-7650.

E-mail: [wdzav@mail.ru](mailto:wdzav@mail.ru).

**Родионова Оксана Валерьевна**, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения томографических методов исследования, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Тонких Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, заведующий отделением томографических методов исследования, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.


**Клиновский Игорь Юрьевич**, канд. мед. наук, врач-хирург, заведующий клиникой общей хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

 **Зарубин Владислав Вадимович**, e-mail: [Vladislav.zrb@gmail.com](mailto:Vladislav.zrb@gmail.com).

**Oksana V. Rodionova**, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Tomographic Methods of Study, Siberian State Medical University.

**Olga S. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Tomographic Methods of Study, Siberian State Medical University.

**Igor Ju. Klinovitskiy**, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Head of the General Surgery Department, Siberian State Medical University.

 **Vladislav V. Zarubin**, e-mail: [vladislav.zrb@gmail.com](mailto:vladislav.zrb@gmail.com).

Поступила 22.04.2019  
Received April 22, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-172-178>  
УДК 616.131-008.331.1-02:[616.711-007.54/.55-06:616.124.3]



## Легочная гипертензия у пациентки с кифосколиотической болезнью сердца

М.Б. Карабашева, Н.М. Данилов, О.В. Сагайдак, Д.И. Даренский,  
В.К. Лазуткина, И.Е. Чазова

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

### Аннотация

Кифосколиоз – это комбинированная деформация позвоночника, которая приводит к уменьшению объема «работающей» легочной ткани с развитием альвеолярной гиповентиляции и гипоксической вазоконстрикции легочных артерий. Данные изменения в небольшом проценте случаев вызывают повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. Патогенез легочной гипертензии (ЛГ) при кифосколиозе имеет сходство с ЛГ на фоне обструктивного апноэ сна или гиповентиляции на фоне ожирения. Пациенты с уже сформированной ЛГ теоретически могут быть кандидатами на стандартную патогенетическую терапию препаратами, однако доказательств эффективности данного лечения в настоящее время нет.

<b>Ключевые слова:</b>	кифосколиоз, легочная гипертензия, альвеолярная гиповентиляция, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, хроническая сердечная недостаточность.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Даренский Д.И., Лазуткина В.К., Чазова И.Е. Легочная гипертензия у пациентки с кифосколиотической болезнью сердца. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):172–178. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-172-178">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-172-178</a> .

## Pulmonary hypertension in a patient with kyphoscoliotic heart disease

Madina B. Karabasheva, Nikolay M. Danilov, Olesya V. Sagaydak, Dmiriy I. Darensky, Valentina K. Lazutkina, Irina E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology,  
15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation

### Abstract

Kyphoscoliosis is a combined spinal deformation, which leads to a decrease in the volume of 'working' lung tissue with the development of alveolar hypoventilation and hypoxic vasoconstriction of the pulmonary arteries. These changes in a small percentage of cases lead to increases in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. The pathogenesis of pulmonary hypertension in kyphoscoliosis shows resemblance to pulmonary hypertension in the setting of obstructive sleep apnea or hypoventilation in the presence of obesity. Patients with already present pulmonary hypertension may theoretically be candidates for standard pathogenetic therapy, but there is currently no evidence of the effectiveness of this treatment.

✉ Карабашева Мадина Борисовна, e-mail: [madi.karabasheva@yandex.ru](mailto:madi.karabasheva@yandex.ru).



<b>Keywords:</b>	kyphoscoliosis, pulmonary hypertension, alveolar hypoventilation, phosphodiesterase type 5 inhibitor, chronic heart failure.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Karabasheva M.B., Danilov N.M., Sagaydak O.V., Darensky D.I., Lazutkina V.K., Chazova I.E. Pulmonary hypertension in a patient with kyphoscoliotic heart disease. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):172–178. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-172-178">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-172-178</a> .

## Введение

Кифосколиоз – это врожденная или приобретенная комбинированная деформация позвоночника, представляющая собой сочетание сколиоза (боковой изгиб) и кифоза (изгиб в переднезаднем направлении). Выраженная деформация позвоночника при кифосколиозе вызывает уменьшение объема «работающей» легочной ткани, развитие альвеолярной гиповентиляции, которая, в свою очередь, приводит к гипоксической вазоконстрикции легочных артерий с последующим устойчивым повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. Согласно действующим рекомендациям, легочная гипертензия (ЛГ) при кифосколиозе относится к группе III (ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии) [1].

Известно, что развитие ЛГ резко ухудшает прогноз у пациентов с кифосколиозом [2]. Истинная распространенность заболевания неизвестна. По данным детского регистра ЛГ, из 357 пациентов только у 2 имелся диагноз кифосколиоза [3]. В аналогичном регистре у взрослого населения ни у одного из 1 344 пациентов с ЛГ не наблюдалось данного вида деформации позвоночника [4].

Патогенез ЛГ при кифосколиозе имеет сходство с ЛГ на фоне обструктивного апноэ сна или гиповентиляции на фоне ожирения, в связи с чем базовой концепцией в лечении ЛГ является уменьшение нагрузки на аппарат внешнего дыхания посредством проведения неинвазивной вентиляции легких [5]. Пациенты с уже сформированной ЛГ теоретически могут быть кандидатами на стандартную патогенетическую терапию препаратами, направленными на снижение давления в легочной артерии. Доказательств эффективности лечения с использованием патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ-специфической терапии) в отношении прогноза пациентов с кифосколиозом и ЛГ в настоящее время не существует, ввиду чего данный вопрос остается дискуссионным. При этом пациентам с такими заболеваниями легких, как хроническая обструктивная болезнь легких, а также с интерстициальными заболеваниями легких не рекомендуется назначение ЛАГ-специфической терапии в связи с возможным увеличением кровотока в участках с плохой вентиляцией, что в итоге усугубляет имеющуюся гипоксию и ухудшает течение заболевания [1]. Существуют данные, что при кифосколиозе сохраня-

ется относительно нормальная структура легочной ткани с минимальным вентиляционно-перфузионным дисбалансом [6]. В одной из работ описан успешный 3-летний опыт применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациента с кифосколиозом [5].

В настоящей статье мы хотим показать, с какими трудностями пришлось встретиться при лечении пациентки с тяжелым кифосколиозом, высокой ЛГ и далеко зашедшей хронической сердечной недостаточностью. На просторах медицинских ресурсов количество зарубежных и отечественных публикаций по данной тематике можно счесть по пальцам, не говоря уже об отсутствии руководств по лечению столь редкой патологии. Все это указывает на необходимость публикации такого рода клинических случаев.

Пациентка Л., 39 лет. В апреле 2017 г. была госпитализирована в Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии) с жалобами на чувство нехватки воздуха при минимальной физической нагрузке, общую слабость, отеки голеней и стоп, увеличение живота в объеме, учащенное сердцебиение.

## *Anamnesis morbi*

В январе 2017 г. после тяжелой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) пациентка впервые отметила появление отечности нижних конечностей, одышку умеренной интенсивности при физических нагрузках. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния неоднократно вызывала скорую медицинскую помощь, ей внутривенно вводился фуросемид с хорошим эффектом, который сохранялся в течение нескольких дней, после чего отеки и одышка нарастали вновь. В марте 2017 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства: по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обращало на себя внимание повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 75 мм рт. ст. Уровень D-димера был в пределах нормальных значений. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, признаков тромбоза выявлено не было. Проведена мультиспиральная компьютерная томография-ангиопульмонография (МСКТ-ангиопульмонография), данных за тромбозомбо-

лию легочной артерии не получено. Назначена симптоматическая терапия.

С апреля 2017 г. пациентка отметила резкое ухудшение состояния, нарастание признаков дыхательной и сердечной недостаточности, в связи с чем была госпитализирована в стационар Москвы. При проведении ЭхоКГ выявлено повышение СДЛА до 90 мм рт. ст.; по данным ультразвукового исследования брюшной полости: признаки асцита (около 400 мл жидкости); при пульсоксиметрии:  $\text{SpaO}_2 = 62\text{--}67\%$ . Учитывая отсутствие эффекта от проводимой симптоматической терапии и сохранение явлений сердечной недостаточности, пациентка была переведена в НМИЦ кардиологии для определения дальнейшей тактики лечения. На момент поступления принимала: ивабрадин – 7,5 мг 2 раза в день, фуросемид – 40–80 мг утром с учетом выраженности отеков, верошпирон – 50 мг утром.

#### Anamnesis vitae

Выраженный кифосколиоз, со слов больной, является следствием родовой травмы, и его выраженность с возрастом не менялась. В физической активности ограничена. В 2012 г. было оперативное родоразрешение, в послеоперационном периоде находилась на ИВЛ. Однако в связи с неоптимальным режимом ИВЛ, а также имеющимися анатомическими особенностями перераспределения воздушных масс на фоне искривления позвоночника развился пневмоторакс, проводилось дренирование плевральной полости. Выписана домой без признаков дыхательной недостаточности. С 2015 г. частые ОРВИ, отиты, пневмонии.

