

## Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Литвинова М. С.<sup>1,2</sup>, Хаишева Л. А.<sup>1</sup>, Шлык С. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить частоту и выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), ее связь с фактором роста фибробластов-23 (FGF23) у лиц с резистентной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от эффективности многокомпонентной антигипертензивной терапии.

**Материал и методы.** В исследование включено 92 пациента с диагнозом резистентная АГ. Всем выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография в 3 основных режимах, общеклиническое лабораторное обследование и определен сывороточный уровень FGF23.

**Результаты.** По результатам СМАД больные разделены на группы: 1 — контролируемой (n=44) и 2 — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-антропометрическим показателям. Во 2 группе были выше основные параметры СМАД. Не было получено отличий по результатам общеклинического лабораторного обследования. В группе неконтролируемой резистентной АГ был выше уровень FGF23 — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл vs 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл в 1 группе (p=0,0036). По результатам эхокардиографии было обнаружено сопоставимое нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров левого предсердия, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ. У пациентов 2 группы выявлены большие значения толщины межжелудочковой перегородки — 1,3 [1,2; 1,4] см vs 1,2 [1,1; 1,3] см в 1 группе (p=0,0043) и относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ — 0,50 [0,48; 0,53] vs 0,45 [0,43; 0,50] в 1 группе (p<0,0001). В 1 и 2 группах чаще встречались концентрическая ГЛЖ (18 (41%) пациентов в 1 и 26 (54,1%) во 2 (p=0,044) группах), реже эксцентрическая ГЛЖ (15 (34,1%) пациентов в 1 и 13 (27,1%) во 2 группах). Корреляционный анализ обнаружил положительную связь пульсового АД с длительностью АГ (r=48, p=0,02) и уровнем FGF23 (r=0,62, p=0,004). Индекс ММЛЖ был положительно связан с индексом времени для диастолического артериального давления (АД) (r=51, p=0,02). Обнаружена положительная связь ОТС ЛЖ с величиной пульсового АД (r=0,64, p=0,02) и отрицательная с длительностью регулярной антигипертензивной терапии (r=47, p=0,04). Сильная связь была обнаружена между ОТС ЛЖ и уровнем FGF23 (r=0,75, p=0,005).

**Заключение.** Для пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более характерно повышение пульсового АД и ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии. FGF23 статистически значимо выше при неконтролируемой резистентной АГ и положительно связан с величиной ПАД и ОТС ЛЖ.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, фактор роста фибробластов.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>2</sup>МБУЗ Клинико-диагностический центр "Здоровье", Ростов-на-Дону, Россия.

Литвинова М. С.\* — аспирант кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-2904-0914, Хаишева Л. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Шлык С. В. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3070-8424.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): litvinova.m.803@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСАГ — изолированная систолическая гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ПАД — пульсовое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, FGF23 — фактор роста фибробластов-23.

Рукопись получена 14.05.2022

Рецензия получена 29.07.2022

Принята к публикации 23.11.2022



**Для цитирования:** Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S4):5056. doi:10.15829/1560-4071-2022-5056. EDN GOKFUF

## Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension

Litvinova M. S.<sup>1,2</sup>, Khaisheva L. A.<sup>1</sup>, Shlyk S. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the prevalence and severity of left ventricular hypertrophy (LVH), its relationship with fibroblast growth factor (FGF23) in patients with resistant hypertension (RH) depending on the effectiveness of multiagent antihypertensive therapy.

**Material and methods.** The study included 92 patients diagnosed with RH. All patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, general laboratory tests, and the serum FGF23 level was determined.

