

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Минздрава России

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская  
**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

#### ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)  
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.  
Выдано Федеральной службой  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в международную  
базу цитирования Scopus

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Перечень  
изданий, рекомендованных Высшей  
аттестационной комиссией

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Российский  
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5000 экземпляров

#### Директор по маркетингу

Таничева А. А.

#### Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

#### Технический редактор

Новоселова К. О.

#### Корректор

Афанасьева О. В.

#### Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
на сайте Научной электронной библиотеки  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

#### Подача рукописей:

[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

#### Переписка с авторами:

[ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

#### Размещение рекламы:

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

#### Подписка: [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

по каталогу агентства «Роспечать»:

**подписной индекс 36876 (стр. 84).**

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале  
с коммерческой целью, допускается только  
с письменного разрешения редакции.

#### Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University  
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



#### EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

#### VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

#### EDITOR OF THE ISSUE

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

#### SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

#### EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)  
O. Y. Atkov (Moscow)  
A. Y. Bagrov (St Petersburg)  
E. R. Barantsevich (St Petersburg)  
C. L. Bassetti (Switzerland)  
A. S. Galyavich (Kazan)  
O. M. Drapkina (Moscow)  
A. M. Kalinina (Moscow)  
M. A. Karpenko (St Petersburg)  
R. S. Karpov (Tomsk)  
Zh. D. Kobalava (Moscow)  
N. A. Koziolova (Perm)  
Y. V. Kotovskaya (Moscow)  
R. A. Libis (Orenburg)  
O. M. Moiseeva (St Petersburg)  
K. Narkiewicz (Poland)  
D. V. Nebieridze (Moscow)  
S. V. Nedogoda (Volgograd)  
S. N. Orlov (Moscow)  
N. N. Petrishchev (St Petersburg)  
G. I. Simonova (Novosibirsk)  
V. N. Khirmanov (St Petersburg)  
S. B. Shustov (St Petersburg)

#### EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)  
B. B. Bondarenko (St Petersburg)  
V. A. Dobronravov (St Petersburg)  
D. V. Duplyakov (Samara)  
L. I. Gapon (Tyumen)  
P. Hamet (Canada)  
E. Lakatta (USA)  
L. B. Lazebnik (Moscow)  
C. Lenfant (USA)  
A. I. Martynov (Moscow)  
R. G. Oganov (Moscow)  
E. V. Oschepkova (Moscow)  
A. V. Panov (St Petersburg)  
S. A. Shalnova (Moscow)  
J. Shapiro (Ohio, USA)  
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)  
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)  
V. S. Volkov (Tver)  
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)  
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate  
PI# FS77-36338 dated  
May 22, 2009, issued  
by Federal Supervisory Service  
on Mass Media, Information Technologies  
and Mass Communication  
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.  
The Journal is recommended by the High  
Attestation Commission as one  
of the leading scientific journals  
for publications.

The Journal is included  
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year  
Circulation 5000 copies.

**Director on Marketing** Tanicheva A. A.

**General Accountant** Shapson M. V.

**Technical editor** Novoselova K. O.

**Proofreader** Afanasieva O. V.

**Makeup** Morozov P. V.

**Archive:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
web-site of Scientific Electronic Library  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

#### Article submission and guidelines:

[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

**Advertising:** [ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
Editors, Editorial board and Editorial  
Team does not hold responsibility  
for advertising materials.

**Subscription:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

**Rospechat catalogue #36876 (p. 84).**

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,  
distribution, and reproduction, please,  
contact [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

**Editorial office:** 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341, Russia.

**Phone/fax:** +7(812)702-37-33.

**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

## Содержание:

## Content:

- 612 Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. **Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны**
- 612 Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G. **Blood pressure variability — regular and irregular waves**
- 620 Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Ермоленко Е. И., Сарайкина Д. А., Воловникова В. А. **Микробиота кишечника при артериальной гипертензии**
- 620 Kotrova A. D., Shishkin A. N., Ermolenko E. I., Saraykina D. A., Volovnikova V. A. **Gut microbiota and hypertension**
- 629 Панов А. В., Кулешова Э. В., Лоховинина Н. Л., Алугишвили М. З., Абесадзе И. Т., Титенков И. В., Кудаев Ю. А. **Оценка сердечно-сосудистого риска и профилактика осложнений при внесердечной хирургии у больных ишемической болезнью сердца**
- 629 Panov A. V., Kuleshova E. V., Lokhovinina N. L., Alugishvili M. Z., Abesadze I. T., Titenkov I. V., Kudaev Yu. A. **Assessment of cardiovascular risk and prevention of complications in non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease**
- 640 Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Марапов Д. И. **Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией**
- 640 Galimova L. F., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Marapov D. I. **Change in the aortic pulse wave velocity in children with familial hypercholesterolemia**
- 648 Карев Е. А., Вербило С. Л., Малев Э. Г., Прокудина М. Н. **Гипертензивная реакция на нагрузку: распространенность и влияние на результаты стресс-эхокардиографии**
- 648 Karev E. A., Verbilo S. L., Malev E. G., Prokudina M. N. **Hypertensive response to exercise: prevalence and impact on stress echocardiography results**
- 656 Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. **Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией**
- 656 Aleksandrova L. A., Subbotina T. F., Zhloba A. A. **The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients**
- 665 Сумин А. Н., Прокашко И. Ю., Щеглова А. В. **Тип личности D, стресс-реактивность и вегетативный баланс у здоровых лиц молодого возраста: гендерные и этнические особенности**
- 665 Sumin A. N., Prokashko I. Yu., Scheglova A. V. **Personality type D, stress reactivity and autonomic balance in healthy young people: gender and ethnic characteristics**
- 676 Полетаева Н. Б., Теплякова О. В., Гришина И. Ф., Клепикова А. А. **Особенности мозгового кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией**
- 676 Poletaeva N. B., Teplyakova O. V., Grishina I. F., Klepikova A. A. **Features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with hypertension**

**Содержание:**

- 688** Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М., Шамбатов М. А. **Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у мультиморбидных больных в амбулаторных условиях**
- 699** Лetyагина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. **Особенности реакции гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен**

**Content:**

- 688** Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M., Shambatov M. A. **Antihypertensive therapy features in multimorbid outpatients**
- 699** Letyagina S. V., Baev V. M., Agafonova T. Yu. **Hemodynamic reaction to orthostasis in hypertensive men with chronic venous diseases taking a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic**



## Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами 6-й номер журнала «Артериальная гипертензия», посвященный различным аспектам диагностики, патогенеза и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Открывают выпуск несколько обзорных статей: редакционная статья, посвященная обсуждению вариабельности и оценке регулярности колебаний артериального давления; статья А. Д. Котровой и соавторов о роли микробиоты в развитии артериальной гипертензии и статья А. В. Панова и соавторов об оценке риска сердечно-сосудистых осложнений перед выполнением внесердечных хирургических вмешательств.

Среди оригинальных статей вашему вниманию предлагаются работа Л. Ф. Галимовой и соавторов, в которой показана взаимосвязь между уровнем холестерина, возрастом и показателями артериальной жесткости при семейной гиперхолестеринемии; исследование Е. А. Карева и соавторов, в котором изучено влияние гипертензивной реакции на результаты нагрузочной пробы; статья Л. А. Александровой и соавторов, в которой проведена оценка состояния метаболизма глутатиона при артериальной гипертензии; работа А. Н. Сумина и соавторов, оцени-

вающая ассоциацию типа личности D со стресс-реактивностью. Несколько работ посвящены оценке коморбидных состояний: Н. Б. Полетаева и соавторы в своем исследовании установили особенности церебрального кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией, а С. В. Летягина и соавторы — особенности реакции гемодинамики на ортостаз у пациентов с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Мы надеемся, что представленные материалы будут интересны как клиницистам, так и исследователям.

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» поздравляет всех читателей с 2021 годом и желает в наше трудное время крепкого здоровья и больших творческих успехов.

С уважением,

заместитель главного редактора журнала,  
д. м. н., профессор  
**В. А. Цырлин**

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331

## Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны

В. А. Цырлин<sup>1</sup>, Н. В. Кузьменко<sup>1,2</sup>, М. Г. Плисс<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-  
Петербург, Россия, 194156.  
E-mail: kuzmenko\_nv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
10.06.20 и принята к печати 30.07.20.

### Резюме

В обзоре представлены данные о регулярных и нерегулярных волнах артериального давления (АД), регистрируемых при его неинвазивной и инвазивной (внутриартериальной) регистрации. Описаны регулярные пульсовые волны, волны Траубе–Геринга (волны второго порядка) и волны Майера (волны третьего порядка). Приводится характеристика циркадианных и ультрадианных сверхмедленных волн. Показаны роль симпатической нервной системы в происхождении регулярных волн АД и их связь с величиной барорецепторного рефлекса. Обращается внимание на роль изменений минутного объема кровообращения и периферического сопротивления кровотоку в происхождении флуктуаций АД. Приводятся литературные сведения о способах и особенностях регистрации АД, позволяющих выявить и проанализировать нерегулярные высокочастотные флуктуации АД, связь этих флуктуаций с величиной барорецепторного рефлекса и активностью симпатической нервной системы. Представлены данные об амплитуде высокочастотных нерегулярных колебаний АД у животных с моделированной артериальной гипертензией. В обзоре обращается внимание на возможность регистрации регулярных колебаний АД при его постоянной неинвазивной регистрации.

**Ключевые слова:** артериальное давление, регулярные и нерегулярные волны артериального давления, симпатическая нервная система, инвазивная и неинвазивная регистрация артериального давления

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):612–619. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619

## Blood pressure variability — regular and irregular waves

V. A. Tsyrlin<sup>1</sup>, N. V. Kuzmenko<sup>1,2</sup>, M. G. Pliss<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Natalia V. Kuzmenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
15 Parkhomenko avenue,  
St Petersburg, 194156 Russia.  
E-mail: kuzmenko\_nv@almazovcentre.ru

Received 10 June 2020;  
accepted 30 July 2020.

### Abstract

The review presents data on regular and irregular waves of blood pressure (BP) recorded during its invasive (intra-arterial) and non-invasive registration. Regular pulse waves, Traube-Hering waves (second-order waves) and Mayer waves (third-order waves) are described. The characteristic of circadian and ultradian super slow waves is given. The role of the sympathetic nervous system in the origin of regular waves of BP and their relationship with the magnitude of the baroreceptor reflex are shown. Attention is drawn to the role of changes in the minute volume of blood circulation and peripheral resistance to blood flow in the occurrence of fluctuations in BP. We also review the methods and features of BP registration, which enable identification and analysis of irregular high-frequency fluctuations in BP, the relationship of these fluctuations with the magnitude of the baroreceptor reflex and the activity of the sympathetic nervous system. The data on the amplitude of high-frequency irregular fluctuations in BP in animals with simulated hypertension are presented. The review draws attention to the possibility of recording regular fluctuations in BP during its constant non-invasive registration.

**Key words:** blood pressure, regular and irregular waves of blood pressure, sympathetic nervous system, invasive and non-invasive registration of blood pressure

*For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Blood pressure variability — regular and irregular waves. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):612–619. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619*

После того как в экспериментальной и клинической практике началось использование прямого (инвазивного) метода измерения артериального давления (АД), предметом всестороннего анализа стали не только его величина, но и характер. На кривой АД стали различать как регулярные, так и нерегулярные волны давления. Интерес к этому явлению обусловлен не только тем, что знание о постоянстве или изменчивости АД представляет теоретическое значение. Показано, что колебания артериального пульса и волн АД влияют на «жесткость» сосудистого русла и сократимость сердечной мышцы [1]. Было высказано предположение, что причиной этих изменений сосудистого русла являются механические элементы эндотелиальных кле-

ток, которые и воспринимают колебания АД [2, 3]. При этом изменчивость АД может служить и маркером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией [4].

Высказанные предположения в настоящее время доказаны как экспериментальными, так и клиническими исследованиями. В опытах, проведенных на полосках аорты, было обнаружено, что гладкомышечные клетки сосудов реагируют на механическое растяжение, реорганизуя свои цитоскелетные и сократительные элементы. Когда кольца крысиной аорты подвергались растяжению, имитирующему изменчивость кровяного давления от удара к удару, сократительная активность мышц увеличивалась. Было сделано заключение, что мышечный тонус,

модулируемый вариабельностью растяжения, играет определенную роль в поддержании структурного и механического гомеостаза стенки аорты. При этом митохондриальная выработка энергии и цитоскелетная организация были вовлечены в эту управляемую флуктуациями механотрансдукцию. Реорганизация  $\beta$ -актина в гладкомышечном слое, количественно определяемая по иммуногистохимически меченым изображениям, коррелировала с сократительными силами во время сокращения. Гистологический анализ структуры стенки свидетельствовал о реорганизации эластиновых и коллагеновых волокон после механического растяжения [5]. В исследованиях A. J. Leloup и соавторов (2016) с помощью оригинально разработанной установки было доказано, что увеличение давления в сегменте аорты мыши с 80–120 до 100–140 мм рт. ст. увеличивает модуль упругости стенки сосуда на 22% [6]. Жесткость стенки аорты была увеличена и у мышей с мутацией в гене фибриллина-1 и нокаутом эндотелиальной синтазы оксида азота.

Основываясь на данных о том, что повышенные флуктуации систолического АД снижают биодоступность оксида азота и увеличивают пролиферацию гладких мышц сосудов, J. Yasob и соавторы (2017) исследовали связь между вариабельностью АД и 10-летним процентным изменением артериальной жесткости среди 1122 человек (средний возраст 57 лет), которые не принимали антигипертензивных препаратов [7]. Внутри-индивидуальное стандартное отклонение, вариабельность, не зависящая от среднего значения, и коэффициент вариации систолического АД за 5 посещений были использованы для определения долгосрочной его вариабельности. В результате проведенных наблюдений было показано, что более высокая долговременная вариабельность систолического АД может быть фактором риска развития артериальной жесткости независимо от его средних значений.

