

На правах рукописи

НАТКИНА

ДИНАРА УМАРБЕКОВНА

**РОЛЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В РАЗВИТИИ
НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор, **Подзолков Валерий Иванович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи

Жернакова Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава Российской Федерации, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.

ВЕДУЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова»

Защита состоится «10» ноября 2020 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России по адресу 119991, Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке ФГАОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России (119034, Москва, Зубовский б-р, 37/1) и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы

Результаты многочисленных исследований последних десятилетий подтверждают важнейшую роль эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза, при этом показано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе участвует в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., 2018]. В настоящее время наличие признаков ЭД рассматривается в качестве раннего маркера ССЗ, предшествующего выявлению ультразвуковых и ангиографических признаков заболеваний [Davignon J., Ganz P., 2004].

В качестве одного из маркеров развития дисфункции эндотелия, а также потенциального прогностического фактора риска ССЗ, в том числе АГ и ее осложнений, ряд исследователей рассматривают такое вещество, как асимметричный диметиларгинин (ADMA) [Cooke J.P., 2000]. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) - эндогенный конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и в настоящее время рассматривается в качестве общепризнанного маркера эндотелиальной дисфункции большинством исследователей. В экспериментах *in vitro* было показано, что ADMA ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий, повышает уровень показателей, характеризующих степень окислительного стресса в эндотелиальных клетках, в частности, усиливает синтез супероксидного анион-радикала эндотелиальными клетками. Вышеописанные молекулярные механизмы, активирующиеся при повышении концентрации ADMA, приводят к развитию различных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что дало основания рассматривать уровень ADMA в качестве критерия и фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. [Blackwell S., 2010]. Представляется перспективным изучение взаимосвязи между проявлениями

АГ, риском развития ее осложнений и плазматической концентрацией ADMA.

АГ является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в клинической медицине. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного АД 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) – 39,5% и 60,9%, получают эффективное лечение 41,4% и 53,5% соответственно [Бойцов С.А. и соавт., 2014]. В настоящее время несмотря на широкие возможности применения различных классов АГП, эффективно снижающих артериальное давление (АД) и достоверно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой артериальной гипертензии (НАГ) не утрачивает своего значения [Карпов Ю.А. и соавт., 2012]. Понятие НАГ четко не определено и в широком смысле этот термин может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, очевидно, в основном это связано с низкой приверженностью пациентов к терапии.

Стоит отметить, что на данный момент достаточно работ, направленных на изучение особенностей микрокровотока и структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми. Однако, в доступной литературе практически отсутствуют клинические работы об одновременном исследовании жесткости сосудистой стенки сосудов мышечно-эластического типа и особенностях влияния специфического эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (ADMA) на ремоделирование сосудов микроциркуляторного ложа у больных неконтролируемой и контролируемой АГ.

На сегодняшний день доказана важная прогностическая и клиническая значимость определения концентрации ADMA, сосудистой эластичности и состояния микроциркуляторного русла, так как прогрессирование эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудов и редификация

микроциркуляторного русла являются основными патологическими состояниями при АГ, приводящими к недостаточной перфузии органов–мишеней, и, как следствие, к их фатальному поражению. На сегодняшний день недостаточно исследована взаимосвязь этих процессов. В связи с этим, вопросы патогенеза поражения сосудов у больных АГ и роль в этих процессах биохимических маркеров остаются не до конца изученными и актуальными для современной кардиологии.

Цель исследования

Целью нашего исследования является изучение роли ADMA в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с НАГ.

Задачи исследования

1. Определить уровни ADMA у пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ) и контролируемой АГ (КАГ) и сравнить полученные результаты с физиологической нормой.
2. Изучить особенности микроциркуляции у больных с НАГ и КАГ.
3. Сравнить изменения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и жесткости артерий мышечно-эластического типа у больных с НАГ и КАГ.
4. Выявить взаимосвязь между уровнем ADMA и особенностями регионарного кровообращения у больных с НАГ и КАГ.
5. Оценить когнитивную функцию у пациентов с НАГ и КАГ и определить взаимосвязь когнитивных нарушений с ремоделированием сосудистой стенки и микроциркуляторного русла.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ влияния контролируемого и неконтролируемого течения АГ на прогрессирование нарушений регионарного кровообращения у пациентов с АГ.

Впервые проведена комплексная оценка состояния сосудов мышечно-эластического типа и микроциркуляторного русла в сочетании с определением уровня асимметричного диметиларгинина как маркера эндотелиальной дисфункции. Впервые выявлены достоверные различия в уровне содержания ADMA у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ.

Впервые установлено достоверное увеличение концентрации ADMA, а также выявлены структурно-функциональные особенности ремоделирования сосудистой стенки, показателей микроциркуляции и состояния когнитивной функции и их взаимосвязь с эндогенным ингибитором синтазы оксида азота у пациентов с неконтролируемой АГ.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволяют углубить современные представления о течении неконтролируемой АГ. В работе показана значимость учета уровня АДМА при обследовании пациентов с АГ, преимущественно при неконтролируемом течении. Важную прогностическую и клиническую значимость имеет определение концентрации АДМА, сосудистой жесткости и состояния микроциркуляции, так как прогрессирование ЭД, повышение жесткости сосудов и структурно-функциональная рарефикация микроциркуляторного русла являются основными нарушениями, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней и, как следствие, к развитию неконтролируемой АГ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения УКБ №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявлено достоверное повышение уровня АДМА у пациентов с НАГ и КАГ по сравнению с референсными значениями, причем оно было значимо выше у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии по сравнению с группой больных КАГ.
2. Уровень АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ связан с поражением органов-мишеней: жесткостью сосудистой стенки, уровнем стеноза брахиоцефальных артерий, функцией почек, состоянием микроциркуляции, в то время как на фоне регулярной антигипертензивной терапии такой взаимосвязи обнаружено не было.
3. Контролируемое течение АГ улучшает эндотелиальную функцию (процессы эндотелий-зависимой вазодилатации и уровень АДМА). При этом улучшение функционального компонента наступает быстрее коррекции структурных изменений, отражающих процессы редификации микрососудов и ремоделирования сосудистой стенки (снижение резерва капиллярного кровотока, увеличение толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны).