#### Данные физикального исследования при поступлении

Рост 142 см, вес 36,4 кг. Индекс массы тела 18 кг/м<sup>2</sup>. Подкожно-жировой слой развит крайне слабо, кахексия. Температура тела 35,8 °С. Кожные покровы бледные, выраженный цианоз носогубного треугольника, верхние и нижние конечности цианотичны, холодные на ощупь. Сатурация артериальной крови при пульсоксиметрии в пределах 60–65%. Выраженный кифосколиоз с вовлечением всех отделов позвоночника. Напряженные симметричные отеки стоп, голеней, бедер.

В легких при аускультации дыхание жесткое, справа в нижних отделах дыхание не выслушивается, в средних отделах справа и слева ослаблено. Хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 28 в минуту.

Верхушечный толчок разлитой, локализуется в области 5-го межреберья по среднеключичной линии. Кроме митральной позиции, аускультация сердца в стандартных точках затруднена. В митральной позиции 1- и 2-й тоны равны, тоны ясные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление (АД), измеренное в положении сидя справа 100/60 мм рт. ст., слева 90/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд./мин. Живот увеличен в размерах, признаки асцита, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется из-под края реберной дуги, выступая на 2 см. Край печени плотный и ровный. Селезенка не пальпируется.

Результаты комплексного клинико-инструментального обследования представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 1–3.

**Таблица 1.** Общий анализ крови  
**Table 1.** Complete blood cell count

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,8 (N:4,8–10,8)
Нейтрофилы, тыс./мкл Neutrophils, thous./ $\mu\text{L}$	4,9 (N:1,9–8,0)
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	71,7 (N:40,0–74,0)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	17,9 (N:19,0–48,0)
Лимфоциты, тыс./мкл Lymphocytes, thous./ $\mu\text{L}$	1,2 (N:0,9–5,2)
Моноциты, % Monocytes, %	9,20 (N:3,40–12,00)
Моноциты, тыс./мкл Monocytes, thous./ $\mu\text{L}$	0,63 (N:0,20–1,00)
Эозинофилы, % Eosinophils, %	0,80 (N:0,00–7,00)
Эозинофилы, тыс./мкл Eosinophils, thous./ $\mu\text{L}$	0,05 (N:0,00–0,80)
Базофилы, % Basophiles, %	0,40 (N:0,00–1,50)
Базофилы, тыс./мкл Basophiles, thous./ $\mu\text{L}$	0,03 (N:0,00–0,20)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{L}$	5,85 (N:4,20–5,40)
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/d, %	12,28 (N:12,00–16,00)
Гематокрит, % Hematocrit, %	45,4 (N:37,0–47,0)
Средний объем эритроцита, фл Mean corpuscular volume, fL	77,6 (N:81,0–99,0)
Среднее содержание гемоглобина, пг Mean corpuscular hemoglobin, pg	21,0 (N:27,0–31,0)
Средняя конц. гемогл. в эритроц., г/дл Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/dL	27 (N:33–37)
Кэф. анизотропии эритроцитов, % Erythrocyte anisotropy coefficient, %	19,0 (N:11,5–14,5)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	205 (N:130–400)
Средний объем тромбоцита, фл Mean platelet volume, fL	8,6 (N:7,2–11,1)

Примечание: N – норма.  
Note: N – norm.

**Таблица 2.** Биохимический анализ крови  
**Table 2.** Blood chemistry

Альбумин, г/л Albumin, g/L	36,7	(N:34,0–48,0)
АЛТ, Ед./л ALT, U/L	90,0	(N:3,0–40,0)
АСТ, Ед./л AST, U/L	30,0	(N:3,0–29,0)
ЛДГ, Ед./л LDH, U/L	399,0	(N:218,0–435,0)
Щелочная фосфатаза, Ед./л Alkaline phosphatase, U/L	105,0	(N:80,0–430,0)

Окончание табл. 2  
End of table 2

Альбумин, г/л Albumin, g/L	36,7	(N:34,0–48,0)
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	16,4	(N:1,7–20,5)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,30	(N:3,50–5,80)
Железо, мкмоль/л Iron, $\mu\text{mol/L}$	<b>4,7</b>	(N:7,1–26,6)
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	5,2	(N:3,5–5,3)
Хлор, ммоль/л Chloride, mmol/L	96,4	(N:98,0–108,0)
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	140,0	(N:138,0–153,0)
Общий белок, г/л Total protein, g/L	66,1	(N:64,0–83,0)
ГГТ, Ед./л GGT, U/L	40,0	(N:6,0–45,0)
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	56,0	(N:44,0–106,0)
С реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	2,80	(N:0,00–5,00)
Определение волчаночного анти- коагулянта: LA 1 (скрининговый) Lupus anticoagulant: LA 1 (screen- ing)	31,4 (отрица- тельно) (negative)	(N:31,0–44,0)
D-димер, мкг/мл D-dimer, $\mu\text{g/mL}$	0,49	(N:0,00–0,50)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	2,0	(N:0,0–20,0)
BNP, пг/мл BNP, pg/mL	<b>1270,7</b>	(N:0,0–100,0)
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	12,5	(N:5,0–15,0)
Междун. нормализов. отношение International normalized ratio	1,01	(N:0,75–1,15)
Протромбин по Квику, % Quick's value, %	97,9	(N:70,0–150,0)

Примечание: N – норма.  
Note: N – norm.

Проведение ЭхоКГ было крайне затруднено из-за деформации грудной клетки (кифосколиотическое сердце). Были выявлены следующие изменения: следовое количество жидкости в проекции правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ). Дилатация правых отделов сердца с признаками высокого давления в правых камерах сердца (ПП = 23 см<sup>2</sup>, переднезадний размер ПЖ = 4,7 (баз.) см; выносящий тракт ПЖ = 3,3 см; толщина передней стенки ПЖ = 0,45 см). Расширение легочной артерии и ее ветвей. Высокая ЛАГ: СДЛА = 90 мм рт. ст.; мГДСТК = 67 мм рт. ст. (недооценка из-за трудности измерения трикуспидальной регургитации – TR), ср.ДЛА = 53 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии по тканевому миокардиальному доплеровскому исследованию (ДЗЛА по ТМД) = 8 мм рт. ст. Снижение систолической функции ПЖ (TAPSE = 1,4 см; N  $\geq$  1,7 см). Не-

достаточность клапана легочной артерии (ЛК) 1-й ст., трикуспидального клапана (ТК) 1–2-й ст. Вторично открытое овальное окно со сбросом справа налево (d $\sim$ 0,4 см). Следовое количество жидкости в полости перикарда. Нижняя полая вена (НПВ) значительно расширена, коллабирование ее существенно снижено (отмечается извитость контура НПВ – деформация). Определяется свободная жидкость в брюшной полости – асцит.



Рис. 1. Электрокардиограмма. Ритм синусовый, тахикардия ЧСС 112 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо. Изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка (ПЖ)  
Fig. 1. Electrocardiogram. Sinus rhythm, tachycardia heart rate 112 beats per minute. Change in atrial component with signs of P-pulmonale. Right ventricular hypertrophy



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки. Выраженная деформация грудной клетки за счет сколиоза, кифоза. Умеренно выраженный пневмосклероз в видимых отделах легких. Судить о сердце, аорте, диафрагме, синусах не представляется возможным  
Fig. 2. Chest X-ray. Severe deformity of the chest due to scoliosis and kyphosis. Moderate pneumosclerosis in the visible regions of the lungs. Evaluation of the heart, aorta, diaphragm, and sinuses was impossible

Учитывая полученные данные, пациентке был выставлен диагноз: Кифосколиотическая болезнь сердца. Кифосколиотическая альвеолярная гиповентиляция. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Высокая ЛГ. Функциональный класс IV (ВОЗ). Относительная недостаточность ТК 2-й степени, ЛК – 1-й степени. Вторично открытое овальное окно, со сбросом справа налево. Синусовая тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии.