Изменения напряжения стенки сосуда, связанные с вариабельностью АД, могут влиять не только на физиологическое состояние гладких мышц, но и инициировать атеросклероз. В исследовании, проведенном в Японии, в котором были проанализированы 1033 человека (средний возраст — 64,0 года; мужчины — 88,7%) без сердечно-сосудистых заболеваний, была обнаружена связь между вариабельностью АД и субклиническим атеросклерозом в четырех анатомически различных сосудистых областях. Авторы работы определяли уровень АД в течение семи дней подряд и анализировали количественную коронарную и аортальную кальцификацию артерий с помощью компьютерной томографии. В сонной артерии измеряли толщину комплек-

са интима-медиа и лодыжечно-плечевой индекс. В результате проведенной работы было показано, что более высокая вариабельность АД (независимо от его средних значений) приводит к большей нагрузке на сонные, аортальные и периферические артерии и усугубляет в них атеросклеротические изменения. Эта закономерность, однако, не наблюдается в коронарных артериях [8].

Впервые периодические колебания величины АД обнаружил K. Ludvig в 1847 году [9] и назвал их волнами кровяного давления. В дальнейшем эти волны стали называть волнами первого порядка. Волны первого порядка — пульсовые волны — связаны с работой сердца: во время систолы вследствие ударного выброса крови АД увеличивается, и его кривая поднимается вверх, во время диастолы кривая АД снижается. Частота волн первого порядка соответствует частоте сокращений сердца.

В 1865 году L. Traube в экспериментах на животных обнаружил существование других самостоятельных ритмических изменений АД с периодом колебаний больших, чем пульсовые волны. Эти колебания E. Hering (1869) назвал волнами Траубе [9]. Он же доказал прямую связь дыхательного ритма с колебаниями АД. Поэтому колебания АД, синхронные с ритмом дыхания, были названы волнами Траубе–Геринга или дыхательными волнами. Волны второго порядка обусловлены разной величиной возврата крови к сердцу во время дыхания — к концу вдоха давление крови повышается в связи с увеличением венозного притока крови к сердцу вследствие присасывающего действия грудной клетки, к концу выдоха давление крови снижается. Поэтому дыхательные волны АД обусловлены вариациями минутного объема кровообращения [10].

Спонтанные колебания АД, наблюдающиеся у животных и человека с частотой более низкой, чем частота дыхания, называются майеровскими волнами — по имени немецкого физиолога Z. Mayer, который в 1876 году обнаружил эти волны [11]. У человека частота этих волн соответствует 0,1 Гц [10], у мыши — 0,3 Гц [12], у крысы — 0,4 Гц [13]. Считается [14], что эти волны синхронны с колебаниями электрической активности симпатических нервов, и введение альфа-адреноблокаторов значительно уменьшает амплитуду майеровских волн. Частота майеровских волн не связана с полом, возрастом и позой человека, однако доказана связь майеровских волн с величиной барорецепторного рефлекса [15]. По мнению многих авторов [16–19], средне-частотные (майеровские) флуктуации АД связаны с симпатической иннервацией резистивных сосудов. Существует достаточное количество доказательств этого положения.

При одновременной регистрации АД и электрической активности симпатического нерва была отмечена корреляция между волнами АД с частотой 0,15–0,6 Гц и эфферентными разрядами чревного нерва. Эта закономерность отмечается как у крыс линии Wistar–Kyoto (WKY), так и у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. В экспериментах с использованием лекарственных средств, блокирующих симпатическую нервную систему, было показано, что у крыс, которым вводился гидроксидофамин, вызывающий симпатэктомию, в сочетании с альфа-адреноблокатором феноксibenзамином флуктуации АД с частотой 0,1–0,6 Гц были ниже, чем у контрольных крыс линии SHR и WKY [17].

Регулярные волны АД отчетливо проявляются в состоянии наркоза. У бодрствующих животных и человека наблюдаются флуктуации и с большим периодом — циркадианные (0,002–0,01 Гц) и ультрадианные медленные колебания АД. У бодрствующих собак ультрадианные колебания АД могут наблюдаться с большим периодом —  $0,38 \pm 0,04$  цикла/ч и они на 60 % более выражены, чем циркадианные ритмы. Ультрадианные флуктуации АД в дневное время больше по амплитуде, чем в ночное [20]. Считается, что эти волны также связаны с симпатической активностью, обусловленной деятельностью спинного мозга, так как они проявляются и у людей с нарушенной функцией головного мозга [21]. Исследования с использованием анализа Фурье показали, что циркадианные ритмы АД в течение 24 часов у нормо- и гипертензивных людей различаются [22]. В частности, 24-часовая вариабельность АД выше у пациентов с гипертонией «белого халата», чем у здоровых людей, а уменьшенное снижение АД в ночное время наблюдалось чаще у пациентов с «маскированной» гипертонией [23]. Согласно данным I. S. Kang и соавторов (2016), суточная вариабельность АД выше у людей с гипертонией «белого халата», чем у пациентов с «маскированной» гипертонией [24]. В свою очередь вариабельность АД у этих пациентов была выше, чем у лиц с нормальными значениями АД. По мнению ряда авторов, флуктуации АД в дневное время определяются ритмом бодрствования, и механизм дневного изменения АД отличается от механизмов, регулирующих вариабельность сердечного ритма и температуры [25–27].

Колебания АД в течение суток сопровождаются и изменением регионарных кровотоков. У бодрствующих крыс измеряли кровотоки в аорте, бедренной и брыжеечной артериях при вариабельности АД [28]. Авторы показали, что вариабельность почечного кровотока по амплитуде была меньше, чем в брыжеечной или бедренной артериях, но больше,

чем вариабельность системного АД. Отмечено, что снижение АД обусловлено дилатацией регионарных сосудов, а симпатическая нервная система препятствует этой дилатации вследствие функционирования барорефлекса [29].

Наряду с нервными механизмами, обуславливающими циркадианные вариации АД, изучены и гуморальные факторы. Показано, что имеется связь между изменениями концентрации предсердного натрийуретического пептида, активности ренина и концентрации альдостерона в плазме крови и циркадианными колебаниями АД. Повышение АД происходило одновременно с увеличением концентрации альдостерона в плазме крови, и высказывается предположение, что повышение АД и концентрации альдостерона усиливают выделение предсердного натрийуретического пептида [30].

С целью выяснения, в какой степени низкочастотные флуктуации АД обусловлены изменениями частоты сердечных сокращений, были проведены эксперименты, которые показали, что колебания АД с дыхательной частотой коррелируют с дыхательной частотой сердечного ритма, в то время как медленные волны АД во многом определяются генетическими факторами. Идентификация генов, кодирующих белковый транспорт  $\text{Na}^+$  через клетки почечных канальцев, важна для понимания вариабельности АД [31].

Для определения роли изменений минутного объема кровообращения в флуктуациях АД у бодрствующих собак измерили в условиях атриовентрикулярного блока среднее АД и сердечный выброс. При стабилизированном минутном объеме кровообращения наблюдались более высокоамплитудные низкочастотные вариации АД, чем при физиологических вариациях сердечного ритма. Эти наблюдения позволили авторам прийти к заключению, что низкочастотные флуктуации АД обусловлены изменениями сосудистого сопротивления кровотоку [32]. Динамика сердечного выброса при циркадианных и ультрадианных колебаниях АД в течение 24 часов показала, что у нормотензивных и гипертензивных крыс линии SHR изменения сердечного выброса не отличались, причем повышение минутного объема кровообращения было больше в темное время суток, а снижение — в светлое [32]. Повышение периферического сопротивления кровотоку, наоборот, было больше в светлое время. В целом отмечено, что вариации сердечного выброса по амплитуде больше, чем АД, и во многом зависят от интенсивности симпатических влияний [33].

Участие симпатической нервной системы в обеспечении длительных вариаций АД ставит вопрос о том, какие центральные механизмы регуляции

сосудистого тонуса принимают участие в этом процессе. При изучении циркадианных ритмов АД у нормо- и гипертензивных крыс Y. Yoneda и соавторы (1995) обнаружили, что у крыс как с нормальным, так и повышенным АД вариабельность АД не отличается, но денервация основных механорецепторных зон сердечно-сосудистой системы ее усиливает [34]. Анализ, проведенный авторами, позволил постулировать, что влияние барорецепторного рефлекса реализуется через центральные альфа-2-адренергические рецепторы.

При изучении механизмов, увеличивающих циркадианные колебания АД после нарушения барорефлекса, было показано, что симпатэктомия также увеличивает эту вариабельность. При этом наиболее интенсивно увеличивается фаза снижения АД и, если подъем АД связан с усилением нейрогенного сосудистого тонуса, это снижение обусловлено ауторегуляторной дилатацией регионарных сосудов [29]. При длительной (3-недельной) регистрации АД у мышей было обнаружено, что гексаметоний (ганглиоблокатор) и празозин (блокатор альфа-1-адренорецепторов) уменьшают вариабельность АД, что свидетельствует о роли симпатической нервной системы в обеспечении этой вариабельности. При этом блокада оксида азота увеличивает вариации АД в диапазоне 0,08–0,4 Гц [13]. Изучение роли оксида азота в циркадианной вариабельности АД, проведенное у здоровых людей, больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом, показало, что увеличение концентрации оксида азота в моче сопровождается увеличением циркадианной вариабельности АД, что, по мнению авторов, свидетельствует о демпфирующей роли NO в стабильности АД [35].

Относительно обширные сведения о сравнительно низкочастотных вариациях АД исторически обусловлены способами его регистрации и последующим анализом записанной кривой. Внедрение в экспериментальную и клиническую практику техники непрерывного мониторинга АД с магнитной записью сигналов и последующей компьютерной

обработкой позволило выявить изменения АД со значительно большей частотой. Накопление в ходе длительных непрерывных наблюдений значений АД за каждую систолу позволило создать выборку, которая характеризуется достаточной полнотой, и величина ее дисперсии является количественным выражением вариабельности АД на изучаемом отрезке времени, что позволило подойти к выяснению роли вариабельности АД в патогенезе артериальной гипертензии [36–39]. Этот параметр, выраженный в абсолютных цифрах и в виде отношений к среднему АД (коэффициент вариабельности), позволил выявить не только ритмические флуктуации АД с низкой, средней и высокой частотой (0,025–0,07, 0,07–0,14 и 0,14–0,35 Гц), но и неритмические колебания. При этом было отмечено, что ритмические колебания за 24 часа наблюдения составляют 25 %, а неритмические — 75 % от суммы всех колебаний [40]. Соотношение ритмических и неритмических колебаний АД изменяется с возрастом и зависит от окружающей среды и развития патологии [41–44].

Для анализа неритмических и высокочастотных колебаний АД и частоты сокращений сердца (межсистолического интервала, МСИ) была разработана оригинальная пользовательская программа [45], которая позволяла с точностью до 1 мм рт. ст. определять среднее за сердечный цикл и вычислять МСИ в диапазоне от 100 до 360 мс. Как показали исследования, у нормотензивных бодрствующих крыс высокочастотная вариабельность АД представлена волнообразными нерегулярными колебаниями с амплитудой 5–15 мм рт. ст. и длительностью от 5 до нескольких десятков сердечных циклов. Наличие этих флуктуаций не отражается на величине среднего АД.

Кривая изменений МСИ с амплитудой 5–20 мс имеет сходный нерегулярный характер, причем имеются участки с флуктуацией АД на фоне стабильных значений МСИ. Анализ зависимости исходного уровня АД от МСИ показал наличие отрицательной связи между этими параметрами.

Таблица

**СРЕДНЕЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, МЕЖСИСТОЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ И ИХ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ (N = 10) КРЫС И КРЫС С РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (N = 9) [47]**

Параметр	Нормотензивные крысы	Гипертензивные крысы
Среднее АД, мм рт. ст.	86 ± 1,0	141 ± 2,0***
Вариабельность среднего АД, мм рт. ст.	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,1**
МСИ, мс	178,1 ± 2,9	161,7 ± 6,1*
Вариабельность МСИ, мс	4,9 ± 0,4	12,1 ± 0,5***

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; \* —  $p < 0,02$ ; \*\* —  $p < 0,005$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.

У крыс с артериальной гипертензией (реноваскулярная гипертензия) повышение среднего АД сопровождается увеличением вариабельности АД и МСИ (табл.). При этом как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс изменения периода сердечных сокращений не влияют на вариабельность АД. Многофакторный корреляционный анализ показал, что на вариабельность АД не оказывает влияния и величина барорецепторного рефлекса [46]. Однако увеличение вариабельности АД при активации симпатической нервной системы и ее уменьшение при блокаде вегетативных ганглиев свидетельствует об участии симпатической нервной системы в формировании высокочастотной вариабельности АД [47].

Усовершенствование технических возможностей регистрации АД позволило осуществлять длительное непрерывное неинвазивное определение его уровня. Используя метод пальцевого амбулаторного измерения значений АД, S. Omboni и соавторы (1998) обнаружили и осуществили спектральный анализ с преобразованием Фурье 120-секундных отрезков значений АД и сумели выделить его вариабельность с частотами 0,025–0,5 Гц и низкими частотами 0,00003–0,01 Гц [48]. Авторы отметили, что при неинвазивной регистрации АД амплитуда вариабельности систолического АД была даже больше, чем при прямой регистрации. В более ранних исследованиях S. Omboni и соавторов (1993) в течение 30-минутной одновременной внутриартериальной и неинвазивной пальцевой регистрации АД у 14 пациентов также отметили периодические флуктуации АД [49].