Личный вклад автора

Лично автором выполнены планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, ведение 134 историй болезни в рамках одномоментного исследования, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «Кардиология». Результаты проведенного

исследования соответствуют области исследования специальности конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта Кардиологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ.

Апробация работы

Материалы работы доложены на Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2015, 2016, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (2018, 2019), Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (2018, 2019), конгрессе Europrevent Европейского общества кардиологов (2019), Всемирной конференции кардиологов (2019).

Апробация работы состоялась 24 октября 2019 г., на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 листах машинописного текста, включает 11 таблиц, 30 рисунков и состоит из введения, 4 глав собственного исследования, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 239 источника, из них 98 отечественных и 141 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Все включенные пациенты после подписания добровольного информированного согласия были разделены на 2 группы. Первая включала в себя 88 пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ), вторую группу

составили 46 пациентов с контролируемой АГ (КАГ). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ, распространенности курения и ряду биохимических показателей (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Показатель	НАГ	КАГ	P
	n=88	n=46	
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
Возраст	60,0[52,0-66,0]	59,0 [51,0-65,0]	0,47
Пол, муж/жен, %	38,64/61,36	41,31/58,69	0,93
Среднесуточное систолическое АД,мм рт.ст.	155 [152,5-161,0]	122,5 [115,5-127,0]	<0,001
Среднесуточное диастолическое АД,мм рт.ст.	97 [92,5-98,8]	75,0 [72,2-83,0]	<0,001
Степени АГ, 1/2/3, %	7,95/23,86/68,18	13,04/19,56/67,4	>0,05
Длительность АГ	11,0[4,0-20,0]	11,0 [4,0-19,0]	0,742
Курение, да/в прошлом/никогда, %	47,75/19,3/32,95	50/19,57/30,43	0,112
ИМТ, кг/м ²	29,15[26,4-32,35]	29 [25,9-30,8]	0,291
Ожирение, %	43,2	32,6	0,038
Общий холестерин, ммоль/л	5,34[4,6-6,1]	5,46 [5,05-6,1]	0,241
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	3,045[2,3-3,81]	3,30 [2,28-3,87]	0,837
Триглицериды, ммоль/л	1,52[1,14-2,05]	1,58 [1,10-2,24]	0,73
Глюкоза, ммоль/л	5,52[5,24-5,90]	5,26 [5,08-5,87]	0,328
Креатинин, мкмоль/л	83,9[72,2-91,0]	88,7[70,4-97,7]	0,275
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,7[60,8-84,3]	72,2 [52,5-87,9]	0,372

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, наличие эссенциальной АГ, информированное согласие на

участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле СКД-EPI) <45 мл/мин/1,73 м², стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) $>50\%$, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые сопутствующие инфекционные заболевания, клинические состояния, которые свидетельствовали бы о III стадии АГ, а также пациенты, имеющие клапанные пороки сердца, болезнь Рейно и васкулиты.

Группу КАГ составили лица со стабильной антигипертензивной терапией, достигнутыми целевыми уровнями АД (ESC/EHS, 2013 г.), отсутствием гипертонических кризов в течение последнего года и набравшие по результатам теста Мориски-Грина ≥ 3 баллов. Тест включает в себя 4 вопроса, определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Все пациенты этой группы получали антигипертензивную терапию, в том числе в виде монотерапии 23,9%, комбинированной двухкомпонентной терапии 58,7%, трехкомпонентной – 10,9%, четырехкомпонентной – 6,5%: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II в 100%, селективные бета-адреноблокаторы – в 68%, тиазидные/тиазидоподобные диуретики – в 18%, антагонисты кальция – в 7%, другие препараты – в 5 % случаев. К НАГ были отнесены пациенты, у

которых целевые цифры АД не были достигнуты, вследствие отсутствия постоянной антигипертензивной терапии и эпизодического приема препаратов «по требованию» при случаях самостоятельной регистрации повышенных значений АД (как правило выше 160/90 мм рт ст), а также с наличием в анамнезе гипертонических кризов в течение последнего года и количеством баллов по результатам теста Мориски-Грина ≤ 2 баллов.

Методы обследования больных

Всем больным АГ проводилось физикальное и общеклиническое исследования. С целью оценки параметров микроциркуляции и эндотелиальной функции использовался метод лазерной доплерфлоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02, НПП «Лазма», Россия) по стандартной методике [Крупаткин А.И., и соавт. 2014]. Для измерения параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осциллометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия) по стандартной методике. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью прибора VPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) по стандартной методике. Оценка ТКИМ (толщина комплекса интима-медиа) и выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях выполнялась с помощью ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) на аппарате LOGIQF6 (GEHealthcare, США).

Когнитивная функция оценивалась с помощью валидной, широко используемой Монреальской шкалы (MoCA), где максимальное количество баллов – 30. В норме количество баллов составляет 26 и выше. MoCA была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции.

Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE использовался калькулятор <http://www.klinrek.ru/calcs/score.htm>.

Всем больным, включенным в исследование, выполнено определение плазменной концентрации АДМА методом иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit (Германия), Кат.№ 7828. Венозную кровь на определение АДМА у больных забирали утром натощак. Приготовление и хранение сыворотки выполнялось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре минус 20⁰С. Образцы с липемией и гемолизом, в связи с вероятностью потенциальных неправильных результатов, для анализа не использовались. Диапазон нормальных значений АДМА в сыворотке крови (согласно инструкции) 0,45±0,19 мкмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ STATISTICA 10. Для описания данных использовались средняя и стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильного интервала. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводился однофакторный анализ. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-WhitneyU-Test. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Также проводился корреляционный анализ в ходе которого рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь АДМА с особенностями течения АГ

Определение плазменной концентрации АДМА как одного из перспективных маркеров эндотелиальной дисфункции установило, что концентрация АДМА у больных с неконтролируемой АГ была достоверно выше – 0,69 [0,62-0,81] мкмоль/л, чем в группе контролируемой АГ - 0,62 [0,58-0,70] мкмоль/л ($p=0,03$), при этом значения данного показателя

существенно превышали референсные значения ($0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л). (рис.1)

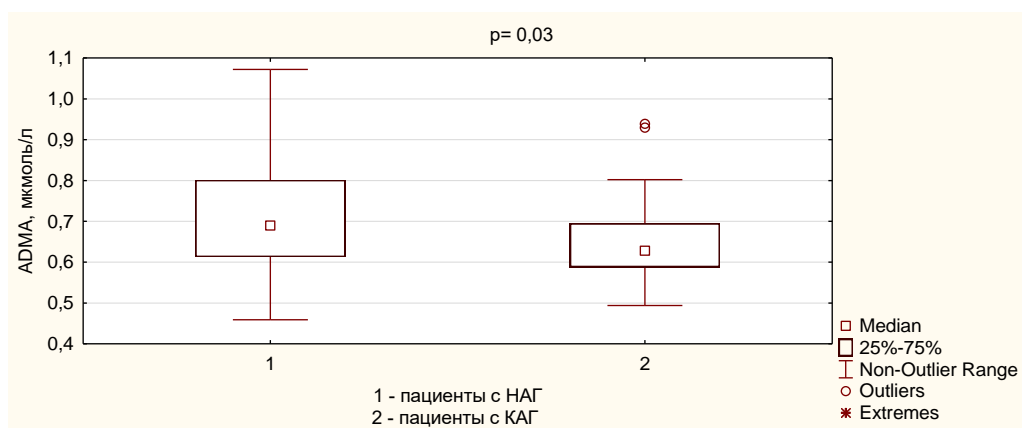


Рисунок 1. Сравнение концентрации ADMA в двух группах

При исследовании корреляционных связей уровня ADMA в общей группе пациентов с АГ были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем ADMA и возрастом пациентов, а также между уровнем ADMA и длительностью течения АГ; коэффициенты корреляции для данных пар показателей составили 0,5 и 0,43, соответственно ($p < 0,05$).

Также при проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная положительная взаимосвязь повышения концентрации ADMA в сыворотке крови с увеличением степени АГ у пациентов с НАГ ($p < 0,05$).

(рис.2)

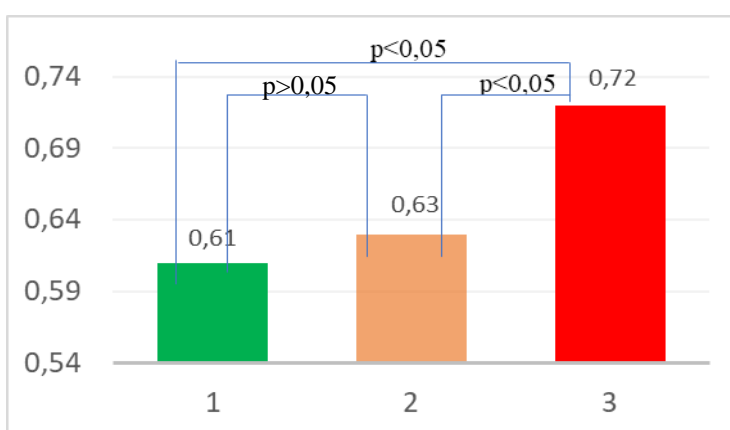


Рисунок 2. Уровень ADMA при разной степени АГ у пациентов с НАГ

Оценка суточного профиля ДАД у пациентов с НАГ выявила достоверное различие средней концентрации АДМА у пациентов четырех

подгрупп. ($p=0,01$) (рис.3) Самое высокое содержание АДМА наблюдалась у «найтпикеров», где его значение составило $0,85\pm0,02$ мкмоль/л. У «нондипперов» плазменная концентрация АДМА была выше, чем у «овердипперов» и составила $0,82\pm0,12$ мкмоль/л и $0,73\pm0,15$ мкмоль/л, соответственно. Достоверно самое низкое содержание данного маркера было обнаружена у пациентов с нормальным суточным профилем ДАД и составило $0,65\pm0,11$ мкмоль/л.