**Results.** According to ABPM results, patients were divided into following groups: 1<sup>st</sup> — controlled RH (n=44) and 2<sup>nd</sup> — uncontrolled (n=48) RH. The groups were comparable in sex, age, main clinical and anthropometric parameters. In group 2, the main parameters of ABPM were higher. There were no differences in general laboratory tests. In the group of uncontrolled RH, the level of FGF23 was higher — 11,7 [8,5; 15,4] pmol/ml vs 9,2 [7,1; 11,6] pmol/ml in the 1<sup>st</sup> group (p=0,0036). According to echocardiography, a comparable

violation of left ventricular (LV) diastolic function, an increase in left atrial size, LV mass (LVM) and LVM index were found. In patients of the 2<sup>nd</sup> group, large values of interventricular septal thickness were revealed — 1,3 [1,2; 1,4] cm vs 1,2 [1,1; 1,3] cm in the 1<sup>st</sup> group (p=0,0043) and relative LV wall thickness (LVWT) — 0,50 [0,48; 0,53] vs 0,45 [0,43; 0,50] in the 1<sup>st</sup> group (p<0,0001). In the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, concentric LVH was more common (18 (41%) patients in the 1<sup>st</sup> and 26 (54,1%) in the 2<sup>nd</sup> (p=0,044) groups) than eccentric LVH (15 (34,1%) and 13 (27,1%) patients in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, respectively). Correlation analysis revealed a positive relationship between pulse pressure and HTN duration (r=48, p=0,02) and FGF23 level (r=0,62, p=0,004). The LVM index was positively associated with the diastolic pressure-time index (BP) (r=51, p=0,02). A positive correlation was found between relative LVWT and pulse pressure (r=0,64, p=0,02) and a negative relationship with the duration of regular antihypertensive therapy (r=47, p=0,04). A strong relationship was found between LVEF and FGF23 levels (r=0,75, p=0,005).

**Conclusion.** For patients with uncontrolled resistant hypertension, an increase in pulse pressure and myocardial remodeling in the form of concentric hypertrophy are more characteristic. FGF23 is significantly higher in uncontrolled RH and is positively associated with pulse pressure and relative LWWT.

**Keywords:** resistant hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, fibroblast growth factor.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; <sup>2</sup>Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia.

Litvinova M. S.\* ORCID: 0000-0003-2904-0914, Khaisheva L. A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Shlyk S. V. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

\*Corresponding author:  
litvinova.m.803@mail.ru

**Received:** 14.05.2022 **Revision Received:** 29.07.2022 **Accepted:** 23.11.2022

**For citation:** Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5056. doi:10.15829/1560-4071-2022-5056. EDN GOKFUF

### Ключевые моменты

- Резистентная артериальная гипертензия даже при адекватном контроле артериального давления (АД) ассоциируется с более выраженным поражением органов мишеней, в т.ч. гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ).
- Помимо общепризнанных факторов, приводящих к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, выявлены прямые медиаторы формирования гипертрофии миокарда, в частности фактор роста фибробластов-23 (FGF23).
- У пациентов с резистентной артериальной гипертензией FGF23 ассоциируется с плохим контролем АД, более высокими значениями пульсового давления и неблагоприятными вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему лидирует среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Особое место занимает резистентная АГ, при которой артериальное давление (АД) остается >140/90 мм рт.ст., несмотря на одновременный прием 3 антигипертензивных препаратов, включая блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонист кальциевых каналов и диуретик в максимально переносимых дозах [2].

Резистентная АГ ассоциируется с более выраженным поражением органов мишеней, в т.ч. гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) [3]. Согласно метаанализу 11 исследований с участием 3325 пациентов с резистентной АГ распространенность ЛЖ варьирует от 55 до 75% [4], тогда как в популяции всех пациентов с АГ распространенность ЛЖ колеблется от 36 до 41%, в общей популяции составляет ~15-20% [5]. Многократно продемонстрировано, что ЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с АГ [6] и в популяции в целом [7]. В настоящее время основными

### Key messages

- Resistant hypertension, even with adequate blood pressure (BP) control, is associated with more pronounced target organ damage, including left ventricular (LV) myocardial hypertrophy.
- In addition to the generally accepted factors leading to LV myocardial hypertrophy, direct mediators of myocardial hypertrophy, in particular fibroblast growth factor 23 (FGF23), have been identified.
- In patients with resistant hypertension, FGF23 is associated with poor BP control, higher pulse pressure, and unfavorable LV remodeling.

причинами, приводящими к развитию и прогрессированию ЛЖ у больных АГ, признаны плохой контроль АД, возраст, пол, ожирение, гиперактивация симпатической нервной системы и РААС, низкая физическая активность и сопутствующие заболевания сердца [8].