Изучение вариабельности АД у человека с помощью неинвазивного способа его измерения позволяет исследовать и динамику флуктуаций АД с возрастом. При анализе характера АД у людей, сформированных в три возрастные группы (10–15 лет, 20–40 лет и 70–90 лет), было обнаружено, что в целом с возрастом флуктуации АД существенно не меняются [50].

Анализируя приведенные литературные данные, можно высказать предположение, что вариабельность АД является одним из показателей, характеризующих не только само АД, но и некоторые механизмы, его определяющие. Наряду с исходным значением АД его вариабельность может служить определенным критерием эффективности антигипертензивной терапии.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. London GM, Guérin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens Suppl.* 1999;17(2):S3–S6.
2. Хаютин В. М., Лукошкова Е. В., Рогоза А. Н., Никольский В. П. Отрицательная обратная связь в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механическая чувствительность эндотелия. *Российский физиологический журнал.* 1993;79(8):1–21. [Khaitin VM, Lukoshkova EV, Rogoza AN, Nikolskiy VP. Negative feedbacks in the pathogenesis of primary arterial hypertension: the mechanical sensitivity of the endothelium. *Russ Physiol J.* 1993;79(8):1–21. In Russian].
3. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):802–812. doi:10.1038/nrm3896
4. de la Sierra A, Pareja J, Yun S, Acosta E, Aiello F, Oliveras A et al. Central blood pressure variability is increased in hypertensive patients with target organ damage. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):266–272. doi:10.1111/jch.13172
5. Imsirovic J, Bartolák-Suki E, Jawde SB, Parameswaran H, Suki B. Blood pressure-induced physiological strain variability modulates wall structure and function in aorta rings. *Physiol Meas.* 2018;39(10):105014. doi:10.1088/1361-6579/aae65f
6. Leloup AJ, Van Hove CE, Kurdi A, De Moudt S, Martinet W, De Meyer GR et al. A novel set-up for the ex vivo analysis of mechanical properties of mouse aortic segments stretched at physiological pressure and frequency. *J Physiol.* 2016;594(21):6105–6115. doi:10.1113/JP272623
7. Yacob G, Yuichiro Y, Mercedes C, Philip G. Association between long-term blood pressure variability and 10-year progression in arterial stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2017;69(1):118–127.
8. Hisamatsu T, Katsuyuki M, Takayoshi O, Hisatomi A, Fujiyoshi A, Atsushi S et al. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: A population-based study. *J Hypertens.* 2018;36(11):2193–2203.
9. Котельников С. А., Ноздрачев А. Д., Одинак М. М., Шустов Е. Б., Коваленко И. Ю., Давыденко В. Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. *Физиология человека.* 2002;8(1):130–143. [Kotelnikov SA, Nozdrachev AD, Odinak MM, Shustov EB, Kovalenko IYu, Davydenko VYu. Heart rate variability: understanding of mechanisms. *Hum Physiol.* 2002;8(1):130–143. In Russian].
10. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol.* 1999;517:617–628.
11. Mayer S. Studien zur physiologie des herzens und der blutgefasse. *Sitz Kaiser Akad Wiss.* 1876;74:281–307.
12. Janssen BJ, Leenders PJ, Smits JF. Short-term and long-term blood pressure and heart rate variability in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(1):R215–R225.
13. Brown DR, Brown LV, Patwardhan A, Randall DC. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0,4 Hz in conscious rats. *Am J Physiol.* 1994;267:R1378–R1384.
14. Julien C, Zhang ZQ, Barrès C. How sympathetic tone maintains or alters arterial pressure. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(4):343–349.
15. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):12–21.
16. Elghozi JL, Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P. Nervous mechanisms of spontaneous oscillations of systolic blood pressure and heart rate. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1990;83(8):1065–1068.
17. Persson PB, Stauss H, Chung O, Wittmann U, Unger T. Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol.* 1992;263(5 Pt 2):H1348–H1355.

18. Daffonchio A, Franzelli C, Radaelli A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Mancía G et al. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensive rats. *Hypertension*. 1995;25(6):1287–1293.
19. Burgess DE, Randall DC, Speakman RO, Brown DR. Coupling of sympathetic nerve traffic and BP at very low frequencies is mediated by large-amplitude events. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(3):R 802–R 810.
20. Blinowska K, Marsh DJ. Ultra- and circadian fluctuations in arterial pressure and electromyogram in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1985;249(6 Pt 2):R 720–725. doi:10.1152/ajpregu.1985.249.6.R 720
21. Kita Y, Ishise J, Yoshita Y, Aizawa Y, Yoshio H, Minagawa F et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillation in brain-dead patients. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44(2):101–107.
22. Machnig Th, Schöbel S, Engels G, Gellert J, Bachmann K. Analysis of circadian blood pressure profiles using Fourier analysis. *Z Kardiol*. 1992;81(Suppl 2):45–49.
23. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, Guallar-Castillon P, Garcia-Esquinas E, Rodriguez-Artalejo F et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: a population-based study of older individuals in Spain. *Hypertens Res*. 2017;40(6):613–619. doi:10.1038/hr.2017.9
24. Kang IS, Pyun WB, Shin J, Ihm SH, Ju HK, Park S et al. Higher blood pressure variability in white coat hypertension; from the Korean ambulatory blood pressure monitoring registry. *Korean Circ J*. 2016;46(3):365–373. doi: 10.4070/kcj.2016.46.3.365
25. Sei H, Furuno N, Morita Y. Diurnal changes of blood pressure, heart rate and body temperature during sleep in the rat. *J Sleep Res*. 1997;6(2):113–119.
26. Gubin DG, Weinert D, Rybina SV, Danilova LA, Solovieva SV, Durov AN et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiol Int*. 2017;34(5):632–649. doi:10.1080/07420528.2017.1288632
27. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):20–23. [Gubin DG, Vainert D, Solovieva SV, Durov AM. The role of activity, sleep and external light in the daily dynamics of blood pressure. *Med Alphabet*. 2018;1(3):20–23. In Russian].
28. Ferrari AU, Daffonchio A, Gerosa S, Franzelli C, Paleari P, Ventura C et al. Spontaneous variability of regional haemodynamics in unanaesthetized rats. *J Hypertens*. 1993;11(5):535–541.
29. Julien C, Zhang ZQ, Barrès C. How sympathetic tone maintains or alters arterial pressure. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995;9(4):343–349.
30. Chiang FT, Tseng CD, Hsu KL, Lo HM, Tseng YZ, Hsieh PS et al. Circadian variations of atrial natriuretic peptide in normal people and its relationship to arterial blood pressure, plasma renin activity and aldosterone level. *Int J Cardiol*. 1994;46(3):229–233.
31. Hummler E, Rossier BC. Physiological and pathophysiological role of the epithelial sodium channel in the control of blood pressure. *Kidney Blood Press Res*. 1996;19(3–4):160–165.
32. O’Leary DS, Woodbury DJ. Role of cardiac output in mediating arterial blood pressure oscillations. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):R 641–646.
33. Oosting J, Struijker-Boudier HA, Janssen BJ. Circadian and ultradian control of cardiac output in spontaneous hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(1 Pt 2):H66–H75.
34. Yoneda Y, Takeda K, Nakamura K, Fujita H, Uchida A, Yoshitomi T et al. Role of baroreflex and central alpha2-adrenergic receptor systems in the diurnal variation of blood pressure and heart rate in normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1995;22(1):S64–S66.
35. Bode-Böger SM, Böger RH, Kielstein JT, Löffler M, Schäffer J, Frölich JC. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *J Investig Med*. 2000;48(2):125–132.
36. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2002;19(2):461–481.
37. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S 19–S 25. doi:10.1097/01.hjh.0000165624.79933.d3
38. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med*. 2018;11:241–254. doi:10.2147/IJGM.S 164903
39. Boggia J, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Mena L, Schutte R. Cardiovascular risk stratification and blood pressure variability on ambulatory and home blood pressure measurement. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):470. doi:10.1007/s11906-014-0470-8
40. Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Omboni S, Pedotti A, Mancía G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension*. 1990;16(4):414–421.
41. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K et al. Outcome driven thresholds for increased home blood pressure variability. *Hypertension*. 2017;69(4):599–607.
42. Gubin D, Cornelissen G, Halberg F, Gubin G, Uezono K, Kawasaki T. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo*. 1997;11(6):485–494.
43. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхронизация механизмов развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. *Успехи физиологических наук*. 2004;35(2):57–72 [Agajanyan NA, Gubin DG. Desynchronization: mechanisms of development from the molecular-genetic to the organismal level. *Advances Physiol*. 2004;35(2):57–72. In Russian].
44. Cornelissen Guillaume G, Gubin D, Beaty LA, Otsuka K. Some near- and far-environmental effects on human health and disease with a focus on the cardiovascular system. *Int J Environ Res. Public Health*. 2020;17(9):3083. doi:10.3390/ijerph17093083
45. Гавриков К. Е. Автоматическая установка для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных. *Физиологический журнал СССР*. 1991;77(12):102–105. [Gavrikov KE. Automatic installation for recording and analyzing blood pressure and heart rate in awake animals. *Physiol Journal USSR*. 1991;77(12):102–105. In Russian].
46. Гавриков К. Е., Галустьян Г. Э., Цырлин В. А. Зависимость между барорецепторным рефлексом и вариабельностью артериального давления и периода сокращений сердца у крыс при артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;119(5):474–476. [Gavrikov KE, Galustyan GE, Tsyrlin VA. The relationship between the baroreceptor reflex and the variability of blood pressure and the period of heart contractions in rats with arterial hypertension. *Bull Exp Boil Med*. 1995;119(5):474–476. In Russian].
47. Галустьян Г. Э., Гавриков К. Е. Характеристики вариабельности артериального давления у человека и животных. *Успехи физиологических наук*. 1999;30(4):67–80. [Galustyan GE, Gavrikov KE. Characteristics of blood pressure variability in humans and animals. *Success Physiol Sci*. 1999;30(4):67–80. In Russian].
48. Omboni S, Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Imholz BP, Langewouters GJ et al. Estimation of blood pressure variability

from 24-hour ambulatory finger blood pressure. *Hypertension*. 1998;32(1):52–55. *Hypertension*. 1998;32(1):52–8.

49. Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension*. 1993;22(1):26–33.

50. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension*. 1994;24(1):120–130.

#### **Информация об авторах**

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Плисс Михаил Геннадиевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

#### **Author information**

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.34:12-008.331

## Микробиота кишечника при артериальной гипертензии

А. Д. Котрова<sup>1</sup>, А. Н. Шишкин<sup>1</sup>, Е. И. Ермоленко<sup>1,2</sup>,  
Д. А. Сарайкина<sup>1</sup>, В. А. Воловникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Котрова Анна Дмитриевна,  
Санкт-Петербургский  
государственный университет,  
Университетская наб., д. 7–9,  
Санкт-Петербург, Россия, 199034.  
E-mail: st072505@student.spbu.ru

*Статья поступила в редакцию  
30.12.19 и принята к печати 17.06.20.*

### Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Изучение факторов риска, патогенетических механизмов АГ, а также поиск новых методов ее лечения и профилактики остаются актуальными задачами современной медицины. В последние десятилетия накоплены данные, позволяющие говорить о важной роли кишечной микробиоты (КМ) в развитии таких патологий, как хроническая болезнь почек, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Рассматривается потенциальное участие изменений состава КМ, ее метаболического и иммунного потенциала, как невидимого органа, генерирующего биоактивные метаболиты, в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, сердечную недостаточность, а также АГ. Последние достижения в изучении роли микробиома желудочно-кишечного тракта поддерживают идею, что КМ может быть потенциальной терапевтической мишенью в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее идентификация и функциональный статус дисбиотических изменений, связанных с артериальной гипертензией, до конца не изучены. В данном обзоре проанализированы исследования состава КМ взрослого человека при АГ, рассмотрены известные на сегодняшний день закономерности и механизмы, связанные с изменением состава КМ, ее метаболитов с развитием и прогрессированием АГ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, артериальное давление, короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахарид, воспаление, дисбиоз

*Для цитирования:* Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Ермоленко Е. И., Сарайкина Д. А., Воловникова В. А. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628

## Gut microbiota and hypertension

A. D. Kotrova<sup>1</sup>, A. N. Shishkin<sup>1</sup>, E. I. Ermolenko<sup>1,2</sup>,  
D. A. Saraykina<sup>1</sup>, V. A. Volovnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Anna D. Kotrova,  
St Petersburg State University,  
7–9 Universitetskaya Emb.,  
St Petersburg, 199034 Russia.  
E-mail: st072505@student.spbu.ru

Received 30 December 2019;  
accepted 17 June 2020.

### Abstract

We reviewed the composition of gut microbiota (GM) in the presence of essential hypertension by analysing Russian and foreign research publications from the database PubMed and Electronic Research eLibrary over the last 5 years from the position of evidence-based medicine. An analytical method has been used. A literature review indicated correlations between bacteria numbers and blood pressure level. *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. and also such short-chain fatty acid producers as *Bifidobacterium* spp., *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* were shown to have inverse and direct links with blood pressure level in patients with essential hypertension. *Lactobacillus* spp. take part in blood pressure regulation in case of excessive salt consumption. The recent studies confirm the role of GM in the development of essential hypertension. Certain bacterial genus and species of GM producing short-chain fatty acids require further studies.

**Key words:** microbiota, hypertension, blood pressure, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, SCFA

*For citation:* Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Sarajkina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628

### Введение

В последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты (КМ) в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, приводящих к сердечно-сосудистой патологии [1–6]. Есть доказательства того, что повышение артериального давления (АД) тесно связано с изменениями бактериального состава микробиоты кишечника [7–11].