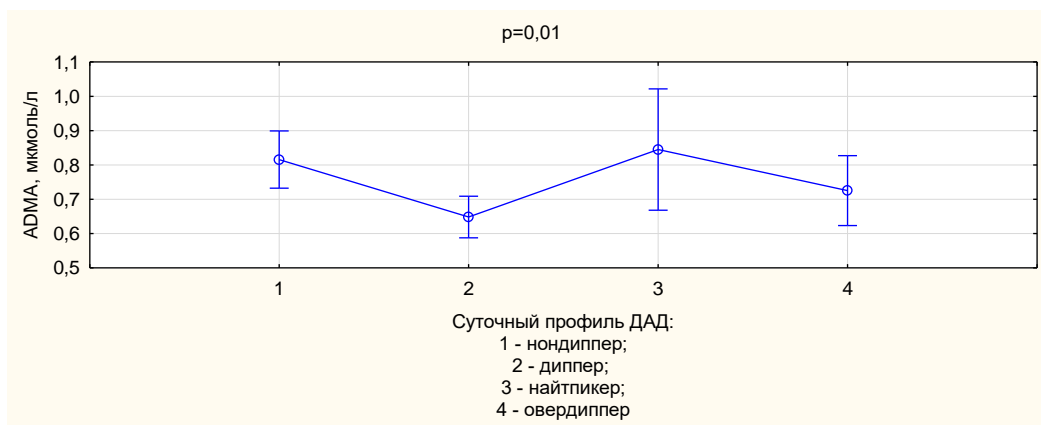


Рисунок 3. Сравнительная оценка плазменной концентрации АДМА у пациентов с НАГ в зависимости от суточного профиля ДАД

Дисперсионный анализ суточного профиля САД не выявил достоверные различия средних концентраций АДМА в обеих группах.

По результатам нашего исследования наиболее выраженное снижение почечной функции отмечено у пациентов с суточным профилем САД – «найтпикер». В то время как наибольшее содержание АДМА у пациентов с неконтролируемой формой заболевания отмечено у пациентов с повышением ночного диастолического АД.

Стратификация риска по шкале SCORE и АДМА

Для оценки сердечно-сосудистого риска смерти от ССЗ у обследуемых применялась шкала риска SCORE. Определение ССР с использованием данной шкалы проводилось у всех пациентов с АГ не старше 65 лет, за исключением тех, кто автоматически относится к категории высокого и очень высокого ССР (ХБП, а также очень высокие уровни отдельных факторов риска).

Сравнение не выявило значимых межгрупповых различий уровней 10-летнего риска ССО по шкале SCORE.

Все пациенты с НАГ были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска: 1 – пациенты низкого и умеренного риска (0-4,99%), 2 группа – пациенты с высоким риском (5,0-9,99%), 3 группа – пациенты с очень высоким риском ССО ($\geq 10\%$). При проведении дисперсионного однофакторного анализа влияния риска по шкале SCORE на концентрацию АДМА выявлена достоверное статистически значимое различие ($p < 0,001$). (рис.4)

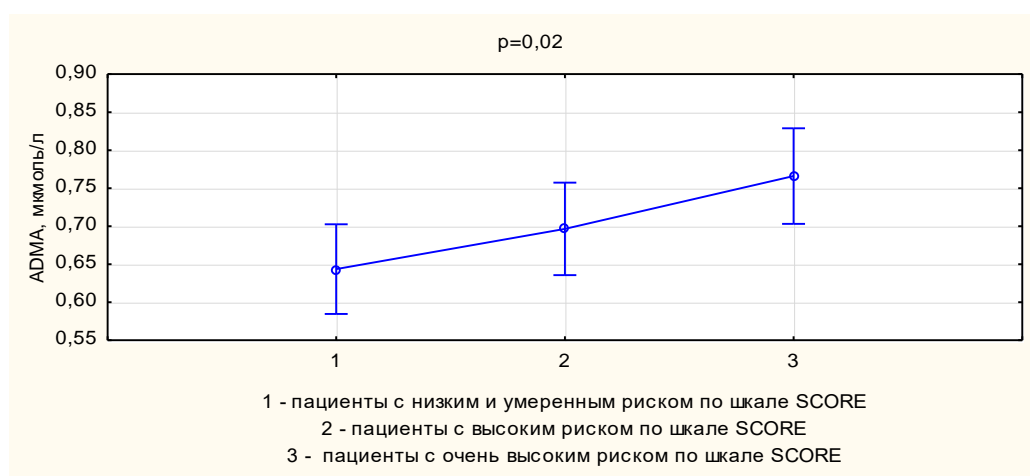


Рисунок 4. Сравнительный анализ концентрации АДМА у пациентов с НАГ с разным риском по шкале SCORE

Представленные результаты свидетельствуют, что у больных НАГ при увеличении уровня риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE выявлены более высокие концентрации АДМА.

Уровень АДМА и поражение органов-мишеней при НАГ и КАГ.

Увеличение жесткости сосудистой стенки

При анализе данных УЗДГ БЦА в группе НАГ получена достоверно более высокая толщина КИМ по сравнению с группой КАГ. Достоверных межгрупповых различий по наличию и степени стеноза БЦА, а также частоте увеличения ТКИМ выявлено не было (таблица 2).

