

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖИТЕЛЕЙ ТУЛЫ ПУТЕМ РАЗВИТИЯ КОНЦЕПЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СЕРДЦА, С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-II ПЕРВОГО ТИПА

**Кошимбаева Лейла Акыновна**

Терапевт, ГБУЗ ГКБ 1 г. Нальчика; дежурный  
кардиолог, ГБУЗ КГБ 2 г. Нальчика  
azarar@rambler.ru

**PREDICTION OF THE COURSE  
AND EFFECTIVENESS OF SECONDARY  
PREVENTION OF HYPERTENSION  
IN TULA RESIDENTS  
BY DEVELOPING THE CONCEPT  
OF HYPERTENSIVE HEART, TAKING  
INTO ACCOUNT THE POLYMORPHISM  
OF THE ANGIOTENSIN-II RECEPTOR  
GENE OF THE FIRST TYPE**

**L. Koshimbaeva**

*Summary.* In normotensive patients, the level of correlation of IIS with human calendar age was extremely high ( $r=0.90$ ;  $p<0.001$ ). It is important that the majority of patients with HC IVS was above their calendar age, so the level of correlation of IVS with age in them was lower ( $r=0.58$ ;  $p<0.001$ ). An important advantage of IIS over other indicators is its extreme simplicity of assessment: the more IIS per calendar age—the higher the individual risk. In addition, the AIS allows you to clearly explain to the patient the result of aplanation tonometry, because on the basis of comparing their own age with the indicators of the AIS, the patient is easily aware of their own risk. Therefore, the definition of IPS not only facilitates the doctor's interpretation of the data of aplanational tonometry, but also contributes to better patient compliance. In the treatment process, we achieved the target BP levels (according to office blood pressure control, and according to the diaries of self-monitoring blood pressure) in 4 patients of group D0 and 5 patients of group N1, that is, 9 of 24 patients (37,5%). This figure can be considered quite acceptable, because according to statistics in a country like the United States, the level of blood PRESSURE control reaches 35.1%. Equally important, no patient was excluded for lack of an antihypertensive effect or the appearance of a side effect.

*Keywords:* Hypertension, hypertensive heart, arterial hypertension.

*Аннотация.* У нормотензивных пациентов уровень корреляции ИИС с календарным возрастом человека был чрезвычайно высоким ( $r=0,90$ ;  $p<0,001$ ). Важно, что у большинства пациентов с ГХ ИВС был выше их календарного возраста, поэтому уровень корреляции ИВС с возрастом в них был ниже ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ). Важным преимуществом ИИС перед другими показателями является его чрезвычайная простота оценивания: чем больше ИИС за календарный возраст — тем выше индивидуальный риск. К тому же ИИС позволяет наглядно объяснить больному результат апланационной тонометрии, поскольку на основании сравнения собственного возраста с показателями ИИС пациент легко осознает собственный риск. Поэтому определение ИПС не только облегчает врачу интерпретацию данных апланационной тонометрии, но и способствует лучшему комплаенсу пациента. В процессе лечения нам удалось достичь целевых уровней АД (по данным офисного контроля АД, так и по данным дневников самостоятельного мониторинга АД) у 4 больных группы Н0 и у 5 больных группы Н1, то есть у 9 из 24 больных (37,5%). Данный показатель можно считать достаточно приемлемым, поскольку по данным статистики в такой стране, как США уровень контроля АД достигает 35,1%. Не менее важно и то, что ни один пациент не был исключен за отсутствие антигипертензивного эффекта или появления побочного действия.

*Ключевые слова:* Гипертоническая болезнь, гипертензивное сердце, артериальная гипертензия.

**Г**ипертоническая болезнь занимает одно из первых мест в мире в структуре заболеваемости населения развитых стран. Современный анализ показывает, что в общей популяции распространенность АГ составляет от 20 до 45%. Ожидается, что в 2025 году в мире количество больных АГ вырастет на 60% за четверть века

и достигнет 1,56 млрд. лиц. По данным NHANES, представленными в отчетах этой организации с 2007 по 2010 годы, в США — стране с самыми большими в мире расходами на здравоохранение, — в 50% гипертензивных пациентов целевые уровни АД не достигаются. Специалисты отмечают, что главными причинами этого является

врачебная инерция и низкая приверженность лечению, а главным залогом улучшения существующего положения вещей может стать упрощение режима дозирования за счет фиксированных комбинаций [2, с. 25].