С развитием дисбиоза, проявляющегося, в частности, увеличением соотношения представительства филов Firmicutes/Bacteroidetes и представительства фила Proteobacteria, происходят избыточное образование и поступление в кровоток эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий [12]. Первые предположения о связи ЛПС с сердечно-сосудистыми заболеваниями появились в 1999 году

[13]. В дальнейшем они неоднократно подтверждались многочисленными исследованиями [14–16]. Было доказано, что именно избыток эндотоксина приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гиперинсулинизма, атерогенеза, служащих основой для прогрессирования метаболических нарушений, развития системной артериальной гипертензии (АГ) [12, 17, 18].

Наряду с патогенетической ролью ЛПС грамотрицательных бактерий немалую роль в регуляции вышеописанных процессов и развитии сердечно-сосудистой патологии играют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК — основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков, вырабатываемый главным образом анаэробными бактериями, которые доминируют в составе КМ. Многие пищевые белки, углеводы и растительная клетчатка

не расщепляются человеческими пищеварительными ферментами и не всасываются в тонкой кишке, а перевариваются бактериями в толстой кишке до КЦЖК [19]. Такие КЦЖК, как бутират, пропионат и ацетат, производимые как грамположительными бактериями, так и грамотрицательными, участвуют в метаболизме, оказывая влияние на многие системы и органы. Поддерживая целостность кишечного барьера, не допуская избыточного поступления ЛПС в кровоток, подавляя активность медиаторов воспаления, КЦЖК способны ограничивать формирование синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с развитием ожирения, сахарного диабета 2-го типа, АГ, высокого сердечно-сосудистого риска [20–22].

Таким образом, анализируя возможную патогенетическую роль кишечной микробиоты в развитии АГ, необходимо прежде всего учитывать влияние ЛПС грамотрицательных бактерий, КЦЖК, являющихся метаболитами анаэробов. Нельзя исключить, что понимание данных процессов, основываясь на результатах современных бактериологических, молекулярно-генетических исследований, анализа составов метаболома и микробиома кишечника у экспериментальных животных и людей, страдающих метаболическими нарушениями, позволит в перспективе сделать выводы о возможности коррекции уровня АД путем воздействия на микробиоту кишечника.

В данном обзоре рассмотрены исследования оценки состава КМ взрослого человека, страдающего первичной АГ. **Целью** данного обзора является рассмотрение изменений состава микробиоты кишечника при повышенном АД и поиск взаимосвязи между представительством отдельных таксонов бактерий и АГ.

### **Влияние короткоцепочечных жирных кислот на артериальное давление**

Эссенциальная АГ часто ассоциирована с рядом метаболических нарушений: ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия [23]. Исследование американских ученых, основанное на изучении кардиомиоцитов крыс, подтверждает, что и гипергликемия, и гиперинсулинемия активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством увеличения экспрессии ангиотензиногена, ангиотензина II и АТ1-рецептора, которые могут приводить к развитию АГ у пациентов с инсулинорезистентностью [24]. Кроме того, относительно недавно было установлено наличие продукции адипоцитами альдостерона в ответ на действие ангиотензина II, что подтверждает взаимосвязь ожирения и АГ, составляющих единый метаболический синдром [25].

Все вышеперечисленные метаболические превращения происходят под контролем микробиоты кишечника. Было неоднократно показано влияние бактерий, заселяющих желудочно-кишечный тракт, на уровень системного АД [7–11]. Участие бактерий в регуляции АД обусловлено изменением проницаемости стенки кишечника и активацией иммунной системы под влиянием КЦЖК, продуцируемых микроорганизмами. Основными КЦЖК, влияющими как на состояние кишечника, так и на другие органы и системы, считаются масляная, пропионовая и уксусная кислоты [26]. Лактат также является органической кислотой, образующейся с помощью кишечных бактерий, однако в меньших количествах. Увеличение его содержания ассоциировано с повышенным АД, хотя патогенетический механизм данной связи остается не в полной мере изученным и доказанным [7, 27, 28]. КЦЖК обеспечивают энергией колоноциты, регулируют барьерную функцию кишечника за счет стимуляции синтеза муцина (экспрессия гена MUC-2), участвуют в работе иммунной системы через рецепторы G-белка (GPR 41, GPR 43, GPR 109A) и Olf78 [29].

На модели спонтанно гипертензивной крысы (SHR) было продемонстрировано нарушение целостности кишечного «барьера» в связи со снижением числа белков плотных контактов, что в свою очередь делает кишечник более проницаемым для ЛПС, приводит к развитию воспаления и АГ [7]. В исследовании S. Kim и его коллег (2018) у лиц, страдающих АГ, отмечена повышенная плазменная концентрация белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), ЛПС и провоспалительных кишечник-ориентированных T-хелперов 17 (Th17), что приводит к повышенной проницаемости и воспалению в кишечнике [30].

Связь проницаемости кишечника с АД была подтверждена на крысах с использованием каптоприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИАПФ): ИАПФ-ассоциированное снижение АД было связано с уменьшением проницаемости кишечника у спонтанно гипертензивных крыс [7].

Посредством вышеназванных эффектов КЦЖК в толстой кишке при наличии системной гипертензии наблюдается увеличение числа клеток, участвующих в воспалении, что отчасти является результатом мобилизации клеток костного мозга и их устремлением в кишку [7, 31]. Кроме того, патофизиология воспаления в кишечнике связана с замедлением кишечного кровотока [32].

Еще одним потенциальным механизмом развития АГ может быть активация рецепторов и секреции ренина в почках КЦЖК [33].

Употребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, прием препаратов, содержащих бактерии, продуцирующие КЦЖК, положительно влияют на уровень АД [34, 35]. В метаанализе 9 клинических исследований (543 пациента суммарно), проводимом с целью оценки влияния пробиотиков на уровень АД у больных АГ, было доказано, что высокие дозы комбинированных пробиотиков, принимаемых более 2 месяцев, могут приводить к снижению АД (в среднем отмечено снижение систолического АД на 3,56 мм рт. ст., диастолического — на 2,38 мм рт. ст.) у лиц с АГ [34]. Возможно, что главную роль в данном антигипертензивном эффекте пробиотиков играют противовоспалительные свойства свободных жирных кислот, а именно недопущение развития субклинического воспаления за счет подавления ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) посредством влияния КЦЖК на активность деацетилазы гистонов [36]. Ингибирование NF-κB приводит к подавлению экспрессии генов, ответственных за продукцию хемокинов (интерлейкина 8 (ИЛ-8) и других), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин и других) и цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), ИЛ-1β и других), что и обуславливает противовоспалительное действие КЦЖК [37, 38].

Таким образом, влияние КЦЖК грамотрицательных и грамположительных бактерий, ЛПС грамотрицательных бактерий на процесс формирования системного воспаления, лежащего в основе формирования нарушений при АГ, имеет целый ряд меха-

низмов (табл. 1), требующих дальнейшего изучения для понимания роли КМ в развитии АГ.

### Микробиота кишечника и артериальная гипертензия

Первое предположение о наличии связи АГ с микробиотой появилось в 1982 году, когда было установлено, что лечение антибактериальными препаратами может приводить к повышению АД [39].

Спустя годы D. J. Durgan с соавторами (2016) доказал, что трансплантация микробиоты кишечника от крыс с АГ, получавших диету с высоким содержанием жиров, крысам без диеты привела к повышению АД у последних [9].

T. Yang с коллегами (2015) также занимался изучением бактериального состава микробиоты кишечника у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс линии Wistar Kyoto (WKY) со средним значением систолического АД  $148 \pm 2$  и  $108 \pm 2$  мм рт. ст. соответственно. Кроме того, оценивалась микробиота крыс Sprague Dawley (SD) на фоне непрерывного введения ангиотензина II (200 нг/кг/мин) в течение 4 недель. В результате эксперимента обнаружили определенные изменения в составе микробиоты: уменьшение микробного разнообразия, более низкое содержание Bifidobacteria и увеличение соотношения типов Firmicutes/Bacteroidetes в сравнении с контрольной группой мышей без гипертензии [8]. Видовой анализ микробиоты у крыс с гипертензией выявил значительно большее количество лак-

Таблица 1

#### МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Действующий фактор	Рецепторы	Эффект	Ссылка
ЛПС грамотрицательных бактерий (PAMPs)	TLR 4, ЛПС-связывающие белки	Формирование системного воспаления за счет активации выработки интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-18, а также ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и ИЛ-23 и других медиаторов воспаления	21, 22
КЦЖК грамотрицательных и грамположительных бактерий	Экспрессия гена MUC-2	Стимуляция синтеза муцина, защитная функция	29
	HDAC (гистоновые деацетилазы), подавление ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB)	Противовоспалительный эффект за счет подавления экспрессии генов, ответственных за продукцию хемокинов (ИЛ-8 и других), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин и других) и цитокинов (ФНОα, ИЛ-1β и других)	36, 37
	Рецепторы G-белка (GPR-41, GPR-43 — ацетат и пропионат, GPR-109A — бутират)	Пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, иммунный ответ	29
	Рецептор Olfr78 (OR 51E2)	Регуляция секреции ренина	28
	Рецепторы TLR 4, TLR 5	Активация макрофагов костного мозга	31

**Примечание:** ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ЛПС — липополисахарид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; HDAC (histone deacetylase) — гистоновая деацетилаза; ICAM (intercellular adhesion molecule) — молекула клеточной адгезии.

тат-продуцирующих бактерий (*Streptococcus* spp. и *Turicibacter* spp.) и меньшее количество бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий (*Bifidobacterium* spp.). Аналогичные данные были получены при анализе образцов кала и людей с повышенным систолическим АД (систолическое АД  $\geq 125$  мм рт. ст.). Полученные результаты подчеркнули возможную связь дисбиоза, ассоциированного с АГ, с балансом органических кислот, производимых кишечными бактериями, а именно — обратную связь АГ с уровнем ацетата и бутирата и прямую связь с уровнем лактата [8].

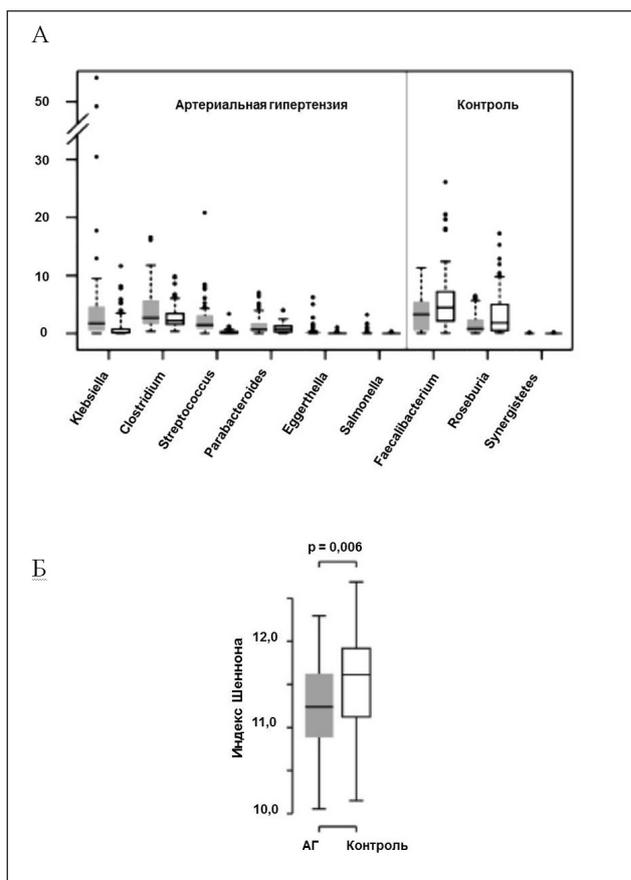
В 2017 году Qiulong Yan сравнивал микробиоту кишечника, выделенную из фекалий 60 пациентов с первичной АГ и 60 пациентов из контрольной группы [10]. Представители таких родов, как *Klebsiella* spp. (преимущественно *K. pneumoniae*, *K. varicola*), *Streptococcus* spp. (*S. infantarius*, *S. pasteurianus* and *S. salivarius*) и *Parabacteroides merdae*, чаще обнаруживались в составе микробиоты при АГ, тогда как количество *Roseburia* spp. (преимущественно *R. intestinalis* и *R. hominis*) и *Faecalibacterium grausnitzii*, продуцирующих КЦЖК, было выше в контрольных группах (рис.) [10]. Аналогичная прямая корреляция между количественным содержанием бактерий, принадлежащих к родам *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, и нормотонзией подтверждена многими исследованиями (табл. 2) [11, 30, 40]. Стоит отметить, что обнаруживаемые в кишечной микробиоте при АГ виды стрептококков (*S. infantarius*, *S. pasteurianus*) относятся к группе стрептококков (*Streptococcus equinus* complex), ассоциированных с целым рядом патологий, в основе которых лежит воспаление [41]. Кроме того, *Streptococcus* spp. способствует образованию лактата, имеющего прямую связь с развитием АГ [27, 28].

Таким образом, можно высказать предположение о связи системного воспаления, возникающего при дисбиотических изменениях в кишечнике, и наличия лактатпродуцирующих стрептококков с АГ.

В еще одном исследовании 2017 года, посвященном изучению роли микробиоты кишечника в развитии АГ, отмечено увеличение количественного содержания *Klebsiella* spp. в фекалиях пациентов как с прегипертензией (125 мм рт. ст. < систолическое АД  $\leq 139$  мм рт. ст., 80 мм рт. ст. < диастолическое АД  $\leq 89$  мм рт. ст.), так и с АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.), при которой возрастало представительство *Prevotella* spp. [11].

В исследовании, проведенном в Китае, с участием 218 пациентов с АГ и другой сердечно-сосудистой патологией и 187 здоровых лиц количество *Klebsiella* spp. и *Streptococcus* spp. было больше в группе с АГ. Количество представителей рода *Streptococcus* spp.