Таблица 2

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
ТКИМ, мм	1,1 [0,90-1,20]	1,0 [0,80-1,10]	0,042
Доля лиц с ТКИМ \geq 0,9см, %	92	88	0,43
Доля лиц со стенозом БЦА, %	43	37	0,211
Тяжесть стеноза БЦА, %	30,0[20-40]	35,0 [20-45]	0,74

Однако, в группе пациентов с неконтролируемым течением заболевания выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией АДМА и степенью стеноза БЦА ($r = 0,53$, $p < 0,05$). (рис.5)

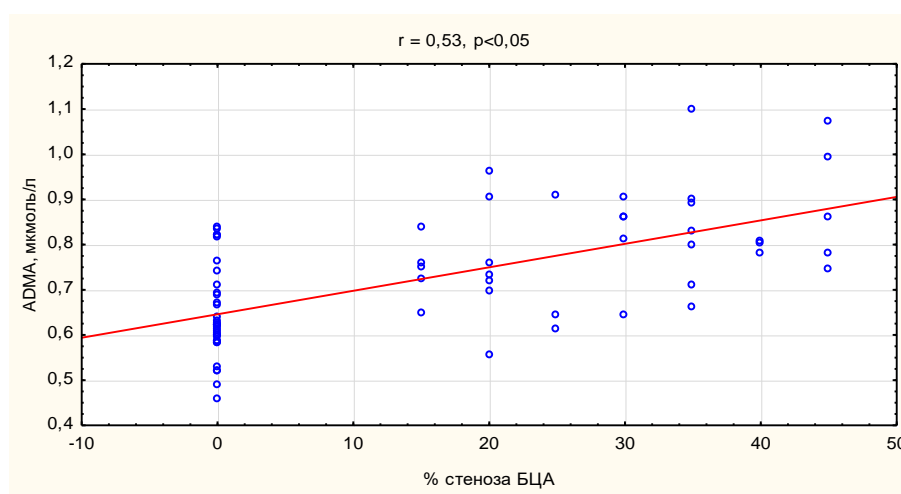


Рисунок 5. Взаимосвязь степени стеноза БЦА от концентрации АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ

При оценке жесткости сосудистой стенки установлено, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) у всей группы в целом составила 1170 [1011-1296] см/сек, что выше уровня, рекомендованного ESC/EHS, 2018г., как порогового для диагностики поражения органов-мишеней, связанных с АГ (>1000м/сек). Достоверных различий СРПВ между группами НАГ и КАГ, как в абсолютных значениях, так и частоте превышения нормальных показателей выявлено не было (таблица 3).

Значение пульсового АД у больных НАГ было на уровне 56,0 [46,0-65,5] мм рт. ст. и было достоверное выше, чем у пациентов группы II, где значение этого показателя составило 48,0 [42,5-53,0] мм рт. ст. ($p=0,036$).

Таблица 3

Сравнение жесткости сосудистой стенки у пациентов с НАГ и КАГ

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
СРПВ, см/сек	1144 [1000-1290]	1138 [1028-1279]	0,385
Доля лиц с СРПВ>1000 см/сек, %	95	92	0,784
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1244,0 [1088,0-1337,0]	1200,0 [1024,0-1272,0]	0,093
Удельное сопротивление, у.е.	29,0 [26,0-32,0]	26,0 [24,0-30,0]	0,067
Податливость сосудистой системы, мл/мм рт.ст.	1,65 [1,47-1,83]	1,76 [1,71-1,85]	0,044*
АД пульсовое, мм рт.ст.	56,0 [46,0-65,5]	48,0 [42,5-53,0]	0,036*

Нарушение почечной функции

Стоит отметить, что при межгрупповом анализе, у пациентов с НАГ была отмечена выраженная положительная корреляционная связь концентрации ADMA с уровнем креатинина ($r= 0,63$, $p<0,05$), а также выявлена достоверная отрицательная связь уровня ADMA с фильтрационной функцией почек, оцененной с помощью СКФ ($r= -0,47$, $p<0,05$).

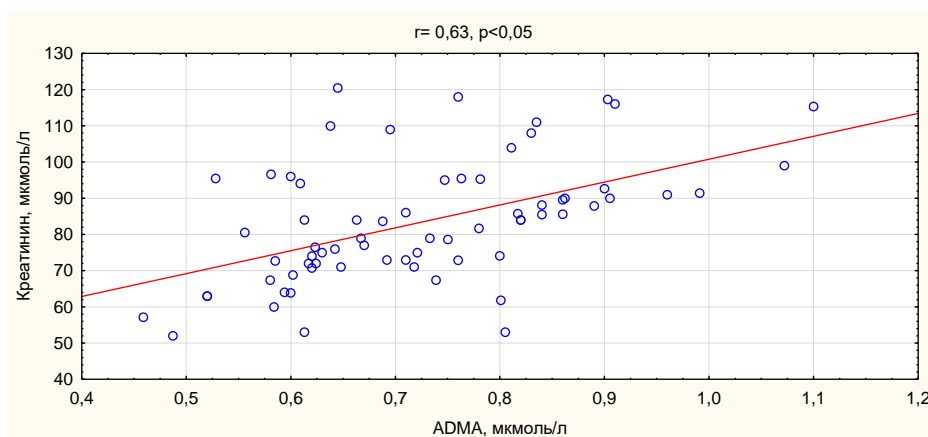


Рисунок 6. Взаимосвязь уровня ADMA и креатинина в плазме крови у пациентов с НАГ

У пациентов II группы корреляционные связи уровня ADMA с функцией почек были слабыми и статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Для более детального изучения выявленной зависимости все пациенты были разделены на 3 подгруппы по уровню СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ: 1 группа- СКФ > 90 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, 2 группа – СКФ = $60-89$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, 3 группа – 59 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2 > \text{СКФ} > 45$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$.