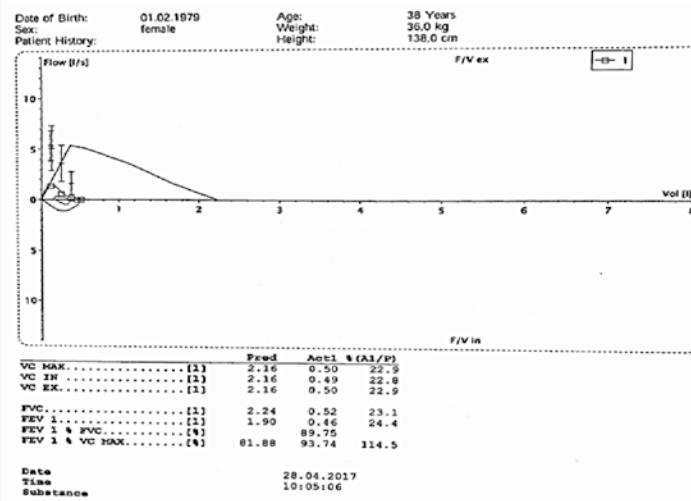


Рис. 3. Спирометрия с компьютерной обработкой данных. Резкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Показатели проходимости дыхательных путей в пределах возрастной нормы. Максимальная ЖЕЛ вдоха 22,8%, нарушение аппарата вентиляции по рестриктивному типу

Fig. 3. Spirometry with computer processing of data. A sharp decrease in lung capacity. Airway patency within the age norm. Maximum lung capacity of 22.8%, restrictive type of ventilatory impairment.

Учитывая принадлежность к III группе ЛГ, прямых показаний для катетеризации правых отделов сердца не было, однако необходимость инвазивного диагностического вмешательства у данной больной обсуждалась в связи с трудностями оценки тяжести ЛГ при проведении ЭхоКГ. Тем не менее имеющиеся анатомические особенности и тяжесть состояния пациентки не позволили выполнить зондирование правых камер сердца. Пациентке была инициирована ЛАГ-специфическая терапия: силденафил в дозе 5 мг 3 раза в сутки, также проводилась диуретическая терапия фуросемидом – 60 мг в/в, спиронолактоном – 50 мг. С целью преодоления резистентности, учитывая длительный анамнез приема высоких доз фуросемида в домашних условиях, к диуретической терапии был добавлен ацетазоламид (125 мг 3 раза в день). Для увеличения онкотического давления осуществлялась инфузия 20%-го альбумина в объеме 50 мл. На фоне проводимой терапии: диурез без превышения, отеки на нижних конечностях и объем живота на прежнем уровне. На 4-е сутки пребывания пациентки в отделении отмечена тенденция падения сатурации артериальной крови с 65 до 50%. Больная переведена в палату интенсивного наблюдения, состояние стабильное. На фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 2 л/мин – SpO<sub>2</sub> на уровне 100%. На этом фоне пациентка перестала отвечать на вопросы, уровень сознания – сопор, реакция зрачков на свет присутствует, симметричная, реакция на боль сохранена. Для решения вопроса о необходимости ИВЛ пациентка была переведена в блок интенсивной терапии (БИТ).

Результаты газового анализа артериальной крови при переводе в БИТ: pH 7,201, P (CO<sub>2</sub>) 107,3 мм рт. ст., P (O<sub>2</sub>) 33 мм рт. ст., Spa (O<sub>2</sub>) 46%, Hb 15,6 г/л, Ht 46, Na 126 ммоль/л, K 3,6 ммоль/л.

В связи с явлениями метаболического ацидоза начата инфузия гидрокарбоната натрия, кислород отключен, силденафил и диакарб также отменены. На фоне проводимой терапии состояние стабилизировалось и через 10 мин вернулось к прежнему уровню. В дальнейшем пациентке проводилась неинвазивная вентиляция легких с хорошим эффектом.

### Обсуждение

Врожденный кифосколиоз с тяжелой деформацией грудной клетки привел к стойкому нарушению вентиляции легких, преимущественно по рестриктивному типу (синдром Риголетто). В результате нарушения дыхательной функции развилась тяжелая и длительная гипоксемия, которая, в свою очередь, индуцировала стойкий вазоспазм и повреждение сосудистой стенки артериол и капилляров легких. Указанные изменения вызвали существенное повышение сопротивления сосудов легких и, как следствие, ЛГ. Применение ЛАГ-специфических препаратов (в рассматриваемом случае – силденафила) на фоне сложных нарушений вентиляции легких привело к усилению перфузии в плохо вентилируемых альвеолах, нарастанию гиперкапнии и гипоксемии. Использование на данном фоне инсуффляции 100%-го кислорода лишь усугубило ситуацию, так как уменьшило тонус дыхательного центра и снизило интенсивность собственного дыхания. В большинстве случаев в организме у пациентов с длительной гипоксемией развиваются механизмы адаптации и компенсации гипоксемии. Вероятнее всего, интенсивная подача кислорода вызвала резкое повышение парциального давления кислорода в крови, что и явилось причиной декомпенсации состояния пациентки. Применение ацетазоламида в качестве препарата, позволяющего преодолеть резистентность к диуретиче-



ской терапии, в данном случае не было успешным. Ацетазоламид как блокатор карбоангидразы почек, повысив экскрецию гидрокарбонатов, привел к развитию метаболического ацидоза, что в данной ситуации усугубило уже имеющийся дисбаланс кислотно-щелочного равновесия, но не помогло преодолеть резистентность к диуретикам. У пациентов без выраженной дыхательной патологии ацетазоламид способствует поддержанию нормального уровня насыщения крови кислородом и даже применяется для лечения центрального апноэ сна. Возможно, у данной пациентки препарат усилил имеющийся дыхательный ацидоз, при этом стимуляция дыхательного центра не привела к росту сатурации крови в связи с исходно нарушенным вентиляционно-перфузионным соотношением.

### Выводы

Кифосколиоз – редкая патология, которая может осложняться развитием ЛГ с неблагоприятным прогнозом. Лечение таких больных – крайне сложная задача для врача в связи со сложностью патогенеза заболевания. Назначение любых препаратов может нарушить отно-

сительную стабильность в состоянии больного, в связи с чем в определенных случаях выбор немедикаментозной тактики является лучшим для пациента.

Оптимальным лечением для больных с ЛГ на фоне кифосколиотической болезни сердца при запущенном течении заболевания видится изолированное применение неинвазивной ИВЛ, в частности, ночной неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением (NIPPV), которая является более эффективным методом лечения по сравнению с неинвазивной ИВЛ в режиме постоянного положительного давления (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) [7–9]. При тяжелых нарушениях вентиляционно-перфузионного соотношения, что, по-видимому, имеет место у больных с кифосколиозом на последних стадиях, назначение ЛАГ-специфической терапии может усугубить гипоксемию и тем самым ухудшить течение заболевания.

Применение таких препаратов, как ацетазоламид, у больных с ЛГ и рефрактерной к диуретической терапии хронической сердечной недостаточностью должно проводиться под контролем газового состава крови во избежание серьезных нарушений кислотно-щелочного баланса.

### Литература / References

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Bergofsky E.H., Turino G.M., Fishman A.P. Cardiorespiratory failure in kyphoscoliosis. *Medicine.* 1959;38:263–318.
3. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T., Raskob G.E., Ivy D.D., Jing Z.C. et al. Clinical features of pediatric pulmonary hypertension: A registry study. *Lancet.* 2012;379:537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
4. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A., Davies C., Hill C., Wild J.M. et al. ASPIRE registry: Assessing the spectrum of pulmonary hypertension

indented at a REferral centre. *Eur. Respir. J.* 2012;39:945–955. DOI: 10.1183/09031936.00078411.

5. Chaouat A., Weitzenblum E., Krieger J., Oswald M., Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: Results in 220 consecutive patients. *Chest.* 1996;109:380–386. DOI: 10.1378/chest.109.2.380.
6. Turino G.M., Goldring R.M., Fishman A.P. Cor pulmonale in musculoskeletal abnormalities of the thorax. *Bull. NY Acad. Med.* 1965;41:959–980.
7. Sawicka E.H., Branthwaite M.A. Respiration during sleep in kyphoscoliosis. *Thorax.* 1987;42:801–808. DOI: 10.1136/thx.42.10.801.
8. Smith I.E., Laroche C.M., Jamieson S.A., Shneerson J.M. Kyphosis secondary to tuberculosis osteomyelitis as a cause of ventilatory failure: Clinical features, mechanisms and management. *Chest.* 1996;110:1105–1110.
9. Nauffal D., Domènech R., Martínez García M.A., Compte L., Macián V., Perpiñá M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: Outcome and impact on health-related quality of life. *Respir. Med.* 2002;96:777–783.

### Информация о вкладе авторов

Карабашева М.Б. – непосредственная курация больной, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Данилов Н.М. – определение тактики ведения больной, корректировка данных статьи.

Сагайдак О.В. – разработка концепции и дизайна статьи, корректировка данных.

Даренский Д.И. – корректировка данных, написание статьи.

Лазуткина В.К. – анализ и интерпретация рентгенографических данных.

Чазова И.Е. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

### Information on author contributions

Karabasheva M.B. – supervision of the patient, analysis and interpretation of data, writing the article.