**Рисунок. Сравнение микробиомов здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией (Q. Yan и соавторы, 2017)**



**Примечание:** А — представительство (в %, ось ординат) родов бактерий в микробиоме (статистически значимые таксоны); Б — статистически значимое  $\alpha$ -разнообразие (индекс Шеннона).

(*Streptococcus* sp. C 300, *Streptococcus* sp. oral taxon 07173H25Ap) имело прямую корреляцию с систолическим и диастолическим АД, а количество *Klebsiella oxytoca* — аналогичную связь с маркерами повреждения миокарда (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), что в некоторой мере подтверждает вероятную связь данных бактерий с АГ [40]. В группе людей, страдающих атеросклерозом и сердечной патологией, выявлена сниженная продукция бутирата в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов. При наличии атеросклероза отмечено уменьшение количества бутиратпродуцирующих *Roseburia* spp., что в очередной раз указывает на возможную роль бактерий-продуцентов КЦЖК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании S. Kim и соавторов (2018) у лиц, страдающих АГ, также наблюдалось снижение числа таких бутиратпродуцирующих бактерий, как *Roseburia* spp., *Faecalibacterium* spp., *Subdoligranulum* spp., *Fusobacterium* spp., и меньшая активность бути-

## БАКТЕРИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Прямая корреляция	Обратная корреляция
<p><u>Фила Proteobacteria</u>  <b>Класс</b> gamma-Proteobacteria  <b>Семейство</b> Enterobacteriaceae  <b>Род</b> <i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. oxitoca</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>K. variicola</i>)  <b>Род</b> <i>Salmonella</i> spp.</p> <p><u>Фила Bacteroides</u>  <b>Класс</b> Bacteroidia  <b>Семейство</b> Porphyromonadaceae  <b>Род</b> <i>Parabacteroides</i> spp.  (<i>P. merdae</i>)  <b>Семейство</b> Prevotellaceae  <b>Род</b> <i>Prevotella</i> spp.</p> <p><u>Фила, класс Fusobacteria</u>  <b>Семейство</b> Fusobacteriaceae  <b>Род</b> <i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><u>Фила Firmicutes</u>  <b>Класс</b> Bacilli  <b>Семейство</b> Streptococcaceae  <b>Род</b> <i>Streptococcus</i> spp.  (<i>S. infantarius</i>, <i>S. pasteurianus</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>Streptococcus equines complex</i>)</p>	<p><u>Фила Firmicutes</u>  <b>Класс</b> Bacilli  <b>Семейство</b> Lactobacillaceae  <b>Род</b> <i>Lactobacillus</i> spp.  (<i>L. reuteri</i>, <i>L. coryniformis</i>)</p> <p><b>Класс</b> Clostridia  <b>Семейство</b> Lachnospiraceae  <b>Род</b> <i>Roseburia</i> spp.  (<i>R. intestinalis</i>, <i>R. hominis</i>)  <b>Семейство</b> Ruminococcaceae  <b>Род</b> <i>Oscillospira</i>  <b>Род</b> <i>Faecalibacterium</i> spp.  <b>Род</b> <i>Ruminococcus</i> spp.  <b>Род</b> <i>Subdoligranulum</i> spp.</p> <p><u>Фила, класс Actinobacteria</u>  <b>Семейство</b> Bifidobacteriaceae  <b>Род</b> <i>Bifidobacterium</i> spp.</p>

**Примечание:** приведены данные исследований из источников [8], [10], [11], [30], [41], [44], [45], [46], [47].

рат-образующих ферментов (бутират-киназа и ацетат-КоА-трансфераза) в сравнении с контрольной группой [30]. В то же время было установлено, что употребление пищевых волокон для стимуляции большего образования бутирата не влияет на систолическое АД, снижая диастолическое [42, 43]. Данный эффект может быть обусловлен влиянием свободных жирных кислот на почечную регуляцию АД.

#### Бактерии кишечника и артериальное давление при избыточном употреблении соли

Интересно, что избыточное потребление соли приводило к уменьшению количества некоторых важных продуцентов свободных жирных кислот, таких как представители семейств Lachnospiraceae (род *Roseburia*) и Ruminococcaceae (род *Oscillospira*) и меньшему содержанию бутирата в кале [44]. В исследовании на мышях отмечено уменьшение числа *Lactobacillus* spp. и рост числа представителей семейств Lachnospiraceae и Ruminococcaceae (рода *Ruminococcus*) при диете с избытком соли [45].

Связь *Lactobacillus* spp. с употреблением соли подтверждена как на экспериментальной модели (на мышях), так и в исследованиях с участием

людей. Употребление большого количества соли приводило к уменьшению популяции *Lactobacillus* в желудочно-кишечном тракте, а также к повышению АД и росту числа Т-хелперов 17 [46]. Введение *Lactobacillus reuteri* приводило к снижению АД, вызванному избыточным употреблением соли, а *Lactobacillus coryniformis* — к повышению чувствительности к инсулину и стабилизации сосудистого тонуса у мышей с ожирением [46, 47].

Влияние молочнокислых бактерий (лактобацилл и энтерококков) на АД может быть опосредовано действием пептидов с АПФ-ингибирующей активностью. Данные молекулы, полученные из молочных продуктов под действием протеолитических ферментов лактобацилл, оказывают антигипертензивный эффект, что было продемонстрировано *in vivo* [48–51]. Подводя итог, можно сказать, что роль лактобацилл в регуляции АД при избыточном потреблении соли на настоящий момент доказана, однако тонкие молекулярно-генетические и патофизиологические механизмы требуют уточнения.

#### Заключение

Анализ результатов исследований, посвященных влиянию КМ на уровень АД, подтверждает

наличие связи между микробным составом толстой кишки и АГ.

Целесообразность прицельного воздействия на микробиоту кишечника для лечения сердечно-сосудистых нарушений еще требует доказательств. Для этого необходимо четкое понимание изменений количества и относительного соотношения, представительства, типов, родов, видов бактерий в толстой кишке при первичной АГ.

В данном обзоре можно выделить *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., а также такие продуценты КЦЖК, как *Bifidobacterium* spp. и *Roseburia* spp., *Ruminococcus*, *Oscillospira*, имеющих доказанную прямую и обратную связь с уровнем давления у пациентов с первичной АГ.

Требуются дальнейшие исследования для подтверждения взаимосвязи АГ с отдельными родами и видами КМ, что, вероятно, позволит по-новому взглянуть на патогенез сердечно-сосудистых нарушений.

Нельзя исключить, что анализ состава микробиоты кишечника, определение уровня содержания КЦЖК в фекалиях и сыворотке крови, определение уровня содержания ЛПС в сыворотке крови позволит осуществлять прогнозирование течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе развитие АГ.

После выяснения природы и последствий нарушений кишечного микробиоценоза при АГ будут получены предпосылки для разработки новых направлений в лечении АГ, в частности персонализированной терапии при помощи специально подобранных с учетом состава микробиоценоза пробиотиков и их метаболитов: КЦЖК, антимикробных пептидов и других биологически активных молекул, прямо и косвенно влияющих на АГ.

#### Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 16–15–10085. / The work is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation № 16–15–10085.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований. Вестник Российской академии медицинских наук. 2005;12:13–17. [Shenderov BA. Medical microbial ecology: some of the outcomes and perspective of studies. Vestnik Rossiyskoi Akademii Meditsinskih Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2005;12:13–17. In Russian.]

2. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. Приложение «Гастроэнтерология». 2006;8(2):4–18. [Ardatskaya MD, Minushkin ON. Gut dysbacteriosis: the evolution of perspectives. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. Consilium Medicum. Prilozhenie "Gastroenterologiya". 2006;8(2):4–18. In Russian.]

3. Гриневич В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003;3:13–20. [Grinevich VB, Zaharchenko MM. Modern concept of human gut microbiocenosis and ways of its disorders correction. Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti = New St Petersburg Medical Gazette. 2003;3:13–20. In Russian.]

4. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharma Des. 2009;15(13):1546–1558.

5. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. Gastroenterology. 2009;136(5):1476–1483.

6. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(2):139–144.

7. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. Circ Res. 2017;120(2):312–323. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006

8. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1331–1340. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315

9. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF et al. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. Hypertension. 2016;67(2):469–474. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672

10. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:381. doi:10.3389/fcimb.2017.00381

11. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome. 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x

12. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, Bazanno LA. Sex, gut microbiome and cardiovascular disease risk. Biol Sex Differ. 2019;10(1):29. doi:10.1186/s13293-019-0240-z

13. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1975–1981. doi:10.1016/S0735-1097(99)00448-9

14. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838–1842. doi:10.1016/S0140-6736(98)09286-1

15. Miller MA, McTernan PG, Harte AL, Silva NF, Strazullo NF, Alberti KG et al. Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: a novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population. Atherosclerosis. 2009;203(2):494–502. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.018

16. Mitra S, Drautz-Moses DI, Alhede M, Maw MT, Liu Y, Purbojati RW et al. In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples. Microbiome. 2015;3:38. doi:10.1186/s40168-015-0100-y

17. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. Физиология человека. 2003;29(4):476–485. [Yakovlev MU. Elements of endotoxin theory

in human physiology and pathology. *Fiziologiya Cheloveka = Human Physiology*. 2003;29(4):476–485. In Russian].

18. Ковальчук Л. В. Роль TOLL-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;1:46–50. [Kovalchuk LV. The antimicrobial defensive role of TOLL-like receptors and defensins in woman urogenital tract. *Zhurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2008;1:46–50. In Russian].

19. Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi:10.1007/s11906-017-0722-5

20. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206.

21. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–1481. doi:org/10.2337/db07–1403

22. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010;31(6):817–844. doi:org/10.1210/er.2009–0030

23. Шишкин А. Н. Нерешенные вопросы метаболического синдрома. *Медицинский академический журнал. Специальный выпуск*. 2013;85–86. Shishkin AN. Outstanding issues of metabolic syndrome. *Meditinskiy Akademicheskiy Zhurnal. Spetsial'nyi Vypusk = Medical Academy Journal. Special Issue*. 2013;85–86. In Russian].

24. Malhotra A, Kang BPS, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*. 2001;50(8):1918–1926. doi:10.2337/diabetes.50.8.1918

25. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078.

26. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19:29–41. doi:10.1111/1462-2920.13589

27. Chen L, Luo Y, Wang HR, Liu S, Shen Y, Wang M. Effects of glucose and starch on lactate production by newly isolated streptococcus bovis S 1 from saanen goats. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(19):5982–5989.

28. Lawrence O, Morolake O, Olufemi O. A8914 Plasma lactate is independently associated with high pulse pressure in hypertensive Nigerians. *J Hypertens*. 2018;36:e299. doi:10.1097/01.hjh.0000549222.69730.6d

29. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206.

30. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087

31. Iraporda C, Errea A, Romanin DE, Cayet D, Pereyra E, Pignataro O et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015;220(10):1161–1169. doi:10.1016/j.imbio.2015.06.004

32. Granger DN, Holm L, Kviety P. The gastrointestinal circulation: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1541–1583.

33. Smiljanec K, Lennon SL. Sodium, hypertension, and the gut: does the gut microbiota go salty? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(6):H1173–H1182. doi:10.1152/ajpheart.00312.2019

34. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897–903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.0346

35. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2013;347: f6879. doi:10.1136/bmj.f6879

36. Ni YF, Wang J, Yan XL, Tian F, Zhao JB, Wang YJ et al. Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir Res*. 2010;11(1):33.

37. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52–59. doi:10.1016/j.ejphar.2018.05.003

38. Bartolomeaus H, Markó L, Wilck N, Luft FC, Forslund SK, Muller DN. Precarious symbiosis between host and microbiome in cardiovascular health. *Hypertension*. 2019;73(5):926–935. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11786

39. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082. doi:10.3389/fphar.2018.01082

40. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1

41. Kaindi DWM, Kogi-Makau W, Lule GN, Kreikemeyer B, Renault P, Bonfoh B et al. Colorectal cancer-associated *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* differ from a major dairy lineage providing evidence for pathogenic, pathobiont and food-grade lineages. *Sci Rep*. 2018;8(1):9181. doi:10.1038/s41598-018-27383-4

42. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Ghavami A, Rahbar Saadat Y, Mesri Alamdari N et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of *Akkermansia muciniphila* abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(4):183–190. doi:10.15171/jcvtr.2017.32

43. Bouter K, Bakker GJ, Levin E, Hartstra AV, Kootte RS, Udayappan SD et al. Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(5):e155. doi:10.1038/s41424-018-0025-4

44. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, McCarville JL et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57. doi:10.1186/s40168-018-0433-4

45. Wang C, Huang Z, Yu K, Ding R, Ye K, Dai C et al. High salt diet has a certain impact on protein digestion and gut microbiota: a sequencing and proteome combined study. *Front Microbiol*. 2017;8:1838. doi:10.3389/fmicb.2017.01838

46. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeaus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585–589. doi:10.1038/nature24628

47. Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Sánchez M, Utrilla MP, Garrido-Mesa N et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice. *Clin Sci (Lond)*. 2014;127(1):33–45. doi:10.1042/CS20130339

48. Quirós A, Ramos M, Muguera B, Delgado MA, Miguel M, Aleixandre A et al. Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. *Int Dairy J*. 2007;17(1):33–41.

49. Yamamoto N, Maeno M, Takano T. Purification and characterization of an antihypertensive peptide from a yogurt-like product fermented by *Lactobacillus helveticus* CPN 4. *J Dairy Sci.* 1999;82(7):1388–1393. doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75364-6

50. Qian B, Xing M, Cui L, Deng Y, Xu Y, Huang M et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LB 340. *J Dairy Res.* 2011;78(1):72–79. doi:10.1017/S0022029910000889

51. Chen Y, Li C, Xue J, Kwok LY, Yang J, Zhang H et al. Characterization of angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk produced by *Lactobacillus helveticus*. *J Dairy Sci.* 2015;98(8):5113–5124. doi:10.3168/jds.2015-9382

#### Информация об авторах

Котрова Анна Дмитриевна — аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–9430–6339, e-mail: st072505@student.spbu.ru;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, профессор Санкт-Петербургского государственного университета, заведующая отделом молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000–0002–2569–6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Сарайкина Диана Александровна — студентка 6-го курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: saradiana@yandex.ru;

Воловникова Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: vict.volovnikova@yandex.ru.