По мере нарастания уровня АДМА в крови было выявлено статистически значимое снижение СКФ ($p = 0,03$), то есть увеличение уровня АДМА можно потенциально рассматривать в качестве предиктора или маркера поражения функции одного из органов-мишеней – почек. (рис.7)

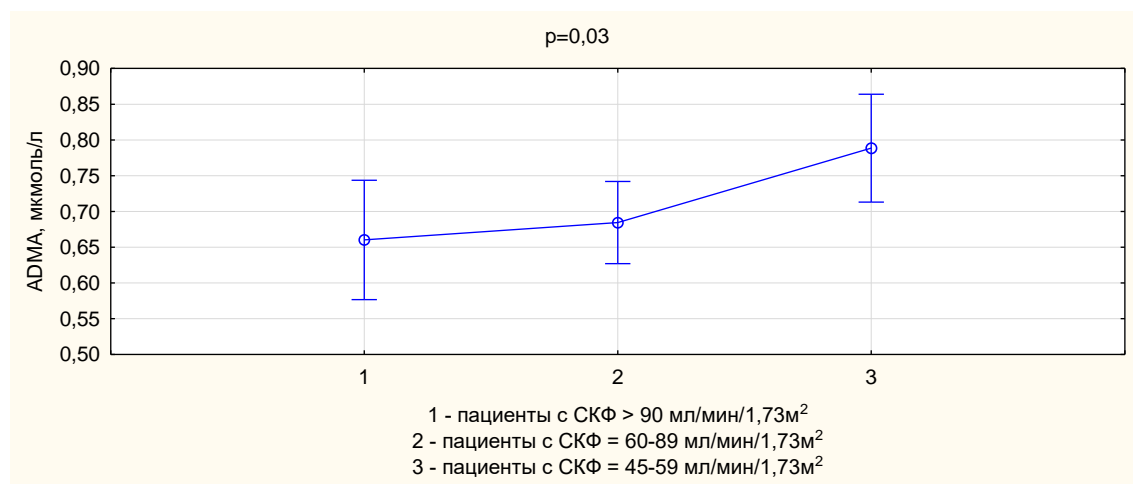


Рисунок 7. Зависимость СКФ от концентрации ADMA в плазме у пациентов с АГ

Когнитивные расстройства

По данным MoCA в группе НАГ выявлен достоверно более низкий показатель когнитивной функции - $24,0 [22,0-26,0]$ баллов и достоверно более высокая частота снижения когнитивного статуса, а у пациентов с контролируемым течением АГ этот показатель составил $26,0 [25,0-27,0]$ баллов ($p = 0,002$). (рис.8)

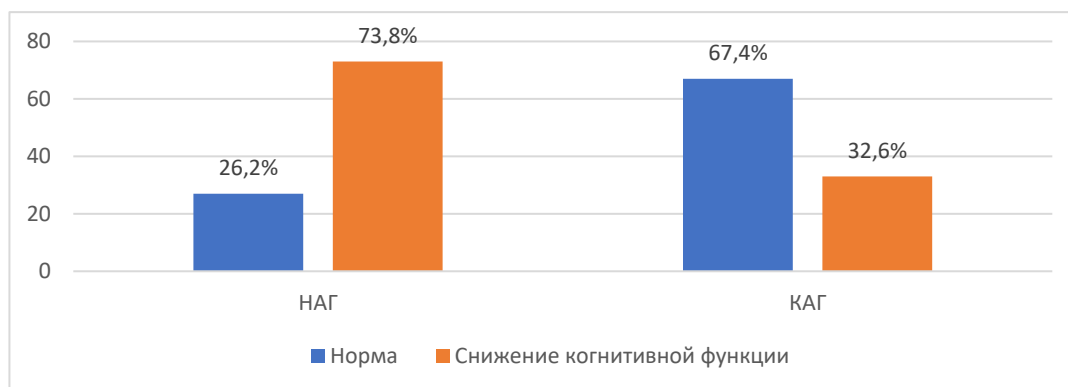


Рисунок 8. Частота снижения когнитивной функции по данным MoCA в группах НАГ и КАГ

Когнитивные нарушения были выявлены у 73,8% больных с неконтролируемой формой АГ, в то время как этот показатель к группе КАГ составил 32,6%.

Особенности микроциркуляции у больных с КАГ и НАГ и взаимосвязь с уровнем АДМА.

При проведении сравнительного анализа ПМ у пациентов с КАГ был достоверно выше, чем в группе НАГ - 30,55 пф.ед. [27,08-34,4] и 22,82 пф.ед. [18,62-26,05], соответственно ($p=0,001$) (рис.9).

Снижение ПМ говорит о сниженных компенсаторных возможностях микроциркуляторного русла: уменьшении числа функционирующих капилляров, снижении скорости кровотока. Можно полагать, что у больных НАГ имеются как функциональные нарушения, обусловленные изменением тонуса, так и морфологические изменения (рарефикация), влекущие за собой расстройства микроциркуляции.