Danilov N.M. – definition of tactics of patient management, adjustment of article data.

Sagaidak O.V. – concept development and article design, data adjustment.

Darensky D.I. – data correction, writing an article.

Lazutkina V.K. – analysis and interpretation of radiographic data.

Chazova I.E. – final approval for manuscript publication.

### Сведения об авторах

**Карабашева Мадина Борисовна**, аспирант отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6734-4324.  
E-mail: [madi.karabasheva@yandex.ru](mailto:madi.karabasheva@yandex.ru).

### Information about the authors

**Madina B. Karabasheva**, M.D., Postgraduate Student, Hypertension Department, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0001-6734-4324.

E-mail: [madi.karabasheva@yandex.ru](mailto:madi.karabasheva@yandex.ru).



**Данилов Николай Михайлович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9853-9087.

E-mail: [ndanilov1@gmail.com](mailto:ndanilov1@gmail.com).

**Сагайдак Олеся Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2534-8463.


E-mail: [olesyasagaygak@gmail.com](mailto:olesyasagaygak@gmail.com).

**Даренский Дмитрий Иванович**, канд. мед. наук, врач кардиолог, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1430-7268.

E-mail: [darensky.dmirij@yandex.ru](mailto:darensky.dmirij@yandex.ru).

**Лазуткина Валентина Кирилловна**, канд. мед. наук, врач рентгенолог, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0158-1508.

**Чазова Ирина Евгеньевна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертонии, директор Института клинической медицины им. А.Л. Мясникова, заместитель генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9822-4357.

 **Карабашева Мадина Борисовна**, e-mail: [madi.karabasheva@yandex.ru](mailto:madi.karabasheva@yandex.ru).

**Nikolay M. Danilov**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Hypertension Department, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0001-9853-9087.

E-mail: [ndanilov1@gmail.com](mailto:ndanilov1@gmail.com).

**Olesya V. Sagaydak**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Hypertension Department, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0002-2534-8463.

E-mail: [olesyasagaygak@gmail.com](mailto:olesyasagaygak@gmail.com).

**Dmiriy I. Darensky**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0003-1430-7268.

E-mail: [darensky.dmirij@yandex.ru](mailto:darensky.dmirij@yandex.ru).

**Valentina K. Lazutkina**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Radiologist, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0003-0158-1508.

**Irina E. Chazova**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief of the Hypertension Department, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0002-9822-4357.

 **Madina B. Karabasheva**, e-mail: [madi.karabasheva@yandex.ru](mailto:madi.karabasheva@yandex.ru).

Поступила 19.04.2019  
Received April 19, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185>  
УДК 616.12-008.318-02:616.12-008.331.1](571.51)



# Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертонией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края

В.В. Шабалин<sup>1</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>1</sup>, Р.Р. Руф<sup>1</sup>, А.Ю. Штрих<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона, 660123, Российская Федерация, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

## Аннотация

**Цель:** определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое в репрезентативной выборке населения Красноярского края и выявление возможной ассоциативной связи с полом, возрастом, градацией артериального давления (АД), расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и различными составляющими метаболического синдрома.

**Материал и методы.** В рамках российского исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) проанализированы данные обследования 1 411 субъектов в возрасте от 25 до 64 лет, не принимавших бета-блокаторы. Статистические расчеты выполнялись в программе IBM SPSS v 22. Различия ЧСС между группами проверялись по критериям Манна – Уитни (в случае парных сравнений) и Краскела – Уоллиса (в случае множественных сравнений). Для сравнения доли лиц, имеющих определенный признак, в различных группах использовался критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Медиана ЧСС в целом по выборке составила 72 (66; 78) уд./мин; половозрастные различия статистически незначимы ( $p = 0,182$  – для пола,  $p = 0,084$  – для возраста). В группе с артериальной гипертонией (АГ) ЧСС была значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем среди лиц с нормальным АД – 73 (68; 80) против 71 (65; 76) уд./мин. Не обнаружилось значимых различий ЧСС на фоне дислипидемии, однако нарушение функции почек приводит к небольшому, но значимому снижению ЧСС. Значимое повышение ЧСС отмечалось при гипергликемии, гиперурикемии, абдоминальном и общем ожирении. Доля лиц с ЧСС > 80 уд./мин оказалась значимо выше среди гипертоников и субъектов с предгипертонией (ПГ) по сравнению с людьми с оптимальным уровнем АД.

**Заключение.** ЧСС у жителей Красноярского края оказалась значимо выше на фоне ПГ и гипертонии, а также у лиц с наличием хотя бы одного из составляющих компонентов метаболического синдрома (гипергликемия > 7 ммоль/л, абдоминальное ожирение, общее ожирение, гиперурикемия). Доля лиц с ЧСС > 80 была значимо выше среди гипертоников и субъектов с ПГ по сравнению с людьми с оптимальным уровнем АД.

<b>Ключевые слова:</b>	частота сердечных сокращений в покое, артериальная гипертония, предгипертония, кардиоваскулярные факторы риска, метаболический синдром.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 87 от 21.03.2019 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Штрих А.Ю. Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертонией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):179–185. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185</a> .

✉ Шабалин Владимир Викторович, e-mail: vlshabalin@yandex.ru.

# Interrelations between heart rate, hypertension, and the other cardiovascular risk factors in Krasnoyarsk Krai population

Vladimir V. Shabalin<sup>1</sup>, Yury I. Grinshtein<sup>1</sup>, Ruslan R. Ruf<sup>1</sup>, Anna Yu. Shtrikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Clinical Hospital No. 20 named after B.S. Berzon, 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To evaluate the heart rate in the state of rest and to find its interrelations with gender, age, blood pressure level, estimated glomerular filtration rate, and metabolic syndrome components in the representative sample of Krasnoyarsk Krai population.

**Material and Methods.** Within the framework of ESSE-RF study, the representative sample consisted of 1 411 Krasnoyarsk Krai inhabitants aged 25–64 with no history of beta-blocker intake. With IBM SPSS v. 22, we calculated the descriptive statistics and checked group disparities for statistical significance (significant at  $p \leq 0.05$ ).

**Results.** The median heart rate in the sample was 72 (66; 78) beats per minute. We found no significant disparities neither in gender ( $p = 0.182$ ) nor in age groups ( $p = 0.084$ ). The heart rate in hypertensive people (73 (68; 80) beats per minute) was significantly higher ( $p < 0.001$ ) compared to those with normal blood pressure (71 (65; 76) beats per minute). Besides, the heart rate over 80 beats per minute was more prevalent in hypertension and prehypertension compared to normal blood pressure. Renal dysfunction was associated with a slight heart rate decrement, while hyperglycemia (blood glucose over 7 mmol/L), hyperuricemia, and obesity (both general and abdominal) were associated with increased heart rate. Dyslipidemia had no association with heart rate.

**Conclusion.** In Krasnoyarsk Krai population, the heart rate significantly increased in people with hypertension, prehypertension, or at least one component of metabolic syndrome (hyperglycemia, obesity, or hyperuricemia). In patients with prehypertension and hypertension, the heart rate over 80 beats per minute was significantly more prevalent compared to people with normal blood pressure.

<b>Keywords:</b>	heart rate, hypertension, prehypertension, cardiovascular risk factors, metabolic syndrome.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Krasnoyarsk State Medical University (protocol No. 87 from 21.03.2019).
<b>For citation:</b>	Shabalin V.V., Grinshtein Y.I., Ruf R.R., Shtrikh A.Yu. Interrelations between heart rate, hypertension, and the other cardiovascular risk factors in Krasnoyarsk Krai population. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(3):179–185. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185</a> .

## Введение

Все больше данных накапливается в пользу того, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов как в общей популяции, так и у пациентов с гипертонией или уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией. Так, в одном из последних метаанализов Н. Ли (2015) проспективных исследований в общей популяции [1] было продемонстрировано, что у лиц с уровнем ЧСС в покое  $> 80$  уд./мин риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 49% (с поправкой на иные сердечно-сосудистые факторы риска). Кроме того, каждое последующее увеличение ЧСС на 10 уд./мин

сопровождалось значимым линейным увеличением сердечно-сосудистой смертности в среднем на 6%. Схожие данные были получены в метаанализе D. Zhang et al. (2016) с общим количеством участников более 1 млн человек в отношении не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности с линейным увеличением таковой на каждые 10 уд./мин на 8 и 9% соответственно [2]. При этом в сравнении с ЧСС 45 уд./мин общая смертность значимо увеличивалась уже в диапазоне 60–80 уд./мин (на 12%), в то время как значимое повышение сердечно-сосудистой смертности отмечено при ЧСС  $> 90$  уд./мин. При использовании в качестве референтного значения ЧСС 70 уд./мин более низкий уровень ЧСС в покое



(45–69 уд./мин) оказывал протективный эффект в отношении обоих видов смертности.