Помимо этого, продолжается поиск новых механизмов развития ЛЖ с целью разработки современных терапевтических подходов, направленных на снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. В последние годы особое внимание привлекает фактор роста фибробластов-23 (FGF23) — фосфатурический белок, участвующий в регуляции минерального обмена, кальцификации сосудистой стенки и являющийся независимым фактором риска развития ССО. Уровень FGF23 возрастает по мере прогрессирования хронической болезни почек, достигая максимальных значений у лиц с терминальной почечной недостаточностью [9]. Менее выраженное увеличение концентрации FGF23 наблюдается с возрастом, даже у лиц с сохраненной или незначительно сниженной функциональной способностью почек [10]. Согласно экспериментальным данным FGF23 является прямым медиатором развития ЛЖ не только в когорте больных с хронической болезнью почек [11], но и в общей популяции [10]. На модели гипертензивных крыс также продемонстрирована связь прогрессирования ЛЖ с сы-

вороточным уровнем FGF23 [12]. FGF23 вызывает патологическую гипертрофию изолированных кардиомиоцитов через связывание с рецептором FGFR4 и активацию сигнального пути кальциневрин-NFAT [13]. Помимо запуска программ прогипертрофических генов, FGF23 может индуцировать ГЛЖ через повышение экспрессии профибротических факторов и воспалительных цитокинов в кардиомиоцитах [14]. FGF23 способен влиять на экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2 в почках, тем самым повышать активность РААС [15]. При этом в большинстве опубликованных работ выраженность гипертрофии миокарда зависела от плазменной концентрации FGF23 [10-14]. Однако в ряде исследований степень ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) была связана с длительностью воздействия FGF23 на миокард независимо от его уровня [16]. Хорошо известно, что современная антигипертензивная терапия способна влиять на регресс ГЛЖ и снижение сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от достижения целевого уровня АД, в т.ч. и у лиц с резистентной АГ [17].

Мы предположили, что в указанной когорте пациентов на ремоделирование миокарда, кроме общепризнанных факторов, таких как уровень АД, могут влиять и другие факторы, например, ответственные за кальцификацию и жесткость сосудов. В доступной литературе нет исследований, посвященных изучению связи ГЛЖ с FGF23 у лиц с резистентной АГ. В связи с этим целью нашей работы было изучение частоты и выраженности ГЛЖ и ее связи с фактором роста фибробластов у лиц с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

### Материал и методы

Выполнено открытое одномоментное сравнительное исследование на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ "Здоровье" г. Ростова-на-Дону в период с 2017 по 2021гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. На этапе скрининга проведен ретроспективный анализ 4874 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с диагнозом "Эссенциальная (первичная) гипертензия", по результатам которого выявлена группа больных, нуждавшихся в приеме 3 и более антигипертензивных препаратов. Исключив пациентов с симптоматическими формами АГ, пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оцененной по формуле СКД-EPI,  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> и уровнем микроальбуминурии (МАУ)  $>30$  мг/сут., лиц с тяжелыми эндокринными нарушениями (сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы, диспаратиреозом, дефицитом витамина Д), ишемической болезнью сердца, гемодинамически

значимым атеросклеротическим поражением периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, нарушениями ритма, а также лиц с сопутствующей терапией, способной повлиять на уровень АД (оральные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства) и уровень FGF23 (витамин Д, кальцимитетики, фосфатсвязывающие препараты), были отобраны 151 человек с вероятной резистентной АГ, которым далее в течение не  $<6$  мес. проводилась оптимизация фармакотерапии. Приверженность к лечению оценивали с помощью краткого лекарственного опросника ВМQ (Brief Medication Questionnaire) и мониторинга количества принятых таблеток. Контроль эффективности терапии проводился с помощью домашнего измерения АД. В итоге в исследование включены 92 пациента с диагнозом резистентной АГ, установленным на основании рекомендаций Российского кардиологического общества (2020) [2] — не достигшие целевого уровня АД, несмотря на одновременный прием 3 антигипертензивных средств разных классов, включая блокатор РААС, блокатор кальциевых каналов и диуретик в максимально переносимых дозах или достигшие целевого АД на фоне приема  $\geq 4$  антигипертензивных препаратов.