Диагноз гипертонической болезни был установлен в 630 человек, и они были включены в основную группу исследования. Для установления диагноза гипертонической болезни пользовались рекомендациями Российской ассоциации кардиологов 2008 г. Группа контроля состояла из 206 человек без признаков гипертензии и отклонений от нормы при проведении ЭКГ. Распределение обследованных, согласно групп наблюдения, пола и стадий ОП приведен в табл. 1.

Задачей второго этапа было выявить основные факторы риска и прогностические маркеры эффективности лечения у больных ОП. По своей сути он представлял собой ретроспективное контролируемое сравнительное исследование эффективности различных вариантов антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью [10, с. 208].

В нем приняли участие 132 больных гипертонической болезнью I-III ст. как мужского, так и женского пола, в возрасте свыше 24 лет, которым не менее, чем за 12 мес. к моменту включения в исследование проводили ЭКГ. Все они были вовлечены в исследование из числа пациентов, которым был определен генотип АТР1 и был проведен СМАД. Возраст больных учитывали на момент проведения первого зарегистрированного УЗИ сердца. Кроме того, устанавливали наиболее значимые сопутствующие медицинские состояния и заболевания, наличие ближайших родственников, больных ОП. К таким относили родителей, детей, сиблингов (братьев или сестер). Анализ данных показал, что у больных второго этапа доля мужчин (65,9%) не отличалась от больных на первом этапе (62,3%). Средний возраст больных на первом этапе составил 50,6 (11,1), а на втором — 50,5(8,6) лет ( $p > 0,05$ ). Следовательно, можно считать, что выборки обследованных первого и второго этапа относятся к одной генеральной совокупности [1, с. 20].

Исследование завершалось проверкой выдвинутой гипотезы о влиянии полиморфного строения гена АТР1 на эффективность использования ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина.

Ретроспективный анализ течения и эффективности вторичной профилактики гипертонической болезни. Для этого были привлечены 132 человека из числа тех, кому проводили СМАД и определение генотипа АТР1 (рецепторы ангиотензина II первого типа). Этот этап завершался формированием из числа 418 лиц с определенным генотипом АТР1 экзаменационной выборки,

состоявшей из 12 тщательно подобранных пар больных, для сравнения эффективности лечения, проводившегося на основе ингибитора АПФ Рамиприла или антагониста рецепторов АТР1 Олмесартана. Эти 24 человека дали дополнительную письменное согласие на участие в исследовании, которое осуществлялось с целью проверки ранее выдвинутых гипотез и положений [3, с. 5]. Больные в связанных парах были одинакового пола и возраста, а значения роста, массы тела, офисного и среднесуточного АД, ММЛЖ (масса миокарда левого желудочка), а также трансмитрального кровотока имели минимально возможные отличия. Основной задачей этого этапа было исследование ассоциации полиморфизма АТР1 с эффективностью лечения ингибиторами АПФ (ангиотензин превращающий элемент) и антагонистами рецепторов ангиотензина. В качестве дополнительной задачи была проверка диагностических возможностей метода Rautaharju по оценке динамики ММЛЖ.

Все полученные данные заносились в электронные таблицы и в дальнейшем подвергались анализу с помощью специализированного статистического приложения "Statistica 8.0". Сначала все числовые данные проверяли на соответствие нормальному закону распределения. Для этого пользовались как графическими методами, так и статистическими критериями Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Лилефорса. Сравнение данных для независимых множественных выборок проводилось методами Краскела-Уолеса и медианным тестом. Для сравнения данных в случае их соответствия нормальному закону пользовались критерием Стьюдента. Если характер данных отвечал нормальному закону распределения, то использовался критерий Вилкоксона для связанных или несвязанных данных [5, с. 290].

Подавляющее большинство данных представлена в виде средних арифметических величин и среднеквадратической дисперсии (SD).

Для подтверждения соответствия частот распределения вариантов полиморфизма гена АТР1 в исследуемой выборке естественному распределению частот пользовались уравнением Харди-Вайнберга.

Всего в исследование было включено 836 человек (630 больных на ГХ и 206 группы контроля) жителей Тулы мужского и женского пола. Среди больных с признаками II и III стадии мужчин было значительно больше, чем женщин (в 2,35 и 1,47 раза соответственно). Таким образом, при сравнении половой состав случайных выборок, которые образуются при последовательном наборе обследованных, доля мужчин среди больных ГБ выше, чем в группе контроля.