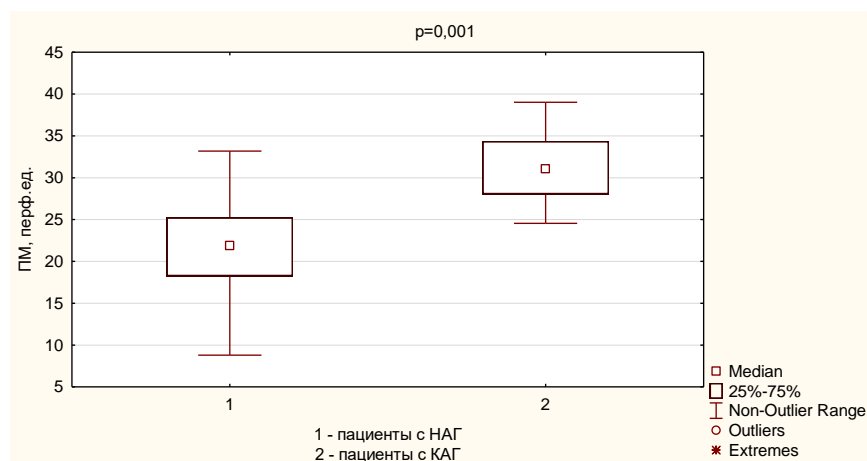


Рисунок 9. Сравнительный анализ ПМ в обследованных группах ($p<0,05$)

Результаты нашего обследования и проведенного корреляционного анализа также дополнительно выявили достоверную значимую положительную взаимосвязь ПМ с уровнем когнитивной функции у пациентов с НАГ ($r = 0,6, p < 0,05$).

Функциональный вклад различных ритмических составляющих в регуляцию тканевой перфузии оценивался по мощности спектра флуксуций и рассчитывался по следующей формуле: $A_{\max}/3\sigma * 100\%$.

При межгрупповом анализе выявлено достоверное снижение вклада эндотелия в регуляцию кровотока ($A_{\max}/3\sigma * 100\%$) у пациентов с неконтролируемой АГ, где $A_{\max}/3\sigma * 100\%$ составил 11,44 [9,19-14,23], у пациентов второй группы 13,16 [10,43-18,80], ($p=0,03$). Общеизвестно, что амплитуда эндотелиальных колебаний связана с продукцией эндотелиоцитами эндотелиального фактора релаксации сосудов, опосредующего свое действие через оксид азота (NO). Снижение данного показателя, вероятно, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции на фоне нарушения эндотелий- зависимой вазодилатации. (рис.10)

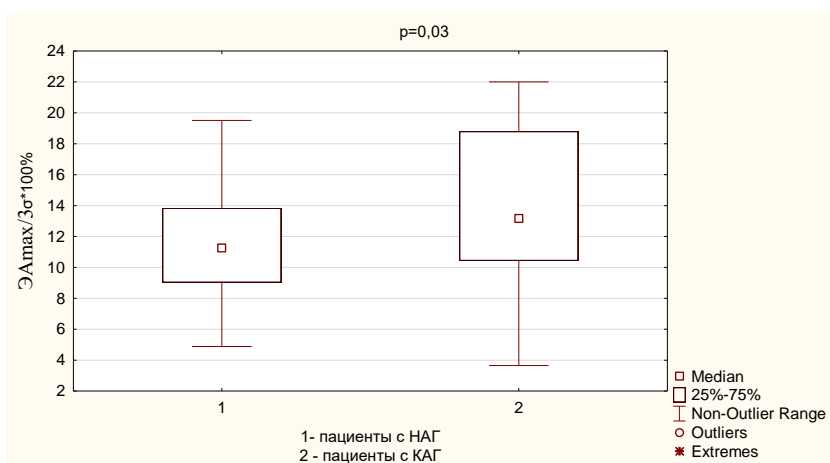


Рисунок 10. Сравнительный анализ вклада эндотелия в общий уровень тканевой перфузии в 2 группах пациентов с АГ

Результаты окклюзионной пробы показали отсутствие достоверных различий анализируемых параметров, кроме показателя микроциркуляции в восстановительном периоде ($p=0,03$), что отражает процесс улучшения уровня микроциркуляции после окклюзии у пациентов с контролируемым течением заболевания.

По результатам корреляционного анализа у пациентов с НАГ была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь умеренной силы между уровнем ADMA и показателем РКК, значение коэффициента корреляции для данной пары показателей составило $r = -0,4$ ($p < 0,05$). (рис.11) Ассоциации прочих показателей ЛДФ с уровнем ADMA не подтвердили свою статистическую значимость ($p > 0,05$).

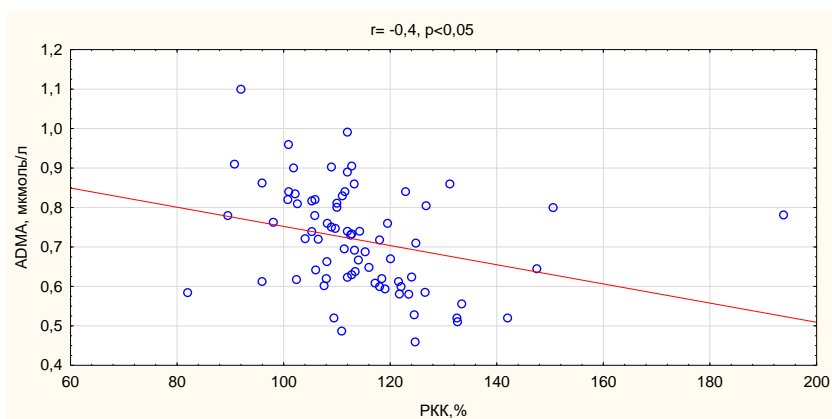


Рисунок 11. Взаимосвязь резерва капиллярного кровотока (РКК) с концентрацией ADMA в крови у пациентов с НАГ

В группе пациентов с контролируемым течением АГ ни один показатель ЛДФ не коррелировал с уровнем ADMA ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в группе с неконтролируемой АГ выявлено повышение уровня ADMA как по сравнению с референсными значениями, так и в сравнении с пациентами с контролируемой АГ ($p = 0,03$).