По данным метаанализа 2019 г., каждое повышение ЧСС в покое на 10 уд./мин увеличивает риск сахарного диабета 2-го типа на 17% [3]. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований и метаанализов свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска развития сердечной недостаточности [4], ишемической болезни сердца, инсульта, внезапной смерти [5], а также метаболического синдрома [6] при повышении ЧСС в покое.

Весьма многогранно взаимодействие ЧСС в покое и артериальной гипертонии (АГ). С одной стороны, ЧСС в покое является независимым фактором риска развития в последующем АГ, причем не только у взрослых [1, 7], но и у детей и подростков [8, 9]. Логичным выглядит тот факт, что при сочетании повышенной ЧСС в покое с дополнительными факторами риска (возраст, избыточная масса тела или ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, нарушение углеводного обмена, снижение скорости клубочковой фильтрации) вероятность развития АГ также возрастает, что показано Y. Huang et al. [10]. С другой стороны, при сочетании высокой ЧСС в покое и АГ прогноз больного значительно утяжеляется [7, 11, 12].

Несмотря на существующие разногласия, является ли повышение ЧСС в покое независимым фактором риска или всего лишь маркером имеющихся в организме дисбаланса вегетативной нервной системы и сопутствующих метаболических нарушений, большинство экспертов под влиянием все более убедительных научных доказательств склонны расценивать ЧСС в покое в качестве важной и независимой детерминанты неблагоприятного прогноза. Данное положение было отражено в согласительном документе Европейского Общества по гипертензии, касающегося сочетания АГ с повышенной ЧСС (2016) [13], а также в Европейских рекомендациях по ведению артериальной гипертензии (2018), в которых показатель ЧСС > 80 уд./мин отнесен к независимым факторам кардиоваскулярного риска [14].

Что касается конкретного уровня ЧСС в покое, выше которого следует говорить о тахикардии, то он носит произвольный характер, установленный мнением экспертов, и соответствует в настоящее время ЧСС > 80 уд./мин [14] или ЧСС > 80–85 уд./мин [13]. Хотя нужно учитывать, что в ряде эпидемиологических исследований этот показатель (опять же установленный большей частью произвольно, реже – согласно верхнего квантиля) имел и другой пороговый уровень (>75 уд./мин или ≥84 уд./мин). В то же самое время следует подчеркнуть, что увеличение риска неблагоприятных исходов носит непрерывный характер и может наблюдаться уже при уровне ЧСС в покое выше 70 и даже выше 60 уд./мин [2].

Ценность ЧСС в покое при всей относительной простоте определения (хотя иные подходы, помимо офисных, могут иметь преимущества в прогностической точности, например домашнее самоизмерение, амбулаторное мониторирование ЧСС, в том числе в ночные часы [15]) состоит и в том, что на популяционном уровне данный

параметр, особенно при динамической регистрации, позволяет вносить свой вклад в общую оценку кардиоваскулярного риска населения.

Наиболее крупным эпидемиологическим исследованием по оценке разнообразных факторов кардиоваскулярного риска, в том числе ЧСС в покое, в Российской Федерации явилось одномоментное наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [16]. Его суммарные результаты, касающиеся ЧСС, были опубликованы ранее С.А. Шальной и соавт. [17]. Вместе с тем региональные особенности изучаемых популяций накладывают свою специфику на изучаемые факторы риска.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение ЧСС в покое в репрезентативной выборке населения Красноярского края, выявление возможной взаимосвязи с возрастом, полом, различными уровнями артериального давления (АД), расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и различными составляющими метаболического синдрома.

#### Материал и методы

Исследование, проводившееся в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включало в себя 1 603 человека в возрасте 25–64 лет, отобранных путем случайной трехступенчатой стратифицированной выборки среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам г. Красноярска и Березовской районной больнице. Из них проанализированы данные обследования 1 411 субъектов в возрасте от 25 до 64 лет, не принимавших бета-блокаторы. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом. Все включенные после подписания информированного согласия на участие в исследовании подвергались анкетированию, антропометрии, офисному измерению АД, биохимическому исследованию крови. Стандартный вопросник предусматривал получение информации о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни, уровне образования [16]. Взятие крови для биохимического исследования – на креатинин, общий холестерин и его фракции, триглицериды, глюкозу, мочевую кислоту – осуществлялось из локтевой вены натощак (после не менее 12-часового голодания). ЧСС измерялась пальпаторно на лучевой артерии за 60 с. За уровень предгипертензии (ПГ) принимали показатели АД в диапазоне 120–139/80–89 мм рт. ст.

Статистические расчеты выполнялись в программе IBM SPSS v 22. Проверка распределения ЧСС на соответствие нормальному закону с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса показала, что распределение не является нормальным. Описательные статистики ЧСС приведены в виде медианы и межквартильных интервалов. Различия ЧСС между группами проверялись по критериям Манна – Уитни (в случае парных сравнений) и Краскела – Уоллиса (в случае множественных сравнений). Для сравнения доли лиц,

имеющих определенный признак, в различных группах использовался критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Медиана ЧСС в целом по выборке составляла 72 (66; 78) уд./мин (рис. 1).

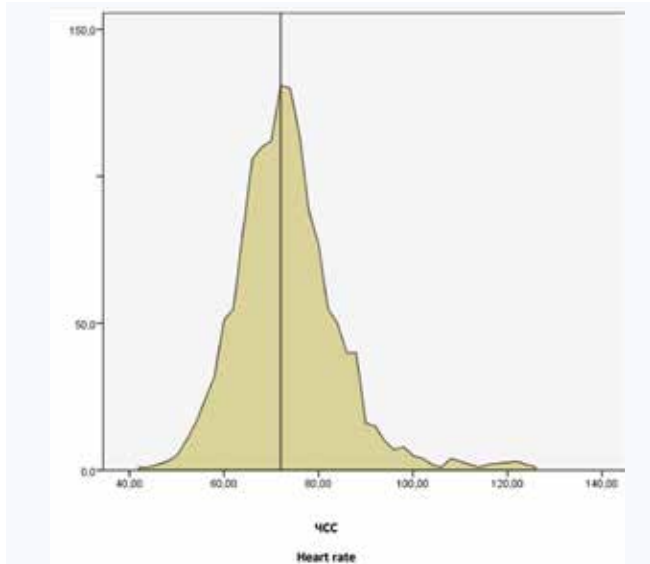


Рис. 1. Распределение по ЧСС в покое среди всех обследуемых без бета-блокаторов ( $n = 1411$ )  
Fig. 1. Distribution of resting heart rate in subjects not receiving beta-blockers ( $n = 1411$ )

Не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ( $p = 0,182$ ), а также между возрастными группами обследованных ( $p = 0,084$ ).

В процентном отношении частота регистрации ЧСС  $> 80$  уд./мин среди лиц с оптимальным уровнем АД составила 13,2%, у лиц с ПГ – 17,9%, у гипертоников – 25,3%; различия между группами значимы ( $p < 0,001$ ). Более детально распределение диапазонов ЧСС в покое у лиц с различными градациями АД представлено на рис. 2.

В группе АГ ( $n = 630$ ) ЧСС была значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем среди лиц с нормальным АД – 73 (68; 80) против 71 (65; 76) уд./мин. На фоне ПГ отмечалась значимо ( $p = 0,023$ ) более высокая ЧСС, чем при оптимальном АД – 71 (65; 77) против 69 (64; 76).

Не обнаружилось значимых различий ЧСС на фоне дислипидемии ( $p = 0,343$ ), однако нарушение функции почек приводило к небольшому, но значимому ( $p = 0,004$ ) снижению ЧСС: 71 (65; 78) против 72 (66; 78) уд./мин у лиц с нормальной скоростью клубочковой фильтрации. При гипергликемии свыше 7,0 ммоль/л ЧСС повышается с 71 (66; 78) до 75 (70; 84) уд./мин,  $p < 0,001$ . Также значимо повышают ЧСС абдоминальное ожирение – 73 (67; 79) против 71 (65; 76) уд./мин у лиц с нормальной окружностью талии;  $p = 0,012$  и общее ожирение – 73 (68; 79) против 71 (65; 78) уд./мин при нормальном индексе массы тела;  $p = 0,002$ . Настолько же увеличивает ЧСС и гиперурикемия: если при нормальном уровне мочевой кислоты медиана ЧСС составляет 71 (65; 77) уд./мин, то при гиперурикемии – 73 (67; 80) уд./мин;  $p = 0,001$ .