Таблица 1. Распределение обследуемых согласно пола и стадии гипертонической болезни

Группы обследования	Мужчины	Женщины
Контрольная	102 (49,5%)	104 (50,5%)
ГХ I	112 (51,9%)	104 (48,1%)

Таблица 2. Результаты тестов на нормальность распределения основных параметров обследуемых пациентов

Показатель	N	Max D	K-S p	Lilliefors p	W	p
Возраст	836	0,059	p < 0,01	p <,01	0,98	<0,001
Рост	836	0,064	p < 0,01	p <,01	0,99	<0,001
Масса тела	836	0,055	p < 0,05	p <,01	0,98	<0,001
САД	836	0,104	p < 0,01	p <,01	0,95	<0,001
ДАД	836	0,074	p < 0,01	p <,01	0,97	<0,001
КДР	836	0,053	p < 0,05	p <,01	0,99	<0,001
КСР	836	0,068	p < 0,01	p <,01	0,97	<0,001
ТмЗСЛШ	836	0,109	p < 0,01	p <,01	0,96	<0,001
ТмМШП	836	0,105	p <0,01	p <,01	0,93	<0,001
iММЛЖ(ASE)	836	0,104	p < 0,01	p <,01	0,91	<0,001
ЛП	836	0,052	p < 0,05	p <,01	0,98	<0,001

Таблица 3. Средние значения (SD) возраста в группах обследования

Группы исследования	Мужчины	Женщины
Контрольная	42,2 (10,3)	41,3 (9,8)
ГХ I	51,4 (10,8)	53,8 (11,0)
ГХ II	52,1 (8,9)	55,4 (8,6)
ГХ III	58,2 (8,8)	55,4 (8,4)

Примечание: Max D-максимальная дисперсия; K — S p-достоверность критерия Колмогорова-Смирнова; Lilliefors p-достоверность по критерию Лильефорса; W-критерий Уилка; p-достоверность по критерию Уилка

Средний возраст обследованных составил 50,6 (11,1) г. Согласно классификации возрастных периодов жизни человека, в возрасте от 25 до 44 лет насчитывалось 207, в возрасте 45–64 года — 525 и старше 65 лет — 104. Максимальный возраст обследованных составлял 80 лет. Таким образом, наиболее многочисленной возрастной категорией обследованных были люди зрелого возраста согласно геронтологической классификации ВОЗ.

#### Основные результаты исследования

Нами было установлено, что комбинированный показатель САТ×КДР значительно лучше коррелирует с МЛШ, чем каждый из них отдельно. Это позволило составить уравнения регрессии, по которым можно рассчитать должную величину ММЛЖ и, наконец, показатель адек-

ватности ММЛЖ. При этом коэффициенты корреляции между САТ×КДР и ММЛЖ в группе контроля ( $r=0,59$ ) и основной группе ( $r=0,57$ ), были достоверными ( $p<0,001$ ) и очень близкими к полученным в ранее выполненном исследовании ( $r=0,55$ ).

Исследование центрального давления неинвазивными методами ныне позиционируется как некая альтернатива традиционному определению АД методом Короткова. Теоретическим основанием такой точки зрения служит то, что давление в аорте лучше, чем давление в дистальных артериях связан с состоянием сердца, а, следовательно, с потенциальным риском [7, с. 2140]. Такие взгляды поддерживаются клиническими исследованиями. Например, исследования CAFE (The Conduit Artery Function Evaluation Study) показало, что у пациентов с артериальной гипертензией снижение индекса аугментации и центрального аортального давления ассоциируется с уменьшением риска возникновения комбинированной конечной точки и поражения почек.

Таблица 4. Данные антропометрии обследованных групп

Группы исследования	Рост (см) (SD)		Масса тела(кг) (SD)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Контрольная	176,5 (6,6)	164,1(5,6)	80,4 (12,3)	72,4(11,6)
ГХ I	175,0 (6,3)	162,5 (6,0)	86,7 (14,3)	81,0(15,7)
ГХ II	176,0 (6,3)	163,6 (7,0)	96,8 (15,8)	89,3 (17,7)
ГХ III	174,9 (6,0)	163,2(6,8)	94,7 (13,7)	90,0 (16,7)