#### Author information

Anna D. Kotrova, MD, PhD Student, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0002–9430–6339, e-mail: PhD student;

Alexandr N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Elena I. Ermolenko, MD, PhD, DSc, Professor, Saint-Petersburg State University, Head, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000–0002–2569–6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Diana A. Saraykina, 6<sup>th</sup> year Student, Saint-Petersburg State University, e-mail: saradiana@yandex.ru;

Victoria A. Volovnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, e-mail: vict.volovnikova@yandex.ru

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.1:617:616.12-008.4

## Оценка сердечно-сосудистого риска и профилактика осложнений при внесердечной хирургии у больных ишемической болезнью сердца

**А. В. Панов, Э. В. Кулешова,  
Н. Л. Лоховина, М. З. Алугишвили,  
И. Т. Абесадзе, И. В. Титенков, Ю. А. Кудав**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Алугишвили Марианна Захариевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург,  
Россия, 194156.  
E-mail: Marianna-alugishvili@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
15.09.20 и принята к печати 05.11.20.*

### Резюме

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных операциях составляет около 3%. В обзоре представлены литературные данные относительно оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) при внесердечных операциях. Рассматривается алгоритм принятия решений с учетом функционального состояния больного и категории ССР предстоящей операции. Функциональное тестирование не показано пациентам с низким ССР. Стресс-тесты следует рассматривать у больных высокого риска, если результаты тестирования могут изменить периоперационную медикаментозную терапию, способ анестезии или хирургический подход. Рутинная коронарная реваскуляризация не снижает периоперационные риски и применяется по специальным показаниям. Чрескожное коронарное вмешательство и связанная с ним двойная антиагрегантная терапия может задерживать сроки выполнения внесердечных операций. Периоперационная медикаментозная терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и статины) должна назначаться с учетом специфического риска пациента.

**Ключевые слова:** внесердечная хирургия, сердечно-сосудистые осложнения, оценка риска, периоперационная медикаментозная терапия

*Для цитирования: Панов А. В., Кулешова Э. В., Лоховина Н. Л., Алугишвили М. З., Абесадзе И. Т., Титенков И. В., Кудав Ю. А. Оценка сердечно-сосудистого риска и профилактика осложнений при внесердечной хирургии у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):629–639. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-629-639*

---

---

## Assessment of cardiovascular risk and prevention of complications in non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease

A. V. Panov, E. V. Kuleshova,  
N. L. Lokhovinina, M. Z. Alugishvili,  
I. T. Abesadze, I. V. Titenkov, Yu. A. Kudaev  
Almazov National Medical Research Center,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Marianna Z. Alugishvili,  
Almazov National Medical  
Research Center,  
15 Parkhomenko str., St Petersburg,  
194156 Russia.  
E-mail: Marianna-alugishvili@yandex.ru

*Received 15 September 2020;  
accepted 5 November 2020.*

---

---

### Abstract

The incidence of cardiovascular complications in non-cardiac surgery is about 3%. The review presents the data on the assessment of cardiovascular risk (CVR) in non-cardiac surgery. The algorithm of decision-making considers the functional state of the patient and the category of CVR of the upcoming surgery. Functional testing is not indicated for patients with low CVR. Stress tests should be considered in high-risk patients if the test results may change the perioperative drug therapy, the method of anesthesia, or the surgical approach. Routine coronary revascularization does not reduce perioperative risks and is used for special indications. Percutaneous coronary intervention and associated dual antiplatelet therapy may delay the timing of non-cardiac operations. Perioperative drug therapy (beta-blockers, aspirin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and statins) should be prescribed taking into account the individual risk of the patient.

**Key words:** non-cardiac surgery, cardiovascular complications, risk assessment, perioperative drug therapy

*For citation: Panov AV, Kuleshova EV, Lokhovinina NL, Alugishvili MZ, Abesadze IT, Titenkov IV, Kudaev Yu A. Assessment of cardiovascular risk and prevention of complications in non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):629–639. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-629-639*

В 2018 году в Российской Федерации было выполнено 10019634 оперативных вмешательства, из которых 9320462 составили внесердечные операции [1]. В недавнем ретроспективном исследовании, включавшем анализ более 10 миллионов госпитализаций по поводу внесердечной хирургии у взрослых пациентов в США, общая частота периоперационных фатальных осложнений, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта составила 3% [2]. Повреждение миокарда, определяемое как диагностически значимое повышение уровня тропонина, наблюдалось у 20% пациентов [3,4]. Учитывая объем внесердечных операций в РФ, можно предполагать

развитие около 2 миллионов случаев повреждения миокарда, из которых около 280 тысяч составляют ИМ, инсульт или смерть.

По данным New York University School of Medicine, у 48,2% больных в возрасте старше 45 лет, перенесших некардиальные операции, имеются множественные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, хроническая болезнь почек, сахарный диабет (СД), почти у 25% имеется анамнез атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, что существенно повышает риск послеоперационных кардиальных осложнений [5].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов риска атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы среди жителей РФ, увеличение доли лиц пожилого возраста определяют профилактику кардиальных осложнений при внесердечных операциях как чрезвычайно актуальную задачу.

### **Предоперационная оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных операциях**

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в периоперационном периоде зависит от состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний, а также срочности, объема, типа и длительности оперативного вмешательства, определяющих хирургический риск. В зависимости от риска развития ИМ или смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 30 дней после вмешательства выделяются три категории риска внесердечных операций: низкий (частота ИМ и смерти менее 1%), средний (1–5%) и высокий (более 5%) [6].

Операции низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) (поверхностные операции): на молочной железе, челюстно-лицевая и глазная хирургия, стентирование и эндартерэктомия сонных артерий при бессимптомном поражении, операции на щитовидной железе, малые гинекологические, ортопедические и урологические операции. К операциям среднего ССР относят полостные операции, вмешательства на сонных артериях (при наличии симптомов), ангиопластику периферических артерий, эндоваскулярное лечение аневризм, вмешательства на голове и шее, большие неврологические и ортопедические операции (на бедре или позвоночнике), большие урологические и гинекологические вмешательства, трансплантацию почки, грудную хирургию небольшого объема. К операциям высокого ССР относятся вмешательства на аорте и крупных сосудах (частота ССО 7,7%), нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация или тромбоземболэктомия), на грудной клетке и органах брюшной полости (частота ССО 6,5% и 3,9% соответственно) трансплантация печени, легких (частота ССО 6,2%) [6, 7].

Использование малоинвазивных, лапароскопических и эндоваскулярных методов лечения может снизить ССР. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) при сравнении открытого и эндоваскулярного хирургического лечения аневризмы брюшной аорты, 30-дневная смертность составила 4,3% у участников, которым проводилась традиционная открытая хирургия, против 1,8% у тех, кому было выполнено эндоваскулярное лечение [8].

Первый этап предоперационной оценки риска включает получение анамнестических данных о наличии сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидных состояний, характере планируемого вмешательства и выявление лиц, которые не нуждаются в дальнейшем обследовании. В большинстве случаев неблагоприятные сердечно-сосудистые события в периоперационном периоде связаны с наличием ИБС [9], перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стента [10], сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца [11, 12], клапанных пороков сердца [13], системной и легочной гипертензии [14–16]. Наличие хронической болезни почек и СД ассоциированы с трехкратным повышением риска сердечных событий при внесердечной хирургии [17, 18].

Для оценки риска кардиальных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах используются прогностические индексы — Detsky [19], Goldman [20], Lee (RCRI) [21] и другие [22, 23].

Модифицированный индекс Lee (RCRI) как наиболее простой показатель, удовлетворительно классифицирующий пациентов по группам высокого и низкого кардиального риска, может быть использован как скринирующий метод у больных с кардиальной патологией [24]. Для прогнозирования кардиальных осложнений у пациентов, с предполагаемой операцией по поводу поражения периферических артерий разработан индекс VSG-CRI (The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index), позволяющий более точно, чем индекс Lee, предсказывать ССО после сосудистой хирургии [25].

Важнейшим этапом предоперационной оценки риска является определение функционального состояния больного, которое может быть ориентировочно оценено по переносимости физических нагрузок и выражается в метаболических эквивалентах (MET) [7]. Неспособность подняться на два лестничных пролета или вверх по возвышенности без симптоматических ограничений свидетельствует о плохом функциональном состоянии (< 4 MET) и связана с двукратным повышением риска оперативных осложнений [26]. Функциональная активность 10 и более MET характеризует хорошее состояние и ассоциирована с низким риском кардиальных осложнений после операции [27].

У пациентов с низкой функциональной способностью (< 4 MET) и высоким риском внесердечной хирургии для выявления и оценки тяжести ишемии миокарда целесообразно выполнение нагрузочного теста в случае, если результаты этого тестирования изменят периоперационное ведение пациента и поставят вопрос о выполнении коронарной реваскуляризации [19]. Европейские эксперты рекомендуют

стресс-тест с визуализацией перед внесердечной операцией высокого риска у пациентов с тремя и более клиническими факторами риска (стенокардия и/или ИМ, сердечная недостаточность, инсульт или транзиторная ишемическая атака, нарушение функции почек — креатинин > 170 мкмоль/л или клиренс < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СД с инсулинотерапией) и при низкой функциональной способности пациента (< 4 MET) [6]. Напротив, канадские эксперты не рекомендуют проведение нагрузочных тестов, поскольку отсутствуют данные сравнения прогностической значимости их результатов с традиционной оценкой рисков хирургического вмешательства с помощью применяемых в настоящее время шкал риска [28]. Экспертами АСС/АНА рассматривается возможность выполнения кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с неизвестным функциональным состоянием, готовящихся к внесердечному хирургическому вмешательству высокого риска [7], однако данная рекомендация не поддерживается Европейским и Канадским обществами кардиологов [6, 28]. Рутинное стресс-тестирование не показано пациентам с низким риском, включая лиц с высокой (> 10 MET) и средней (4–10 MET) функциональной способностью [29].

Обобщенный алгоритм стратификации ССР при внесердечных вмешательствах согласно рекомендациям АНА/АСС Канадского и Европейского обществ кардиологов представлен на рисунке [6, 7, 28].

#### *12-канальное ЭКГ исследование*

Пациенты с любыми патологическими изменениями на ЭКГ, зарегистрированной в покое, имеют более высокий риск смерти от ССО, чем пациенты, имеющие нормальную ЭКГ (1,8% против 0,3%) [30]. Предоперационная регистрация 12-канальной ЭКГ необходима у пациентов с ИБС в анамнезе, аритмиями, заболеваниями периферических артерий, цереброваскулярными болезнями, при структурных заболеваниях сердца, а также при внесердечных операциях высокого риска в отсутствие симптоматики [31]. Рутинное проведение ЭКГ-обследования у пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы и факторов риска ИБС перед выполнением хирургических вмешательств низкого риска нецелесообразно.

#### *Трансторакальная ЭхоКГ*

ЭхоКГ позволяет неинвазивно оценить функцию левого желудочка и выявить структурные изменения сердца. В наблюдательных исследованиях у пациентов, перенесших внесердечную операцию, с увеличением периоперационной летальности или частоты ИМ были ассоциированы гипертрофия левого желудочка, аортальный стеноз (14% против 2%; отношение рисков (ОР) 5,2;  $p < 0,001$ ), фрак-

ция выброса левого желудочка менее 30% (53,6% против 26,0%; ОР 4,9;  $p = 0,008$ ) [32–34].

Предоперационная ЭхоКГ рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой клапанной патологией, гипертрофической кардиомиопатией без данных ЭхоКГ в течение последнего года, при выявлении клинических признаков, позволяющих подозревать сердечную недостаточность или клапанный порок [35], а также больным после трансплантации сердца [29]. Хирургическое лечение тяжелого клапанного порока следует рассмотреть перед внесердечным хирургическим вмешательством [6, 36]. Предоперационная оценка функции желудочков больным без признаков заболевания сердечно-сосудистой системы не рекомендуется.

#### *Коронарная ангиография и реваскуляризация*

Рутинно предоперационная инвазивная коронарная ангиография (КАГ) не рекомендуется перед внесердечной операцией. Она может быть рассмотрена у пациентов с признаками высокого риска при проведении стресс-теста, но только в том случае, если ее результаты могут повлиять на тактику лечения пациента [37].

Возможности применения и преимущества неинвазивной коронарной компьютерной ангиографии (ККАГ) не определены. Метаанализ 11 исследований выявил связь между оценкой тяжести ИБС по результатам ККАГ с периоперационными осложнениями (2,0% ССО у пациентов без ИБС; 4,1% ССО у лиц с необструктивной ИБС; 7,1% ССО у лиц с 1-сосудистой обструктивной ИБС и 23,1% ССО у лиц с обструктивной многососудистой ИБС;  $p < 0,001$ ) [38].

Тем не менее данные ККАГ при ИБС могут приводить к переоценке рисков [39, 40]. В настоящее время применение ККАГ для стратификации риска у пациентов перед внесердечной хирургией не рекомендуется.

#### *Измерение биомаркеров*

Предоперационное измерение уровня биомаркеров остается новой областью исследований для оценки периоперационного риска. Метаанализ результатов 18 проспективных исследований показал, что предоперационные уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP), превышающие 92 пг/мл, или уровни NT-proBNP, превышающие 300 пг/мл, ассоциированы с повышенным риском смерти или ИМ в течение 30 дней (21,8% против 4,9%) [41].