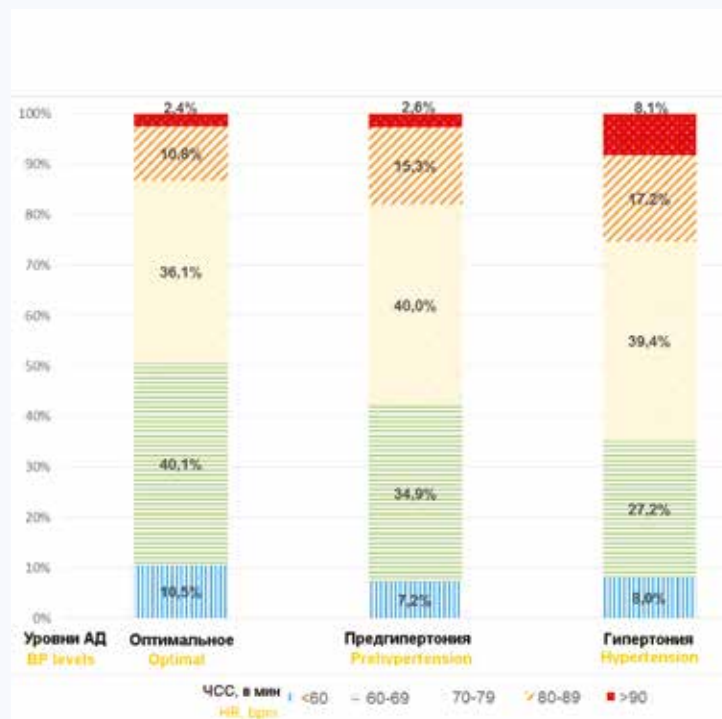


Рис. 2. Распределение ЧСС в покое при различных уровнях АД (%)

Примечание: ПГ – предгипертензия, АГ – артериальная гипертензия.

Fig. 2. Distribution of resting heart rate in different blood pressure gradations (%)

Note: PHT – pre-hypertension, HT – hypertension, BP – blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute.

## Обсуждение

Таким образом, медиана ЧСС в покое в обследуемой популяции жителей Красноярского края составила 72 уд./мин, что соответствует среднероссийским показателям в исследовании ЭССЕ-РФ и несколько ниже уровня ЧСС популяции США в исследовании Continuous NHANES (2007–2012) [18]. По сравнению с группой оптимального АД (13,2%) доля обследуемых с ЧСС > 80 уд./мин в нашей популяции значимо возростала в группе ПГ и в еще большей степени среди гипертоников (17,9 и 25,3% соответственно), что косвенно подтверждает важное участие дисфункции автономной нервной системы (с повышением симпатoadренальной активности) в патогенезе АГ. Подобное явление отмечено и в ряде других исследований [19].

Подобно среднероссийским данным в исследовании ЭССЕ-РФ и многим зарубежным источникам повышение ЧСС в покое в исследуемой нами популяции значимо ассоциировалось с целым рядом составляющих компонентов метаболического синдрома: ожирением (как абдоминальным, так и общим), гипергликемией, гиперурикемией [3, 6, 17], что свидетельствует об общности патогенетических механизмов в развитии тахикардии, повышенной симпатoadренальной активности,

инсулинорезистентности, ожирении и других важных метаболических нарушений, приводящих к увеличению кардиоваскулярного риска. Вместе с тем в отличие от большинства исследователей нам не удалось выявить значимого взаимодействия ЧСС в покое и дислипидемии.

## Заключение

Среди жителей Красноярского края отмечалось повышение ЧСС на фоне АГ по сравнению с нормальными цифрами АД, у лиц с ПГ по сравнению с группой оптимального АД, а также при наличии хотя бы одного из составляющих компонентов метаболического синдрома (гипергликемия > 7 ммоль/л, абдоминальное ожирение, общее ожирение, гиперурикемия). Доля обследуемых с ЧСС > 80 уд./мин также была значимо выше в группе ПГ и АГ по сравнению с субъектами с оптимальным АД.

## Благодарности

Авторы работы выражают искреннюю благодарность д-ру мед. наук, проф. С.А. Шальной и коллективу исследователей ЭССЕ-РФ Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России за оказанную методическую помощь.

## Литература

- Li Y. Association between resting heart rate and cardiovascular mortality: evidence from a meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;15;8(9):15329–15339.
- Zhang D., Shen X., Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(3):E53–E63. DOI: 10.1503/cmaj.150535.
- Lee D.H., de Rezende L.F.M., Hu F.B., Jeon J.Y., Giovannucci E.L. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;35(2):e3095. DOI: 10.1002/dmrr.3095.
- Khan H., Kunutsor S., Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Newman A.B., Harris T.B. et al. Resting heart rate and risk of incident heart failure: three prospective cohort studies and a systematic meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001364. DOI: 10.1161/JAHA.114.001364.
- Zhang D., Wang W., Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(15):E384–E392. DOI: 10.1503/cmaj.160050.
- Liu X., Luo X., Liu Y., Sun X., Han C., Zhang L. et al. Resting heart rate and risk of metabolic syndrome in adults: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):223–235. DOI: 10.1007/s00592-016-0942-1.
- Cierpka-Kmieć K., Hering D. Tachycardia: The hidden cardiovascular risk factor in uncomplicated arterial hypertension. *Cardiology Journal*. 2019; Feb. 25. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0021.
- Hu J., Shen H., Chu G.P., Fu H., Huang F.F., Zheng Y.M. et al. Association of elevated resting pulse rate with increased risk of hypertension development in children: A prospective study in Suzhou, China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7696. DOI: 10.1097/MD.0000000000007696.
- Farah B.Q., Christofaro D.G., Balagopal P.B., Cavalcante B.R., de Barros M.V., Ritti-Dias R.M. Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur. J. Pediatr*. 2015;174(12):1621–1628. DOI: 10.1007/s00431-015-2580-y.
- Huang Y., Deng Z., Se Z., Bai Y., Yan C., Zhan Q. et al. Combined impact of risk factors on the subsequent development of hypertension. *J. Hypertens*. 2019;37(4):696–701. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001956.
- Dalal J., Dasbiswas A., Sathyamurthy I., Maddury S.R., Kerkar P., Bansal S. et al. Heart rate in hypertension: review and expert opinion. *International Journal of Hypertension*. 2019;2019:2087064. DOI: 10.1155/2019/2087064.
- Ryu M., Bayasgalan G., Kimm H., Nam C.M., Ohrr H. Association of resting heart rate and hypertension stages on all-cause and cardiovascular mortality among elderly Koreans: the Kangwha Cohort Study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(7):573–579. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.003.
- Palatini P., Rosei E.A., Casiglia E., Chalmers J., Ferrari R., Grassi G. et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2016; 34(5):813–821. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000865.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Palatini P., Reboldi G., Beilin L.J., Casiglia E., Eguchi K., Imai Y. et al. Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension. *J. Hypertens*. 2017;35(3):487–492. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001194.
- Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальной С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34.
- Шальной С.А., Деев Д.А., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):819–826. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826.
- Шальной С.А., Вилков В.Г., Капустина А.В., Деев А.Д. Частота сердечных сокращений в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):312–318. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-312-318.
- Li X., Kong T., Yao Y., Chen J., Sun K., Zhang S. et al. Prevalence and factors associated with fast resting heart rate in hypertensive and normotensive patients. *Clin. Exp. Hypertens*. 2018;19:1–8. DOI: 10.1080/10641963.2018.1557681.