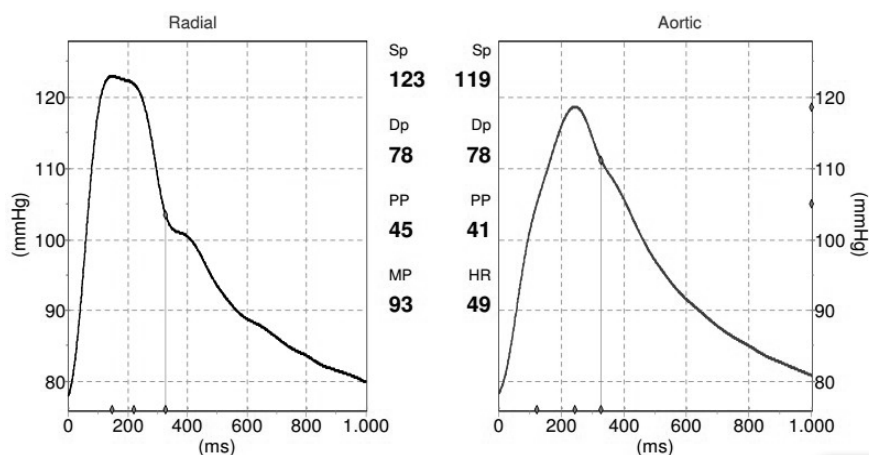


Рис. 1. Графики пульсовой волны радиальной артерии (слева) и аорты (справа), полученные при апланаций тонометрии на аппарате Sruptomacor XCEL

В частности, у младших пациентов, у которых наибольший вклад в повышение АД делает спазм сосудов, наблюдается более высокое давление аугментации [9, с. 570]. В старших лиц, наоборот, большее значение имеет склероз сосудов, при котором увеличивается скорость пульсовой волны. Итак, апланационная тонометрия является перспективным методом для исследования возрастных аспектов течения ОП.

Всего методом апланационной тонометрии было обследовано 278 человек: 128 представителей группы контроля и 150 больных ОП. Анализ этой выборки не выявил отличия от остальных обследованных по показателям возраста, роста, веса, систолического и диастолического АД, что позволяет экстраполировать полученные результаты на других лиц, вошедших в исследование.

Было замечено, что показатели  $Alx$  в обеих группах демонстрировали тенденцию к росту с возрастом. В то же время в младшей возрастной группе  $Alx$  был значительно выше, чем в группе контроля. Этот факт подтверждает ранее высказанное мнение, что у молодых лиц, больных ОП, в формировании гипертензии на первый план выходят механизмы вазоспазма. С другой стороны, это создает возможность для ранней диагностики заболевания у молодых лиц. Ведь известно, что во мно-

гих случаях даже проведение многочисленных дополнительных обследований не позволяет уверенно установить диагноз у молодого пациента. В таких ситуациях результаты апланационной тонометрии, в частности,  $Alx$  могут послужить дополнительным аргументом. Это тем более важно в свете недавно полученных результатов мета-анализа, который объединил исследования MAVI и еще 6 подобных исследований. В нем было показано, что в группе регресса ГЛЖ риск неблагоприятных событий в 1,56 раз выше, чем пациентов без ГЛЖ, хотя и ниже тех, у кого такого регресса нет вообще. У них он был в 1,96 раз выше пациентов без ГЛЖ. Следовательно, своевременное установление диагноза может предотвратить развитие ГЛЖ и поэтому проведение апланационной тонометрии у пациентов молодого возраста с АГ является очень важным. К сожалению, у лиц более старшего возраста (свыше 45 лет)  $Alx$  не продемонстрировал такого диагностического значения, как у группы молодых обследованных.

Было установлено, что показатель ШРПХ имеет схожую с  $Alx$  возрастную тенденцию: она растет по мере увеличения возраста, как у нормотензивных лиц, так и у больных ОП. При этом в каждой из возрастных подгрупп значения ШРПХ были достоверно большими у больных ГХ, чем в группе контроля. Но, к сожалению,