В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании с включением 10402 пациентов, перенесших внесердечную хирургию, было показано, что предоперационный уровень NT-proBNP тесно связан с кардиальной смертью и ИМ в течение 30 дней [42].

Канадские эксперты рекомендуют измерять уровни NT-proBNP или BNP до внесердечной операции у пациентов с установленным значимым сердечно-сосудистым заболеванием, а также у лиц в возрасте 65 лет и старше [28]. Эксперты АНА/ACC официально не одобряют определение BNP для предоперационной оценки риска, поскольку основанные на биомаркерах стратегии периоперационного ведения пациентов не были протестированы в специально запланированных исследованиях [7].

Уровень сердечного тропонина, чувствительного маркера повреждения миокарда, рекомендуется измерять в случае выявления признаков или симптомов, указывающих на ишемию миокарда или ИМ. Следует избегать рутинного скрининга сердечного тропонина у пациентов без симптомов ишемии миокарда [6]. Значение послеоперационного определения тропонина у бессимптомных пациентов с риском ишемических осложнений не определено, поскольку ни в одном исследовании не оценивались преимущества подобной стратегии. Тем не менее, по мнению канадских экспертов, определение уровня тропонина в течение первых 48 часов после операции целесообразно у пациентов с повышенным риском ССО, определяемым на основе предоперационных калькуляторов риска, и если результаты исследования могут повлиять на тактику лечения пациента (например, инициация или интенсификация антитромботической или статиновой терапии) [28].

### **Медикаментозная терапия для снижения периоперационного сердечно-сосудистого риска**

#### *β-адреноблокаторы*

Применение β-адреноблокаторов имеет ряд потенциально выгодных эффектов в отношении ССР при внесердечных операциях. Препараты снижают миокардиальный стресс, продлевают время коронарного диастолического наполнения и уменьшают несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде. Имеется ряд наблюдений, свидетельствующих об ассоциации периоперационного применения β-адреноблокаторов с улучшением исходов у пациентов высокого риска [43–45], однако до настоящего времени это не находит подтверждения в РКИ [46]. В Perioperative Ischemic Evaluation trial [47] 8351 пациент был рандомизирован для применения метопролола сукцината пролонгированного высвобождения (100 мг/сут) или плацебо за 4 часа до внесердечной операции и далее по 200 мг в сутки в течение 30 дней. В группе метопролола было меньше периоперационных сердечно-сосудистых событий (ИМ, остановка сердца и сердечно-сосудистая смерть; 5,8% против 6,9%;  $p = 0,04$ ), но при этом увеличилось число инсультов (1,0% против

0,5%;  $p = 0,005$ ) и общая смертность (3,1% против 2,3%;  $p = 0,03$ ).

Возможно, более длительный период применения β-адреноблокатора до операции и коррекция режима приема (более низкие дозы или титрование по частоте сердечных сокращений) могут оказаться полезными. В наблюдательном наблюдении за 940 пациентами, перенесшими сосудистые операции, было выявлено снижение частоты ССО (ИМ, повреждение миокарда, инсульт или смерть), когда β-адреноблокаторы были начаты более чем за 1 неделю до вмешательства (15% против 27%;  $p < 0,01$ ) [48]. Пациентам, уже принимающим β-адреноблокаторы, при отсутствии брадикардии или гипотензии следует продолжать лечение в периоперационном периоде. Инициация β-адреноблокаторов перед операцией может быть оправдана у отдельных пациентов с ИБС или с множественными факторами риска или с высоким риском периоперационного ИМ. Целесообразно начинать терапию β-адреноблокаторами более чем за 1 неделю до операции для определения переносимости и безопасности [6].

#### *Аспирин*

Соотношение рисков кровотечения и тромбоза представляет собой ключевую проблему для любого хирургического вмешательства. Аспирин, являющийся обратимым ингибитором циклооксигеназы-1, уменьшает выработку тромбоксана А<sub>2</sub> и подавляет агрегацию тромбоцитов, что определяет уменьшение тромботического риска, но повышает риск кровотечений.

В исследовании POISE-2 была изучена целесообразность рутинного применения аспирина перед внесердечной хирургией у пациентов, ранее не принимавших препарат [49].

Прием аспирина перед операцией и в течение раннего послеоперационного периода не оказывал существенного влияния на частоту комбинированной смерти или нефатального ИМ (7,0% против 7,1%;  $p = 0,92$ ), но повышал частоту возникновения больших кровотечений (4,6% против 3,8%;  $p = 0,04$ ). Метаанализ, включавший семь РКИ с участием 28302 пациентов, показал, что смертность от всех причин (3,7% против 3,8%; ОР 0,97; доверительный интервал (ДИ) 0,86–1,10) и сердечно-сосудистая смертность (2,0% против 2,1%; ОР 0,92; ДИ 0,78–1,09) не отличались в группах с аспирином и без него. Не было различий в частоте ИМ (2,5% с аспирином против 2,5% без аспирина), cerebrovasкулярных и периферических артериальных событий (0,6% против 0,6% и 0,2% против 0,3% соответственно). Значительно снизился риск венозных тромбоэмболических осложнений (1,5% с аспирином против

2,0% без аспирина; ОР 0,74; ДИ 0,59–0,94;  $p = 0,02$ ). Периоперационное большое кровотечение значительно чаще регистрировалось в группах аспирина (4,4% против 3,7%; ОР 1,18; ДИ 1,05–1,33;  $p = 0,007$ ) [50].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что впервые назначенный перед несердечной операцией аспирин не снижает риск развития ишемических событий и увеличивает частоту больших кровотечений. Необходимость и безопасность продолжения терапии аспирином в периоперационном периоде у пациентов, прежде получавших этот препарат, должны определяться индивидуально на основании оценки риска периоперационного кровотечения и риска тромботических осложнений.

#### *Гиполипидемическая терапия и статины*

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что гиполипидемическая терапия может быть связана со снижением периоперационного ССР. В ретроспективном анализе 204 885 пациентов, перенесших внесердечные операции, назначение липидснижающих препаратов во время госпитализации было ассоциировано с более низкой внутрибольничной смертностью (2,1% против 3,1%; ОР = 0,62; ДИ 0,58–0,67) [51]. Аналогичные результаты были получены и в когорте пациентов Veterans Affairs (1,8% против 2,3%; ОР = 0,82; ДИ 0,75–0,89) и в наблюдательном исследовании Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation [52, 53]. Однако в других исследованиях и метаанализах положительный эффект статинов не подтверждался, или результаты были противоречивы [54–56].

Несмотря на это, эксперты АНА/АСС полагают, что предоперационная инициация терапии статинами в ряде ситуаций целесообразна и может быть полезна при сосудистой хирургии, а также при внесердечных операциях высокого риска у пациентов, имеющих СД или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание. Пациенты, получавшие статины ранее, должны продолжить их прием [7].

#### *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II*

В литературе активно обсуждается проблема безопасности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (сартанов) при внесердечных операциях. В объединенном анализе 3 небольших рандомизированных исследований, включавших 188 участников, продолжение приема уже назначенных ИАПФ или сартанов было связано с повышением частоты интраоперационной гипотензии (57,8% против 23,5%; ОР = 2,53; ДИ = 1,08–5,93) [57–59]. С другой стороны, в большом наблюдательном исследовании предоперационное

прекращение приема ИАПФ или сартанов было ассоциировано с более низкой частотой интраоперационной гипотензии (23,3% против 28,6%; ОР = 0,80; ДИ 0,73–0,88) и комбинированной конечной точки повреждения миокарда, инсульта и смерти через 30 дней после вмешательства (12,0% против 12,9%; ОР = 0,82; ДИ 0,70–0,96) [60].

Канадские эксперты рекомендуют прекратить прием ИАПФ или сартанов за 24 часа до внесердечной операции и возобновить терапию в случае стабильной гемодинамики на 2-й день после операции [28].

Эксперты АСС/АНА указывают на необходимость продолжения терапии ИАПФ или сартанов и, в случае отмены, возобновление их приема после операции как можно скорее [7].

Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют временно прекратить прием ИАПФ или сартанов до операции при назначении их в связи с наличием артериальной гипертензии, но продолжать их прием у стабильных пациентов с сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка [6].

Необходимы дополнительные исследования для определения безопасности ингибирования ренин-ангиотензиновой системы в периоперационном периоде внесердечных операций.

#### *Антикоагулянтная терапия*

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) используются для профилактики инсульта и иных системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и после клапанного протезирования, а также в качестве лечения у пациентов с венозными тромбозами и тромбоэмболией. С прерыванием антикоагуляции в предоперационном периоде возрастает риск тромбоэмболии, а продолжение антикоагулянтной терапии увеличивает риск кровотечений, связанных с оперативным вмешательством; оба осложнения приводят к увеличению смертности. При проведении периоперационной антикоагулянтной терапии должны учитываться эти риски и специфические особенности применяемых антикоагулянтов [61].

Инвазивное вмешательство у пациентов, получающих варфарин, безопасно проводить при значениях МНО < 1,5. Больным с механическими клапанами сердца и лицам с высоким риском тромбоэмболических событий после 5-дневной отмены варфарина должна проводиться переходная (bridge) терапия гепарином [62]. В то же время метаанализ D. Siegal et al. [63] и результаты исследования BRIDGE [64] показали, что у больных с клапанной и неклапанной фибрилляцией предсердий, прекративших прием варфарина или прямых ПОАК, bridge-терапия гепа-

рином значимо увеличивает риск больших кровотечений в периоперационном периоде при отсутствии различий в частоте тромбоэмболических событий по сравнению с пациентами без bridge-терапии. С учетом этих данных, прерывание терапии варфарином без переходной терапии у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений представляется безопасным.

Сроки отмены перед операцией прямых ПОАК зависят от риска кровотечений и скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при величине СКФ  $\geq 80$  мл/мин и низком риске кровотечений отмена производится за 24 часа до операции, при высоком — за 48 часов. По мере снижения СКФ увеличивается длительность периода отмены дабигатрана. Для ривароксабана и апиксабана такая коррекция не требуется [62].

Bridge-терапия не рекомендована больным, получающим ПОАК, поскольку предсказуемое ослабление антикоагулянтного эффекта позволяет правильно рассчитать кратковременное прекращение терапии ПОАК до операции.

#### *Реваскуляризация миокарда*

Несмотря на установленные риски ИБС, рутинная коронарная реваскуляризация перед операцией не улучшает периоперационные исходы и не должна применяться с единственной целью — предупредить ССО [7]. Однако КАГ перед внесердечной операцией без учета тяжести ишемии миокарда остается распространенным явлением, а предоперационная реваскуляризация выполняется в 24% случаев [37].

В исследовании Coronary Artery Revascularization Prophylaxis [65] 510 пациентов с ИБС без поражения основного ствола левой коронарной артерии и дисфункции левого желудочка, которым планировалось сосудистое хирургическое вмешательство, были рандомизированы в группы с реваскуляризацией миокарда до операции и без нее. Частота развития послеоперационного ИМ в течение 30 дней (12% против 14%;  $p = 0,37$ ) и долгосрочная смертность при медиане наблюдения 2,7 года не отличались между группами (22% против 23% соответственно;  $p = 0,92$ ).

Эксперты АСС/АНА и Европейского общества кардиологов утверждают, что реваскуляризация миокарда перед внесердечными операциями должна выполняться на основании существующих рекомендаций по лечению стабильной ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС) или перед внесердечными операциями высокого риска при выявлении значимой стресс-индуцированной ишемии миокарда [6, 7, 66].

Таким образом, КАГ и коронарная реваскуляризация перед внесердечной операцией оправданы

лишь у пациентов, имеющих показания к их проведению, независимо от факта предстоящей внесердечной операции.

Если пациенту в срок от 3 месяцев до 6 лет перед внесердечным хирургическим вмешательством была выполнена операция коронарного шунтирования и у него отсутствует стенокардия, то периоперационный риск развития кардиальных осложнений не отличается от такового у больных без ИБС [67].