## References

1. Li Y. Association between resting heart rate and cardiovascular mortality: evidence from a meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;15;8(9):15329–15339.
2. Zhang D., Shen X., Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(3):E53–E63. DOI: 10.1503/cmaj.150535.
3. Lee D.H., de Rezende L.F.M., Hu F.B., Jeon J.Y., Giovannucci E.L. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;35(2):e3095. DOI: 10.1002/dmrr.3095.
4. Khan H., Kunutsor S., Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Newman A.B., Harris T.B. et al. Resting heart rate and risk of incident heart failure: three prospective cohort studies and a systematic meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001364. DOI: 10.1161/JAHA.114.001364.
5. Zhang D., Wang W., Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(15):E384–E392. DOI: 10.1503/cmaj.160050.
6. Liu X., Luo X., Liu Y., Sun X., Han C., Zhang L. et al. Resting heart rate and risk of metabolic syndrome in adults: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):223–235. DOI: 10.1007/s00592-016-0942-1.
7. Cierpka-Kmieć K., Hering D. Tachycardia: The hidden cardiovascular risk factor in uncomplicated arterial hypertension. *Cardiology Journal*. 2019; Feb. 25. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0021.
8. Hu J., Shen H., Chu G.P., Fu H., Huang F.F., Zheng Y.M. et al. Association of elevated resting pulse rate with increased risk of hypertension development in children: A prospective study in Suzhou, China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7696. DOI: 10.1097/MD.00000000000007696.
9. Farah B.Q., Christofaro D.G., Balagopal P.B., Cavalcante B.R., de Barros M.V., Ritti-Dias R.M. Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur. J. Pediatr*. 2015;174(12):1621–1628. DOI: 10.1007/s00431-015-2580-y.
10. Huang Y., Deng Z., Se Z., Bai Y., Yan C., Zhan Q. et al. Combined impact of risk factors on the subsequent development of hypertension. *J. Hypertens*. 2019;37(4):696–701. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001956.
11. Dalal J., Dasbiswas A., Sathyamurthy I., Maddury S.R., Kerkar P., Bansal S. et al. Heart rate in hypertension: review and expert opinion. *International Journal of Hypertension*. 2019;2019:2087064. DOI: 10.1155/2019/2087064.
12. Ryu M., Bayasgalan G., Kimm H., Nam C.M., Ohrr H. Association of resting heart rate and hypertension stages on all-cause and cardiovascular mortality among elderly Koreans: the Kangwha Cohort Study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(7):573–579. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.003.
13. Palatini P., Rosei E.A., Casiglia E., Chalmers J., Ferrari R., Grassi G. et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2016; 34(5):813–821. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000865.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Palatini P., Reboldi G., Beilin L.J., Casiglia E., Eguchi K., Imai Y. et al. Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension. *J. Hypertens*. 2017;35(3):487–492. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001194.
16. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2013;16(6):25–34 (In Russ.).
17. Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A., Grinshtein Y.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Y. et al. Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):819–826 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826.
18. Shalnova S.A., Vilkov V.G., Kapustina A.V., Deev A.D. Heart Rate Levels in the Populations of the Russian Federation and the United States of America during the Thirty-Year Perspective. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):312–318 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-312-318.
19. Li X., Kong T., Yao Y., Chen J., Sun K., Zhang S. et al. Prevalence and factors associated with fast resting heart rate in hypertensive and normotensive patients. *Clin. Exp. Hypertens*. 2018;19:1–8. DOI: 10.1080/10641963.2018.1557681.

## Информация о вкладе авторов

Все авторы принимали участие в планировании и обсуждении дизайна, целей и задач исследования и структуры статьи.

Шабалин В.В. – набор, проведение опроса и осмотра обследуемых, написание базисной части рукописи и анализ литературных данных.

Гринштейн Ю.И. – руководство проведением исследования, осуществление коррекции рукописи, в том числе выводов исследования.

Руф Р.Р. – набор пациентов, проведение опроса и осмотра обследуемых, статистическая обработка данных, ассистирование в англоязычном переводе требуемых разделов статьи.

Штрих А.Ю. – участие в интервьюировании и физикальном осмотре обследуемых.

Финальная версия рукописи для публикации прочитана и утверждена всеми соавторами.

## Information on author contributions

All authors contributed to planning and discussion of the study design, aims, objectives, and the structure of the manuscript.

Shabalin V.V. contributed to patient recruitment, interviews, and physical examinations as well as to writing essential part of the manuscript and analysis of literature data.

Grinshtein Yu.I. headed the study and revised the manuscript including the conclusions section.

Ruf R.R. contributed to patient recruitment, interviews, and physical examinations as well as to statistical processing of data and to translating required sections of the manuscript into English language.

Shtrikh A.Y. contributed to patient recruitment, interviews, and physical examinations.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.

## Сведения об авторах

**Шабалин Владимир Викторович**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8002-2362.

E-mail: [vlshabalin@yandex.ru](mailto:vlshabalin@yandex.ru).

## Information about the authors

**Vladimir V. Shabalin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenyetsky. ORCID 0000-0001-8002-2362.

E-mail: [vlshabalin@yandex.ru](mailto:vlshabalin@yandex.ru).



**Гринштейн Юрий Исаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4621-1618.

E-mail: [grinstein.yu@gmail.com](mailto:grinstein.yu@gmail.com).

**Руф Руслан Райнгольдович**, аспирант кафедры терапии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1753-6816.

E-mail: [kromsolog@gmail.com](mailto:kromsolog@gmail.com).

**Штрих Анна Юрьевна**, врач кардиолог, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзон. ORCID 0000-0002-2065-8585.

E-mail: [anna\\_grinst@mail.ru](mailto:anna_grinst@mail.ru).

 **Шабалин Владимир Викторович**, e-mail: [vlshabalin@yandex.ru](mailto:vlshabalin@yandex.ru).

**Yury I. Grinshtein**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Therapy Department, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-4621-1618.


E-mail: [grinstein.yu@gmail.com](mailto:grinstein.yu@gmail.com).

**Ruslan R. Ruf**, Postgraduate Student, Therapy Department, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0003-1753-6816.

E-mail: [kromsolog@gmail.com](mailto:kromsolog@gmail.com).

**Anna Yu. Shtrikh**, Cardiologist, Krasnoyarsk Clinical Hospital No. 20 named after B.S. Berzon. ORCID 0000-0002-2065-8585.

E-mail: [anna\\_grinst@mail.ru](mailto:anna_grinst@mail.ru).

 **Vladimir V. Shabalin**, e-mail: [vlshabalin@yandex.ru](mailto:vlshabalin@yandex.ru).

Поступила 30.04.2019  
Received April 30, 2019

## К сведению авторов

### Уважаемые коллеги!

При оформлении рукописей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» / “The Siberian Medical Journal”, просим авторов руководствоваться принятыми в нашем издании **правилами**. Они составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). Проведение и описание всех клинических исследований должно полностью соответствовать стандартам CONSORT [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

Наименование и содержание рукописей, публикуемых в журнале «Сибирский медицинский журнал», должно соответствовать следующим группам специальностей научных работников: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, 14.01.08 – педиатрия, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение, 14.03.02 – патологическая анатомия, 14.03.03 – патологическая физиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### Основные рубрики журнала

- ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

### Условия публикации рукописей

1. В редакцию материалы направляются единственным способом: **ON-LINE НА ОФИЦИАЛЬНОМ САЙТЕ ЖУРНАЛА** <https://cardiotomsk.elpub.ru> в формате .doc или .docx.

2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; **уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%**. При выявлении значительной части текста рукописи, направленной в «Сибирский медицинский журнал», в других печатных и электронных изданиях, статья снимается с публикации.

3. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы (заключение); **соответствовать правилам оформления данного журнала**.

4. Авторы всех рукописей должны соблюдать **декларацию Ассоциации научных редакторов и издателей** «Этические принципы научных публикаций» <https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>.

5. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать письменное информированное согласие на участие в исследовании; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

6. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

7. Статья должна иметь **сопроводительное письмо** на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. Письмо предоставляется отдельным файлом и должно содержать следующую информацию:

- рукопись не находится на рассмотрении в другом издании;
- рукопись не была ранее опубликована;
- рукопись содержит полное раскрытие финансирования исследования и возможного конфликта интересов в тексте и в резюме;
- все авторы рукописи ее читали и безоговорочно одобрили;
- авторы несут ответственность за все аспекты работы, включая достоверность представленных в рукописи материалов, ручаются за их точность и безупречность.

### Авторские права

Авторы рукописи соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся неэксклюзивно-

го распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения рукописи данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большому количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

### Требования к оформлению рукописей

1. **Объем** оригинальных статей должен составлять до 20 тысяч знаков, обзоров и лекций – до 30 тысяч знаков, описаний случаев из практики – до 10 тысяч знаков, включая список литературы, иллюстрации и графики. Рукопись представляется on-line в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

2. **Текст статьи** должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 14 пт, поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

3. Текст должен содержать не более 5 таблиц и не более 5 рисунков. Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы, **размещены непосредственно в тексте статьи**, их размер не должен превышать 170 x 240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуется как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуючную подпись. Рекомендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

4. Текст не должен быть перегружен аббревиатурами. В названиях таблиц и в подрисуючных подписях аббревиатуры не используются. При использовании аббревиатур в содержании таблиц и рисунков, их расшифровка приводится в примечаниях.

5. **Названия таблиц, текст в строках и столбцах таблиц, подрисуючные подписи, текст в рисунках, примечания приводятся сначала на русском, затем на английском языках.**

### Требования к структуре рукописей

Рукописи с результатами оригинальных исследований обязательно должны иметь структуру на основе IMRAD, т.е. содержать следующие разделы:

- Титульная страница
- Структурированная IMRAD аннотация
- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение (разделы «Результаты» и «Обсуждение» можно объединить)
- Заключение или Выводы
- Благодарности
- Литература/References
- Информация о вкладе авторов (если рукопись написана в соавторстве)

### ● Сведения об авторах

Обзоры и лекции, статьи по общественному здоровью и здравоохранению, как и аннотации к этим типам публикаций, могут не иметь указанной структуры.