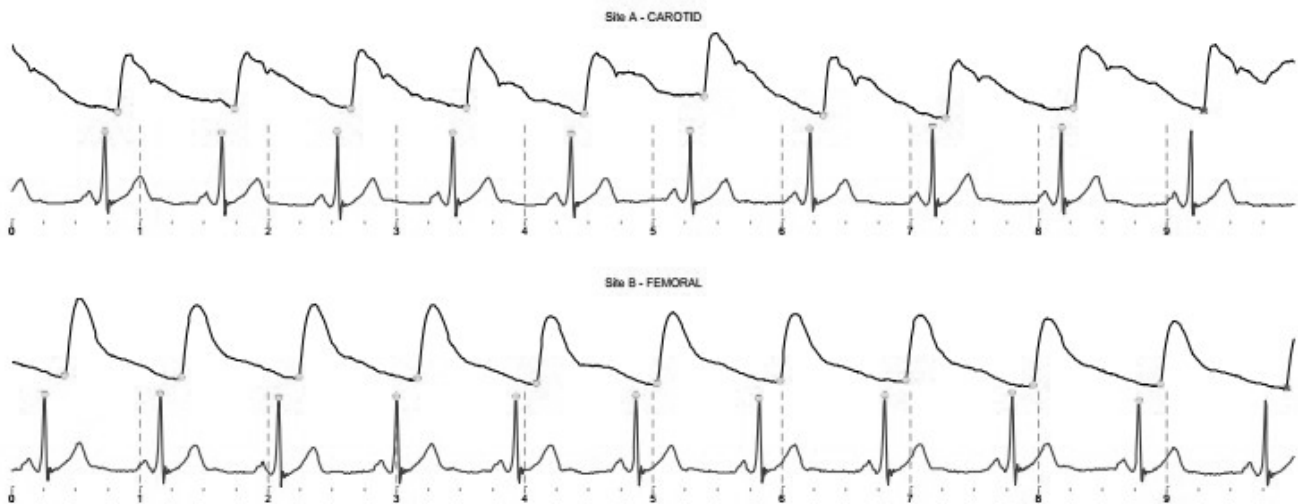


Рис. 2. Графики пульсовых волн на сонной (сверху) и бедренной (снизу) артериях, полученные при тонометрии апланаций

возрастные колебания были настолько большими, что установить определенную универсальную границу нормы/патологии было практически невозможно.

Как у нормотензивных пациентов, так и у больных гипертонической болезнью масса миокарда левого желудочка в наибольшей степени определяется произведением систолического артериального давления и конечного диастолического размера левого желудочка ( $r=0,58$ ;  $p=0,002$ ). Методы апланационной тонометрии и суточного мониторирования АД позволяют, по сравнению с офисным АД, повысить информативность модели R2 с 0,32 до 0,41. У пациентов с длительным (5–18 лет) стажем гипертонической болезни результаты самооценки АО повышают информативность этой модели R2 до 0,50.

Больные гипертонической болезнью каждой из возрастных подгрупп: 25–44 гг., 45–64 гг. и 65 и более лет, статистически значимо ( $p<0,05$ ) отличаются по показателям конечного диастолического размера, толщины миокарда задней стенки, межжелудочковой перегородки, индекса массы левого желудочка, диаметра левого предсердия от соответствующих им по возрасту лиц с нормальным давлением. В то же время не выявлено статистически значимых различий между возрастными подгруппами каждой из групп наблюдения ( $p>0,05$ ), что указывает на высокую стабильность этих параметров по отношению к влиянию возраста и длительной нагрузке артериальным давлением.

Наличие гипертрофии левого желудочка у больных на ГХ увеличивает вероятность инфаркта миокарда в 4,2 раза ( $\chi^2=7,12$ ;  $p=0,008$ ). Достижение целевых значений АД позволяет в 4,1 раза уменьшить вероятность инсуль-

та ( $\chi^2=3,80$ ;  $p=0,05$ ). По отношению к риску возникновения инфаркта миокарда, влияние этого фактора оказалось недостоверным, но установлено ассоциации регресса гипертрофии левого желудочка с достижением целевого АД.

Неадекватность массы левого желудочка уровню артериального давления у больных на ГХ повышает риск инфаркта миокарда в 5,2 раза ( $p=0,02$ ) и мозгового инсульта в 2,1 раза ( $p=0,05$ ). Особенно высок риск возникновения инфаркта миокарда у пациентов с нормальной, но неадекватной уровню АД массой левого желудочка (больше в 5,7 раз,  $p=0,004$ ).

Отягощение анамнеза в гипертонической болезни по линии матери увеличивает в 2,74 раза ( $p=0,04$ ) риск неадекватно большой массы миокарда по сравнению с больными, имеющих анамнез отягощения по линии отца. Это доказывает факт существования так называемой материнской компоненты наследования гипертонической болезни у жителей Тулы. У пациентов, которые имеют обоих родителей больных гипертонической болезнью, вероятность неадекватной массы миокарда левого желудочка увеличивается в 4,09 раза ( $p=0,02$ ).

Присутствие аллеля С в гене АТР1, как у нормотензивных лиц, так и у больных на ГХ, ассоциируется с ростом уровню офисного АД и с достоверным увеличением у них индекса массы левого желудочка.