2. При исследовании микроциркуляторного русла обнаружено достоверное уменьшение показателя микроциркуляции, функционирования механизмов активного контроля тканевого кровотока и снижение резерва капиллярного кровотока у пациентов с неконтролируемой АГ.

3. У пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ установлено увеличение скорости распространения пульсовой волны, свидетельствующее о повышении жесткости сосудистой стенки. Межгрупповые различия скорости распространения пульсовой волны были недостоверны.

4. Выявлена достоверная корреляционная зависимость уровня ADMA у больных с неконтролируемым течением АГ со снижением скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,47$), со степенью стеноза брахиоцефальных артерий ($r = 0,53$) и уровнем риска по шкале SCORE.

5. Обследование пациентов с помощью Монреальской шкалы выявило достоверно более низкий показатель когнитивной функции у пациентов с неконтролируемой АГ ($p = 0,002$). Выявлена прямая связь между состоянием когнитивной функции и показателем микроциркуляции ($r = 0,6$), что может быть обусловлено прогрессирующими нарушениями микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления нарушения регионарного кровообращения больных с АГ в комплекс обследования рекомендовано включить исследование уровня ADMA для диагностики эндотелиальной дисфункции и изучение параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Повышение средней концентрации ADMA при увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, может быть использовано для уточнения подхода к расчету уровня риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемой АГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. V. Podzolkov, T. Safronova, **D. Natkina** «Microcirculation and total peripheral vascular resistance in patients with arterial hypertension»// «Journal of Hypertension». - 2015. - Volume 33(e-Supplement 1). - e500. ESH 2015, Milan, June 12-15.

2. V. Podzolkov, T. Safronova, **D. Natkina** «Endothelin-1 contribution to the endothelial flaxmotions and myogenic tone in patients with АН and stroke»// «Journal of Hypertension». - 2016. -Volume 34(e-Supplement 2). - e190. ESH 2016, Paris, June 10-13.

3. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Наткина Д.У.** «Роль асимметричного диметиларгинина в развитии артериальной гипертензии»// Журнал «**Клиническая Медицина**». – 2017. - №11(95). – с.965-970.

4. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Наткина Д.У.** «Особенности микроциркуляции и жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной

гипертензией»// VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 19-21 апреля. Сборник тезисов. - 2018. - с.174.

5. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Наткина Д.У.** «Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с показателями микроциркуляции и данными ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий у пациентов с артериальной гипертензией»// Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием, Москва, 25-28 сентября. Сборник тезисов. – 2018. - с. 356.

6. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Наткина Д.У.** «Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с лабораторно-инструментальными показателями у пациентов с артериальной гипертензией»// XV Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2019: Профилактика и лечение», Москва, 13-14 марта. Сборник тезисов. - 2019. – с.8-9.

7. N. Nebieridze, **D. Natkina**, T. Safronova, V. Podzolkov «ADMA concentration in patients with controlled and uncontrolled course of hypertension»// EuroPrevent Congress, Lisbon, April 11-13. Abstract book. – 2019. - P762.

8. **Наткина Д.У.**, Подзолков В.И., Сафронова Т.А. «Изучение взаимосвязи уровня асимметричного диметиларгинина с лабораторно-инструментальными данными у больных с артериальной гипертензией»// VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 18-19 апреля. Сборник тезисов. - 2019. - с.119.

9. **D. Natkina**, V. Podzolkov, T. Safronova «Subclinical target organ damage in patients with controlled and uncontrolled hypertension»// «Journal of Hypertension». - 2019. -Volume 37. - p. e95-96. ESH 2019, Milan, June 21-24.

10. D. Danilova, D. Asatryan, N. Nebieridze, **D. Natkina**, T. Safronova, V. Podzolkov «Microcirculation disorders and blood flow shunting in patients with the uncontrolled course of essential hypertension»// «Journal of Hypertension». - 2019. -Volume 37. - e211. ESH 2019, Milan, June 21-24.

11. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Наткина Д.У.** «Эндотелиальная дисфункция у больных контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией»// Журнал «Терапевтический Архив». – 2019. - №9(91). – с.108-114.

12. Подзолков В.И., Брагина А.Е., **Наткина Д.У.** и соавт. «Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии»// Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». – 2019. - №15(4). – с.495-501.

13. Подшибякина Е.В., Сафронова Т.А., Подзолков В.И., Наткина Д.У. «Взаимосвязь жесткости сосудистой стенки артерий и состояния микроциркуляторного русла у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением артериальной гипертензии»// Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием, Екатеринбург, 24-26 сентября. Сборник тезисов. - 2019. - с.139.

14. **D. Natkina**, V. Podzolkov, T. Safronova «Asymmetrical dimethylarginine in uncontrolled arterial hypertension»// Cardiology World Conference, Tokyo, October 24-25. Abstract book. - 2019. -p.73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
НАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия
КАГ — контролируемая артериальная гипертензия
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ — индекс массы тела
SCORE – (Systematic Coronary Risk Evaluation) шкала для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет
ССР – сердечно-сосудистый риск
ADMA – асимметричный диметиларгинин
ЭД — эндотелиальная дисфункция
СМАД - суточное мониторирование АД
ЭХО-КГ — эхокардиография
УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
ОПСС – общее периферического сосудистое сопротивление
MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений
ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия
ПМ – показатель микроциркуляции
 $AЭ_{max}/3σ*100\%$ - вклад эндотелия в регуляцию тканевой перфузии
РКК – резерв капиллярного кровотока