**Титульная страница содержит (на русском и английском языках!):**

- заголовок статьи строчными буквами (первая буква названия – заглавная);
- инициалы и фамилии авторов (И.И. Иванов / Ivan I. Ivanov, транслитерировать по системе BGN (*Board of Geographic Names*) на сайте <http://www.translit.ru>);
- официальные названия учреждений без сокращений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), город и страну. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языке. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>;
- конфликт интересов: указывается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании статьи; при отсутствии таковой следует указать «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*»/“*The authors do not declare a conflict of interest*”;
- прозрачность финансовой деятельности: этот фрагмент рукописи содержит информацию об источнике финансирования научного исследования; здесь уместно привести специальную информацию о финансировании работы (бюджетное финансирование, названия фондов, номера и названия грантов и стипендий, благодаря которым было выполнено и опубликовано данное исследование).

### Аннотация

Резюме статьи обязательно должно быть представлено **на русском и английском языках**, выделяется словом «Аннотация» (в англоязычном варианте Abstract). **Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации**, является квинтэссенцией содержания статьи с упором на новые данные, основную гипотезу и выводы. Для англоязычного пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи. В оригинальных исследованиях **аннотация должна быть структурированной**, повторяя структуру статьи, включая раскрытие конфликта интересов. Отсутствие структуры при сохранении общей логики изложения содержания допускается в аннотациях и тексте обзоров, лекций, статей по общественному здоровью и здравоохранению.

Объем аннотации не должен превышать 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, в ней не должно быть нерасшифрованных аббревиатур, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Написанная качественным английским языком аннота-

ция увеличивает вероятность цитирования статьи; следует использовать англоязычную специальную терминологию. Аннотация заканчивается перечнем **ключевых слов** (3–8), которые отражают основное содержание статьи.

### Введение

Необходимо обосновать актуальность исследования и четко сформулировать его цель. Важно объяснить читателю, что именно побудило Вас приступить к работе: существование нерешенного или малоизученного вопроса, несоответствия в данных разных авторов, появление нового перспективного материала или уникального образца, новый взгляд на имеющиеся данные? Почему выбранная Вами проблема важна и интересна? Во вводной части обязательны ссылки на предшественников.

### Материал и методы

Приводится описание исследованных групп с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Описывается дизайн (схема проведения) исследования; рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала. Необходимо указать, какие статистические методы и компьютерные программы применялись для обоснования полученных выводов. Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. Полученные данные по возможности должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.). Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и обозначениям.

Если показатель может быть рассчитан разными методами, то следует указать, какой именно метод применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена и т.п.). Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев. В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости для используемого статистического критерия.

### Результаты / Обсуждение

В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются наиболее значимые закономерности. Возможно использование ссылок и коротких элементов обсуждения.

*Обсуждение может быть выделено в качестве отдельного раздела, а может быть объединено с разделом «Результаты».* Содержит интерпретацию по-

лученного материала и его сопоставление с подобными работами других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

### Заключение / Выводы

Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

### Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия в этом разделе.

### Литература / References

Включение источников информации в Литературу/References должно быть оправдано логикой рукописи и обосновано ее содержанием. Недопустимы ссылки на публикации по договоренности с их авторами в качестве выполнения взаимных обязательств.

Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит корректная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

Следует цитировать в оригинальных статьях не более 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается **самоцитирование авторов не более 10%** от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.п.

В тексте рукописи источники информации обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки; в списке литературы перечисляются в порядке их цитирования по тексту. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных.

**Англоязычные источники информации без изменений переносятся в References из раздела Литература.** Описания источников информации на других языках приводятся **на латинице**. При этом фамилии авторов неанглоязычных источников информации и выходные данные статей и книг транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык. Названия периодических изданий транслитериру-



ются, за исключением журналов, которые рекомендуют для цитирования (For citation) и используют в журнале (и в МНБД) параллельное англоязычное название. Завершается описание неанглоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (например, In Russ.). Рекомендуется использовать систему транслитерации <http://www.translit.ru>.

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации:

а) Автор(ы) книги или статьи *с инициалами после фамилий*. Должны быть представлены **все авторы, если их количество не превышает шести**; если авторов больше шести, то указываются шесть авторов «и др.» (в References – «et al.»).

б) Название книги или статьи.

в) Выходные данные.

В библиографическом описании **книги** после фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. В списке литературы город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). В References любой город приводится полностью. Если ссылка приводится на главу из книги, сначала указываются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.:» (в английской версии «In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании **статьи** из журнала указываются фамилии и инициалы авторов, затем название статьи. Название журнала пишется курсивом, после него ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала): номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

#### Пример библиографической ссылки на книгу

*В Литературе:*

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512.

*В References:*

Medik V.A. Morbidity of the population: history, current state and methodology of the study. Moscow: Meditsina; 2003:512 (In Russ.).

#### Пример библиографической ссылки на статью

*В Литературе:*

Крылатов А.В., Серебров В.Ю., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I). *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13.

*В References:*

Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic regulation of functional state of heart (part I). *The Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13.

#### Пример библиографической ссылки на электронные ресурсы

*В Литературе:*

Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;111(9):1018.

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

*В References:*

Poluektov M.G. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*. 2011;111(9):1018 (In Russ.).

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

#### Варианты библиографического описания материалов конференций

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7272/>

#### Варианты библиографического описания патентов

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7260/>

#### Варианты библиографического описания ресурсов удаленного доступа

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7274/>

#### Информация о вкладе авторов

Этот раздел должен присутствовать во всех статьях, написанных в соавторстве. Рукопись должна содержать описание вклада каждого автора в ее подготовку в соответствии с международными критериями авторства. Формулировка авторского вклада может зависеть от типа статьи и должна быть точной, краткой, по возможности – неформализованной. Согласно международным стандартам, каждый автор должен принять непосредственное и существенное участие во всех аспектах представленной работе, а именно:

- внести существенный вклад в концепцию и дизайн и/или получение данных и/или анализ и интерпретацию данных;
- принять участие в написании черновика рукописи и/или переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы;

- безоговорочно одобрить версию рукописи, подаваемую в журнал, а также все варианты, которые будут поданы до принятия статьи к печати (например, в процессе рецензирования).

Каждый автор разрешает корреспондирующему автору принимать тактические решения относительно рукописи в ходе редакционно-издательского процесса.

#### **Пример описания вклада авторов в подготовку рукописи**

ААА и ВВВ предложили концепцию исследования и разработали его протокол. ННН и ООО организовали сбор данных и осуществили забор биопсийного материала, ККК провел оценку биомаркеров повреждения миокарда в плазме крови и участвовал в обсуждении результатов. ВВВ и ЕЕЕ сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение. ААА, ВВВ и ХХХ анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с ККК внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Пример критериев авторства приведен также <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/cse-policies/retreat-and-task-force-papers/authorship-task-force/a-new-standard-for-authorship/>, желательное выполнение 2–3 критериев.

#### **Сведения об авторах (на русском и английском языках)**

В конце статьи представляется подробная информация о каждом авторе: ФИО полностью в русском варианте; в английском варианте – имя, первая буква отчества с точкой и фамилия; научная степень, звание, должность, учреждение; **обязательно указывается ORCID**.

Корреспондирующий автор выделяется отдельно, обязательно указываются его электронный адрес и телефон, который не будет опубликован в журнале.

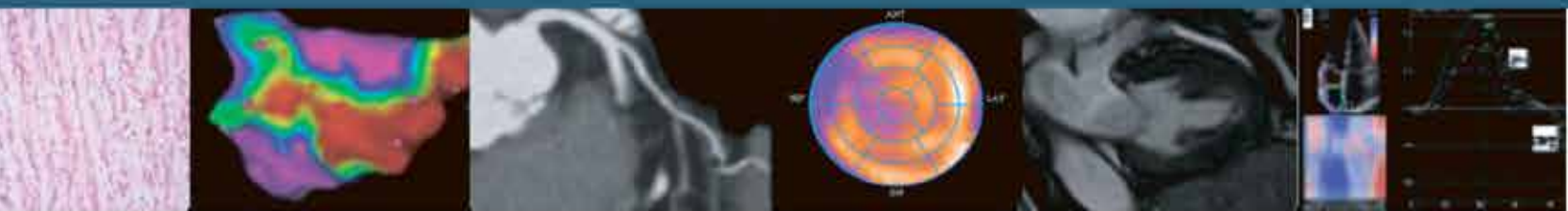
#### **Пример**

**Иванов Иван Иванович**, канд. мед. наук, доцент, кафедра терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail:

**Ivan I. Ivanov**, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail:



Сибирский медицинский журнал  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

**3'2019**  
Том 34