Всем включенным в исследование пациентам определялось содержание в сыворотке крови креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), калия, натрия, фосфора, кальция свободного и ионизированного, мочевой кислоты, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, липидный спектр, а также уровень суточной МАУ. Сывороточный уровень FGF23 определяли иммуноферментным методом с помощью набора Human FGF-23 ELISA Kit. Диапазон измерения 0,1-20 пмоль/л, чувствительность 0,08 пмоль/л.

Выполнены суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике, эхокардиография (аппарат "Toshiba500", Япония) в 3 основных режимах. Диастолическую функцию ЛЖ определяли по параметрам трансмитрального кровотока: пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E), пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ (пик A) и их соотношения. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ  $>115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин [18]. Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ как отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечнодиастолическому размеру ЛЖ. Определяли тип геометрии ЛЖ по классифика-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
Возраст, годы	61,0 [56,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	0,229
Пол (мужской, %)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Отягощенная наследственность, %	22 [50,0]	25 [51,0]	0,443
Длительность АГ, годы	14,0 [9,0; 17,0]	15,0 [8,0; 18,0]	0,213
Длительность терапии, годы	7,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,034
Количество принимаемых препаратов	4,4 [4,0; 4,6]	4,4 [4,1; 4,6]	0,673
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
ОТ, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256

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

Таблица 2

Оценка поражения органов-мишеней у пациентов с резистентной АГ (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8; 10,7]	10,0 [6,9; 11,5]	0,238
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ТКИМ	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,443

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

ции A. Ganau (1992): нормальная геометрия ЛЖ при ИММЛЖ <125 г/м<sup>2</sup> и ОТС <0,42; концентрическое ремоделирование ЛЖ при ИММЛЖ <125 г/м<sup>2</sup> и ОТС >0,42; концентрическая ГЛЖ при ИММЛЖ >125 г/м<sup>2</sup> и ОТС >0,42; эксцентрическая ГЛЖ при ИММЛЖ >125 г/м<sup>2</sup> и ОТС <0,42.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Исследование характера распределения изучаемых параметров выполнено с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Количественные признаки представлены в виде медианы интерквартильного интервала, Me [25%; 75%]. Для подтверждения статистической значимости применяли U-критерий Манна-Уитни при сравнении 2 независимых групп. Для оценки связи между рассматриваемыми признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при p<0,05.

**Результаты**

По результатам СМАД больные разделены на группы: 1 — контролируемой (n=44) и 2 — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы между

собой по основным факторам сердечно-сосудистого риска. Оценка поражения органов мишеней (табл. 2) по степени снижения функциональной активности почек, ИММЛЖ и толщине комплекса интима-медиа также не обнаружила различий между группами.

При сопоставимой длительности АГ мы обнаружили более длительный анамнез регулярного приема антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ (7,0 [4,0; 8,0] лет в 1 группе и 5,0 [4,0; 7,0] лет во 2, p=0,034). На момент включения в исследование 100% участников получали комбинированную антигипертензивную терапию ингибиторами РААС, диуретиками, антагонистами кальциевых каналов и антагонистом альдостероновых рецепторов. Кроме того, 20,5% пациентов в 1 группе и 25% во 2 принимали β-адреноблокаторы, 22,7% и 27,1% пациентов 1 и 2 групп, соответственно — агонист имидазолиновых рецепторов. Среднее количество лекарственных препаратов в 1 группе составило 4,4 [4,0; 4,6], во 2 — 4,4 [4,1; 4,6] (p=0,673). Таким образом, группы были сопоставимы по качественному и количественному составу терапии, что позволяет исключить непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые показатели.

Дизайн данного исследования предполагал разделение пациентов с резистентной АГ на группы в зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам СМАД на фоне сопоставимой многокомпонентной терапии. В группе неконтролируемой резистентной АГ ожидаемо были выше основные па-

Таблица 3

## Результаты СМАД (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
САД, мм рт.ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПАД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИВ САД, день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИВ ДАД, день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИВ САД, ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИВ ДАД, ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

## Результаты лабораторного обследования больных с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,5]	5,0 [4,5; 5,6]	0,217
МК, ммоль/л	345,0 [293,0; 387,0]	345,0 [312,0; 383,0]	0,737
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8; 10,7]	10,0 [6,9; 11,5]	0,238
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,4]	5,9 [4,8; 6,6]	0,522
ЛНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1; 2,2]	2,2 [2,1; 2,2]	0,416
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,1]	1,5 [1,2; 1,7]	0,156
Калий, ммоль/л	4,1 [3,7; 4,6]	4,1 [3,7; 4,5]	0,321
FGF23, пмоль/мл	9,2 [7,1; 11,6]	11,7 [8,5; 15,4]	0,0036

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, FGF23 — фактор роста фибробластов-23.