Антигипертензивная и антиремоделервальная активность ингибитора АПФ Рамиприла выше у больных гипертонической болезнью носителей генотипа АА гена АТР1, в то время как у носителей аллеля С лучшие

результаты получены при использовании антагониста АТР1 Олмесартана. Зависимость эффективности лечения от полиморфизма А1166С является более выраженной при использовании антагонистов ангиотензиновых рецепторов, чем ингибиторов АПФ.

### Заключение

В процессе лечения нам удалось достичь целевых уровней АД (по данным офисного контроля АД, так и по данным дневников самостоятельного мониторингования АД) у 4 больных группы Н0 и у 5 больных группы Н1, то есть у 9 из 24 больных (37,5%). Данный показатель можно считать достаточно приемлемым, поскольку по данным статистики в такой стране, как США уровень контроля АД достигает 35,1%. Не менее важно и то, что ни один пациент не был исключен за отсутствие антигипертензивного эффекта или появления побочного действия. Относительно последних, следует отметить, что как в случае Рамиприла, так и Олмесартана, их длительное использование сопровождалось редкими и несерьезными побочными действиями. Конечно, учитывая небольшое количество участников исследования, наши данные о побочных эффектах не могли претендовать

на полноценный анализ всего спектра побочных действий Рамиприла или Олмесартана, но в целом они были созвучны данным литературы. Так, отдельные пациенты жаловались на такие явления, как головокружение, мышечная слабость симптоматическая гипотензия, которые согласно инструкциям к указанным препаратам являются одними из самых частых побочных действий. Таким образом, по сумме оба варианта лечения (на основе Рамиприла и на основе Олмесартана) можно признать эффективными и безопасными. Вместе с тем, анализ показал, что использование Рамиприла и Олмесартана имеют свои особенности, которые, в конце концов, влияют на конечный результат лечения. В частности, удалось установить, что при наличии генотипа АА гена А1166С гипотензивный и антиремоделированный эффект лечения Рамиприлом был лучше, чем в случае присутствия аллеля С. И наоборот, использование Олмесартана сопровождалось более заметным снижением АД и уменьшением массы левого желудочка у пациентов с генотипом АС или СС. Влияние полиморфизма гена А1166С, по нашим данным, было более выразительным при использовании Олмесартана, чем Рамиприла. Не исключено, что с этим было связано отсутствие существенных различий в результатах лечения между группами Н0 и Н1.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова М. Д. Молекулярно-генетические аспекты развития, дифференциальной диагностики и возможностей патогенетической терапии гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни и гипертонической кардиомиопатии: Автореф. дис.: спец.14.01.05. — Москва, 2010. — 20 с.
2. Целуйко В. Й. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. Й. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, З. С. Вашакидзе // УКЖ. — 2013. — № 4. — С. 21–27
3. A gender difference in the association between salt sensitivity and family history of hypertension / S. Kojima, K. Murakami, G. Kimura [et al.] // Am J. Hypertension. — 1992. — Vol.5 (1). — P. 1–7.
4. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // Am. J. Med. — 2013. — Vol. 115. — P. 41–46.
5. A multilocus approach to the antihypertensive pharmacogenetics of hydrochlorothiazid / A. H. Maitland-van der Zee, S. T. Turner, G. L. Schwartz [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. — 2015. — Vol.15. — P. 287–293.
6. A/C1166 gene polymorphism of the Angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama study / M. Kikuya, Sugimoto K., Katsuya T. [et al.] // Hypertension Research. — 2016. — Vol.26(2). — P. 141–145.
7. A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor, blood pressure and arterial stiffness in hypertension / S. Gardier, M. Vincent, P. Lantelme [et al.] // J. Hypertens. — 2004. — Vol.22 (11). — P. 2135–2142.
8. Associations of genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system with central aortic and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients / L. U. Ljungberg, C. J. Östgren, F. H. Nyström, T. Länne // Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System. — 2014. — Vol. 15(1). — P. 61–68.
9. Berk B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 568–575.
10. Caruso G. Blood pressure and left ventricular mass index in normotensive hyperparathyroid patients versus healthy controls / G. Caruso // Journal of Hypertension. — 2005. — Vol. 23. — Suppl. 2. — P. 208.
11. Chrysant S. G. The antihypertensive effectiveness and safety of dual RAAS blockade with aliskiren and valsartan / S. G. Chrysant // Drugs Today (Barc). — 2010. — Vol.46 (3). — P. 151–162.

© Кошимбаева Лейла Акыновна (azarar@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»