раметры СМАД (табл. 3). Сопоставимы были частота сердечных сокращений и величина суточного индекса для диастолического АД [19-23].

Не было получено статистически значимой разницы между группами (табл. 4) по результатам общеклинического лабораторного исследования, в т.ч. по уровню СКФ, МАУ, мочевой кислоты, микроэлементов и липидограммы при том, что до включения в исследование ни один из пациентов не получал статинотерапию в течение 6 мес. В группе неконтролируемой резистентной АГ был значимо выше уровень FGF23 — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл vs 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл в 1 группе (p=0,0036).

Результаты эхокардиографического исследования представлены в таблице 5. Средние значения конечно-диастолического размера, конечно-систолическо-

го размера, конечно-систолического объема, конечно-диастолического объема, фракции выброса были в пределах нормы и не отличались в обеих группах пациентов с резистентной АГ. Было обнаружено сопоставимое умеренное увеличение размеров левого предсердия и нарушение диастолической функции ЛЖ при исследовании трансмитрального кровотока независимо от достижения целевого уровня АД. Также в обеих исследуемых группах выявлено утолщение задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки. При этом наибольшие значения толщины межжелудочковой перегородки выявлены у пациентов 2 группы: 1,3 [1,2; 1,4] см vs 1,2 [1,1; 1,3] см в 1 группе (p=0,0043). Но более значимые отличия получены при расчете ОТС ЛЖ: в 1 группе ОТС ЛЖ составила 0,45 [0,43; 0,50], во 2 — 0,50 [0,48; 0,53],

Таблица 5

Результаты эхокардиографического исследования пациентов с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
Размер ЛП, см	41,0 [38,0; 42,0]	42,0 [39,0; 44,0]	0,054
КДР, см	4,9 [4,7; 5,2]	5,0 [4,8; 5,2]	0,262
КДО, мл	105,0 [96,01; 113,0]	106,0 [93,0; 117,0]	0,318
КСР, см	3,1 [2,8; 3,2]	3,1 [2,8; 3,3]	0,177
КСО, мл	38,0 [27,0; 44,0]	40,0 [29,0; 44,0]	0,225
УО, мл	69,0 [60,0; 76,0]	69,0 [58,0; 77,0]	0,432
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,0043
ТЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,135
ОТС ЛЖ	0,45 [0,43; 0,50]	0,50 [0,48; 0,53]	<0,0001
ММЛЖ, г	219,0 [168,0; 251,0]	226,0 [180,0; 276,0]	0,213
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ФВ, %	60,0 [55,0; 67,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,682
Е/А	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	0,298

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

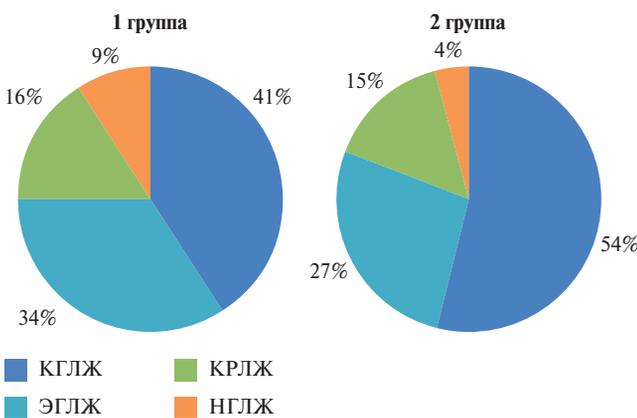


Рис. 1. Типы геометрии ЛЖ у пациентов с резистентной АГ.

**Сокращения:** КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

$p < 0,0001$ . При этом значения ММЛЖ и ИММЛЖ были сопоставимы.

При изучении показателей, отражающих тип геометрии ЛЖ (рис. 1), было обнаружено, что лидирующими паттернами в 1 и 2 группах были концентрическая ГЛЖ — у 18 пациентов 1 группы и 26 во 2 ( $p = 0,044$ ), реже эксцентрическая ГЛЖ. Таким образом, у большинства пациентов с резистентной АГ нами выявлено изменение формы ЛЖ от физиологической эллипсоидной к гемодинамически неблагоприятной сферической, утолщение стенок ЛЖ с закономерным повышением массы миокарда и формированием преимущественно гипертрофических

вариантов ремоделирования ЛЖ, статистически значимо чаще приобретающих форму концентрической ГЛЖ при недостижении целевого уровня АД.

Для оценки связи между изучаемыми параметрами мы провели корреляционный анализ, который обнаружил положительную связь пульсового АД (ПАД) с длительностью АГ ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,02$ ) и уровнем FGF23 ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,004$ ). ИММЛЖ был положительно связан с индексом времени для диастолического АД ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,02$ ). Также обнаружена положительная связь ОТС ЛЖ с величиной ПАД ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,02$ ) и отрицательная с длительностью регулярной антигипертензивной терапии ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,04$ ). Но наиболее сильная связь была обнаружена между ОТС ЛЖ и уровнем FGF23 ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,005$ ).

**Обсуждение**

Риск развития ГЛЖ у пациентов с резистентной АГ существенно выше, чем в общей популяции больных АГ (отношение шансов 2,1, доверительный интервал 1,2-3,6) [24]. Как известно, ГЛЖ является модифицируемым фактором риска, а снижение ММЛЖ, помимо снижения АД, является одним из существенных критериев эффективности антигипертензивной терапии. Известно, что интенсивное снижение АД сопровождается более выраженной регрессией ГЛЖ [25]. В настоящем исследовании у пациентов с резистентной АГ были повышены значения ММЛЖ и ИММЛЖ независимо от достижения целевого уровня АД. Данное наблюдение может объясняться тем фактом, что длительный прием антигипертензивных препаратов из группы блокаторов РААС и антагонистов кальциевых каналов приводит к регрессии ГЛЖ, независимо от

достижения целевого уровня АД [17]. При этом мы обнаружили у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ статистически значимо большие значения ОТС и более частое развитие концентрического варианта ГЛЖ.

Также мы выявили у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более высокие значения ПАД. Данное наблюдение согласуется с результатами когортного исследования Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD) [26], в котором у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ чаще обнаруживался паттерн изолированной систолической гипертензии (ИСАГ). Известно, что ИСАГ в настоящее время рассматривается как основной фактор риска развития ССО у лиц пожилого возраста. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что развитие ГЛЖ и ремоделирования ЛЖ при ИСАГ связано не только с уровнем систолического АД, а также величиной ПАД и связанной с ним жесткостью сосудистой стенки, что в настоящем исследовании подтверждается наличием связи между ОТС ЛЖ и ПАД.

Как было уже упомянуто, фактор роста фибробластов FGF23 является прямым медиатором развития ГЛЖ [10–12]. Выявлено, что у пациентов с резистентной АГ ММЛЖ и ИММЛЖ были статистически значимо больше при более высоком уровне FGF23 [17]. В данном исследовании уровень FGF23 был выше у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ, но связи с ММЛЖ мы не обнаружили. При этом FGF23 был связан с величиной ПАД по данным СМАД и ОТС ЛЖ. Выявленные взаимосвязи могут объясняться тем, что FGF23 является одним из гуморальных регуляторов кальциноза сосудистой стенки [9]. При АГ уровень FGF23 коррелирует с кальцификацией аорты, которая, как известно, вносит существенный вклад в прогрессирование сосудистой жесткости, увеличение постнагрузки на миокард и развитие ГЛЖ [24]. Повышенная сосудистая жест-

кость является сильным независимым предиктором развития всех вариантов ССО у всех категорий больных с сердечно-сосудистой патологией, а наиболее выраженные изменения сосудистой стенки выявлены у больных с резистентными формами АГ даже при достижении целевого АД на фоне антигипертензивной терапии [24].

**Ограничения исследования.** Данное одномоментное одноцентровое исследование выполнено в отобранной когорте пациентов с резистентной АГ без ассоциированных клинических состояний и клинически значимой сопутствующей патологии, получавших тщательно подобранную антигипертензивную терапию и регулярно наблюдавшихся специалистами. В связи с этим выявленные нами особенности ремоделирования миокарда и связь их с уровнем FGF23 не могут отражать структурно-геометрические изменения миокарда в общей популяции пациентов с резистентной АГ. Для оценки изучаемых параметров у пациентов с резистентной АГ требуется проведение крупных многоцентровых исследований.

### Заключение

Для пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более характерно повышение ПАД и ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии. FGF23 статистически значимо выше при неконтролируемой резистентной АГ и положительно связан с величиной ПАД и ОТС. Хотя эти результаты должны быть подтверждены в более крупном проспективном исследовании, эти данные позволяют предположить, что FGF23 может играть важную роль в ремоделировании миокарда ЛЖ у пациентов с резистентной АГ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Cao G, Chen C, Lin Q, et al. Prevalence, clinical characteristics and echocardiography parameters of non-resistant, resistant and refractory hypertension in Chinese. *Postgrad Med*. 2017;129(2):187–92. doi:10.1080/00325481.2017.1272398.
- Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(6):319–24. doi:10.1016/j.jash.2010.10.003.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–9. doi:10.1038/jhh.2011.104.
- Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(9):1647–58. doi:10.1111/jch.13991.
- Alsharari R, Oxborough D, Lip GYH, Shantsila A. Myocardial Strain Imaging in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):24. doi:10.1007/s11906-021-01148-3.
- Koziolova NA, Shatunova IM, Lazarev IA. Incidence and features of left ventricular hypertrophy in highly compliant hypertensive patients. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2011;17(5):454–9. (In Russ.) Козиолова Н.А., Шатунова И.М., Лазарев И.А. Частота и особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(5):454–9. doi:10.18705/1607-419X-2011-17-5-454-459.
- Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8810. doi:10.3390/ijms21228810.
- Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40:1268–76. doi:10.1093/eurheartj/ehy815.
- Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(4). doi:10.1111/eci.12902.
- Fujii H, Watanabe K, Kono K, et al. Changes in serum and intracardiac fibroblast growth factor 23 during the progression of left ventricular hypertrophy in hypertensive model rats. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(5):589–96. doi:10.1007/s10157-018-1680-1.

13. Grabner A, Schramm K, Silswal N, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep.* 2017;7:1993. doi:10.1038/s41598-017-02068-6.
14. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespore J, et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(10):1722-34. doi:10.1093/ndt/gfy006.
15. Böckmann I, Lischka J, Richter B, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4634. doi:10.3390/ijms20184634.
16. Neuburg S, Dussold C, Gerber C, et al. Genetic background influences cardiac phenotype in murine chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1129-37. doi:10.1093/ndt/gfx332.
17. Chen JS, Pei Y, Li CE, et al. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(12):2175-83. doi:10.1111/jch.14047.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
19. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: modern aspects. Moscow: Logosphere, 2015 p. 240. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015. 240 с. ISBN: 978-5-98657-051-8.
20. Larina VN, Fedorova EV, Kulbachinskaya OM. Morning blood pressure: review of national and foreign literature. "Lechebnoyedelo" ("Medical business"). 2019;3:66-73. (In Russ.) Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Лечебное дело.* 2019;3:66-73. doi:10.24411/2071-5315-2019-12143.
21. Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *JAMA.* 2018;320(17):1807-8. doi:10.1001/jama.2018.14856.
22. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension.* 2018;71(6):997-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
23. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. HOPE Asia Network. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(2):324-34. doi:10.1111/jch.13451.
24. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(6):1177-87. doi:10.1097/HJH.0000000000002775.
25. Bourdillon MT, Vasan RS. A Contemporary Approach to Hypertensive Cardiomyopathy: Reversing Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(10):85. doi:10.1007/s11906-020-01092-8.
26. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, et al. Cardiovascular outcome in treatment-resistant hypertension: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Hypertens.* 2018;36(2):402-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001561.