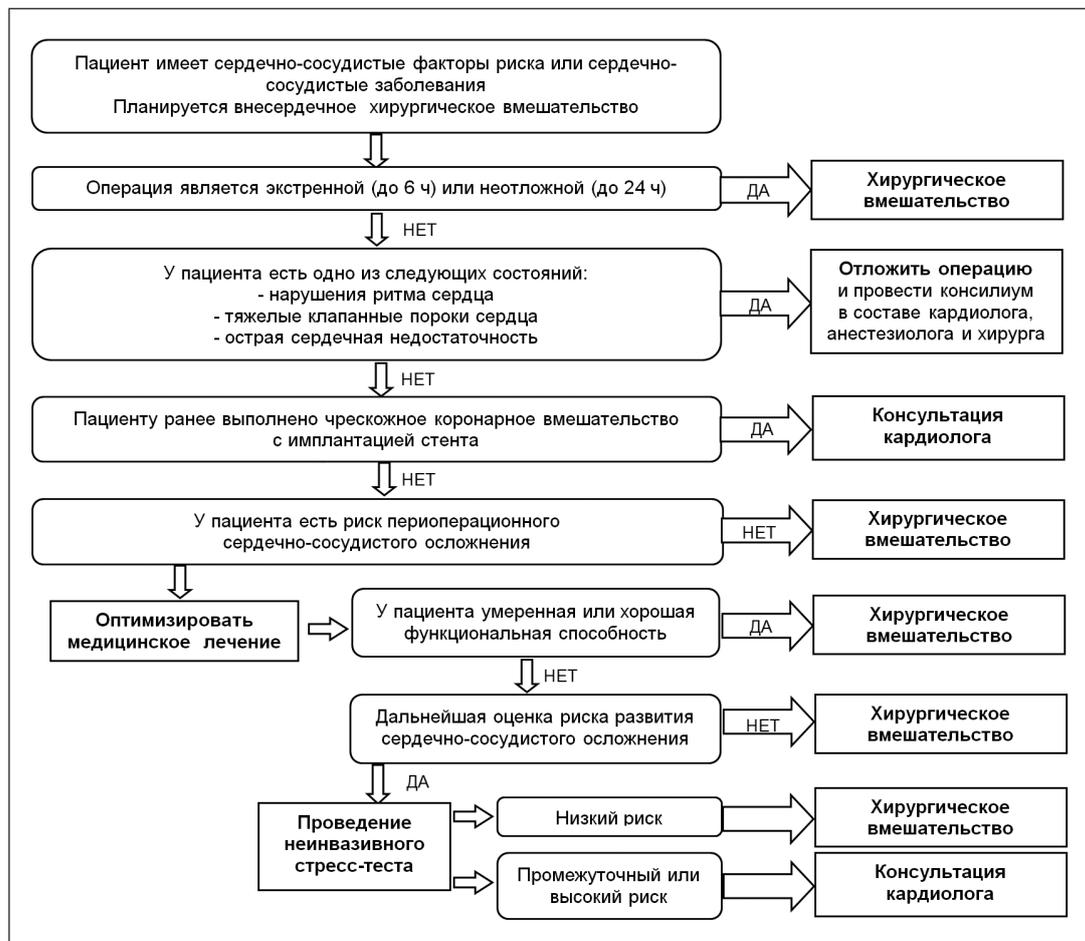
Роль предоперационного ЧКВ в снижении риска периоперационных кардиальных осложнений не определена. Выполнение ЧКВ перед внесердечной операцией показано больным с поражением основного ствола левой коронарной артерии при невозможности выполнить шунтирование в силу сопутствующей патологии и пациентам с ОКС [68].

Однако даже при абсолютных показаниях к предоперационной реваскуляризации миокарда (ОКС) после установки коронарного стента выполнение последующего хирургического вмешательства связано с увеличением периоперационных рисков. Результаты исследования больных, включенных в Датский регистр, показали, что внесердечные хирургические вмешательства после ЧКВ связаны с повышением риска ИМ почти в 5 раз (1,6% против 0,2%; ОР = 4,82; ДИ 3,25–7,16) и смерти от кардиальных причин в 6 раз (1,0% против 0,2%; ОР = 5,87; ДИ 3,60–9,58), без влияния на общую смертность (3,1% против 2,7%; ОР = 1,12; ДИ 0,91–1,38). При этом со значительным повышением риска развития осложнений были ассоциированы операции, выполняемые в течение первого месяца [69].

Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют отложить плановую операцию на 6–12 месяцев после ЧКВ при стабильной ИБС и в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС. Однако в случаях, когда операция не может быть отложена на более длительный период, следует рассмотреть возможность проведения вмешательства через 1 месяц, независимо от типа имплантированного стента, если будет продолжаться терапия аспирином [6]. При этом операция должна выполняться в стационаре, имеющем ангиографическую лабораторию на случай тромбоза стента. Американские эксперты рекомендуют отложить операцию на 12 месяцев после ЧКВ, если риск, связанный с задержкой хирургического вмешательства, не превышает риск тромбоза стента [7].

У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub> и нуждающихся в оперативном лечении, хирургическая операция должна быть отложена как минимум на 3 дня после отмены тикагрелора, 5 дней после отмены клопидогрела и 7 дней после отмены прасугрела [70].

Рисунок 1. Алгоритм оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска



### Заключение

Тщательный сбор анамнеза, инструментальное обследование с учетом показаний и оценка функциональных возможностей пациента перед внесердечной операцией актуальны для оценки ССР (рис.). Сердечно-сосудистое тестирование редко показано пациентам с низким риском осложнений, но должно быть использовано полностью у пациентов с плохой функциональной способностью (< 4 MET) при операциях высокого риска, если результаты исследования могут изменить тактику ведения пациента. Периоперационная медикаментозная терапия должна назначаться с учетом специфического риска для пациента. Учитывая высокую частоту внесердечных операций и нередкие ССО, особенно у больных с атеросклеротическими заболеваниями, соблюдение существующих и разработка новых способов предупреждения кардиальных осложнений при данных вмешательствах имеет большое социально-экономическое значение.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. М., 2019. 708 с. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> [Russian statistical yearbook. M., 2019. 708 p. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>. In Russian].
2. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):181–187. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792
3. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267–273. doi:10.1097/CRD.0000000000000254
4. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK et al. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc.* 2017;317(16):1642–1651. doi:10.1001/jama.2017.4360
5. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart.* 2018;104(14):1180–1186. doi:10.1136/heartjnl-2017-312391
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383–2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282

7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkur B et al; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77–e137. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944
8. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ; United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362(20):1863–1871. doi:10.1056/NEJMoa0909305
9. Browner WS, Li J, Mangano DT. Study of perioperative ischemia research Group. In-hospital and long-term mortality in male veterans following noncardiac surgery. *J Am Med Assoc*. 1992;268(2):228–232. doi:10.1001/jama.1992.03490020076034
10. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1038–1049. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.063
11. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1446–1453. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.059
12. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011;124(3):289–296. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130
13. Samarendra P, Mangione MP. Aortic stenosis and perioperative risk with noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(3):295–302. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.051
14. Lapage KG, Wouters PF. The patient with hypertension undergoing surgery *Current Opinion in Anaesthesiology* 2016; 29(3):397–402 doi:10.1097/ACO.0000000000000343
15. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1691–1699. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.055
16. Smilowitz NR, Armanious A, Bangalore S, Ramakrishna H, Berger JS. Cardiovascular outcomes of patients with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1532–1537. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.006
17. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126(5):617–663 doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823eb07a
18. Meersch M, Schmidt Ch, Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery *Current Opinion in Anaesthesiology*: 2016;29(3):413–420 doi:10.1097/ACO.0000000000000329
19. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, Drucker DJ, Sasson Z, Johnston N et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 1986; 1(4):211–219
20. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297(16):845–850. doi:10.1056/NEJM197710202971601
21. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043–1049. doi:10.1161/01.CIR.100.10.1043
22. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):833–42. e1, e3. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385
23. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Hassan OA et al. A new index for pre-operative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3067–3078. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.023
24. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26–35. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007
25. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, Schanzer A, Nolan BW, Likosky DS et al. Vascular Study Group of New England The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):674–83,683.e1–683.e3. doi:10.1016/j.jvs.2010.03.031
26. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651–654. doi:10.1016/0002-9149(89)90496-7
27. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A et al. METS Study Investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631–2640. doi:10.1016/S0140-6736(18)31131-0
28. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17–32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008
29. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: A Review. *J Am Med Assoc*. 2020;324(3):279–290. doi:10.1001/jama.2020.7840
30. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HHH, Schreiner F, Schouten O et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):1103–1106. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.058
31. Landesberg G, Einav S, Christopherson R, Beattie C, Berlatzky Y, Rosenfeld B et al. Perioperative ischemia and cardiac complications in major vascular surgery: importance of the preoperative twelve-lead electrocardiogram. *J Vasc Surg*. 1997;26(4):570–578. doi:10.1016/S0741-5214(97)70054-5
32. Hreybe H, Zahid M, Sonel A, Good CB, Shaver J, Saba S. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2006;29(2):65–68. doi:10.1002/clc.4960290206
33. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med*. 2004;116(1):8–13. doi:10.1016/j.amjmed.2003.07.012

34. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reventovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2010;16(2):45–49. doi:10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x
35. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):505–509. doi:10.1016/S0002-9149(00)01421-1
36. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm Ch, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
37. Schulman-Marcus J, Feldman DN, Rao SV, Prasad A, McCoy L, Garratt K et al. Characteristics of patients undergoing cardiac catheterization before noncardiac surgery: a report from the national cardiovascular data registry Cath PCI Registry. *JAMA Intern Med.* 2016;176(5):611–618. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0259
38. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, Han HC, Amirul-Islam FM, Lim HS et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(17):1335–1342. doi:10.1136/heartjnl-2018-314649
39. Ahn JH, Park JR, Min JH, Sohn JT, Hwang SJ, Park Y et al. Risk stratification using computed tomography coronary angiography in patients undergoing intermediate-risk noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):661–668. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.060
40. Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P et al. Coronary computed tomographic angiography and vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation study investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *Br Med J.* 2015;350: h1907. doi:10.1136/bmj.h1907
41. Rodseth RN, Biccadd BM, Le Manach Y, Sessler DI, Buse GAL, Thabane L et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):170–180. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1630
42. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O, Ackland G, Kavsak PA et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):96–104. doi:10.7326/M19-2501
43. Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2003;97(3):623–633. doi:10.1213/01.ane.0000074795.68061.16
44. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;353(4):349–361. doi:10.1056/NEJMoa041895
45. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative  $\beta$ -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA.* 2013;309(16):1704–1713. doi:10.1001/jama.2013.4135
46. Wijesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):2406–2425. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.939
47. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al; POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839–1847. doi:10.1016/S0140-6736(08)60601-7
48. Flu WJ, van Kuijk JP, Chonchol M, Winkel TA, Verhagen HJM, Bax JJ et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(23):1922–1929. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.056
49. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A et al; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1494–1503. doi:10.1056/NEJMoa1401105
50. Wolf G, Navarese EP, Brockmeyer M, Lin Y, Karathanos A, Kołodziejczak M et al. Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2018;258:59–67. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.088
51. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *J Am Med Assoc.* 2004;291(17):2092–2099. doi:10.1001/jama.291.17.2092
52. London MJ, Schwartz GG, Hur K, Henderson WG. Association of perioperative statin use with mortality and morbidity after major noncardiac surgery. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):231–242. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8005
53. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccadd B, Srinathan SK, Szczeklik W et al. et al; VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J.* 2016;37(2):177–185. doi:10.1093/eurheartj/ehv456
54. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7(7):CD009971. doi:10.1002/14651858. CD009971.pub2
55. Berwanger O, de Barros E Silva Pedro G M, Barbosa R, Precoma DB, Estêvão Lanna Figueiredo, Ludhmila Abrahão Hajjar et al. LOAD Investigators. Atorvastatin for high-risk statin-naive patients undergoing noncardiac surgery: the Lowering the Risk of Operative Complications Using Atorvastatin Loading Dose (LOAD) randomized trial. *Am Heart J.* 2017;184:88–96. doi:10.1016/j.ahj.2016.11.001
56. Putzu A, de Carvalho E Silva CMPD, Pinheiro de Almeida J, Belletti A, Cassina T, Landoni G, Abrahao Hajjar L. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):95. doi:10.1186/s13613-018-0441-3
57. Coriat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, Hendricks K, Giudicelli JF, Viars P Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology.* 1994; 81(2):299–307. doi:10.1097/00000542-199408000-00006
58. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg.* 2001;92(1):26–30. doi:10.1097/00000539-200101000-00006
59. Schirmer U, Schurmann W. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Article in German. *Anaesthesist.* 2007;56(6):557–561. doi:10.1007/s00101-007-1177-x

60. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP et al. Withholding versus continuing angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology*. 2017;126(1):16–27. doi:10.1097/ALN.0000000000001404

61. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*. 2011;117(19):5044. doi:10.1182/blood-2011-02-329979

62. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136

63. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126(13):1630–1639. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221

64. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):823–833. doi:10.1056/NEJMoa1501035

65. Santilli SM. The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) Trial: results and remaining controversies. *Prospect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(4):282–285. doi:10.1177/1531003506295144

66. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

67. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. М., 2011. Приложение 3 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2011;10(6):1–28. [Prognosis and prevention of cardiac complications in noncardiac surgery: national guidelines. Russian Society of Cardiologists. Moscow, 2011. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6, Annex 3):1–28. In Russian].

68. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351(27):2795–2804. doi:10.1056/NEJMoa041905

69. Gro E, Dalby KS, Troels T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2633–2636.

70. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JPh, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260.

#### Информация об авторах

Панов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: panov\_av@almazovcentre.ru;

Кулешова Эльвира Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kuleshova\_ev@almazovcentre.ru;

Лоховинина Наталья Львовна — старший научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: lokhovinina\_nl@almazovcentre.ru;

Алугишвили Марианна Захариевна — научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alugishvili\_mz@almazovcentre.ru;

Абесадзе Инга Тенгизовна — научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: abesadze\_it@almazovcentre.ru;

Титенков Игорь Викторович — научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: titenkov\_iv@almazovcentre.ru;

Кудаев Юрий Анатольевич — врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kudaev\_yua@almazovcentre.ru.

#### Author information

Aleksey V. Panov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: panov\_av@almazovcentre.ru;

Elvira V. Kuleshova, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kuleshova\_ev@almazovcentre.ru;

Natalya L. Lokhovinina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: lokhovinina\_nl@almazovcentre.ru;

Marianna Z. Alugishvili, MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alugishvili\_mz@almazovcentre.ru;

Inga T. Abesadze, MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: abesadze\_it@almazovcentre.ru;

Igor V. Titenkov, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: titenkov\_iv@almazovcentre.ru;

Yuriy A. Kudaev, MD, Cardiologist, Department of Cardio-surgery, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kudaev\_yua@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.16:616-053.5.12-008.331

## Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией

Л. Ф. Галимова<sup>1,2</sup>, Д. И. Садыкова<sup>2</sup>,  
Е. С. Сладникова<sup>2</sup>, Д. И. Марапов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

<sup>3</sup> Учебно-методический центр «Бережливые технологии в здравоохранении», Казань, Россия

### Контактная информация:

Галимова Лилия Фаридовна,  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ  
Минздрава России,  
ул. Бутлерова, д. 49, Казань,  
Россия, 420012.  
E-mail: lilu1@inbox.ru

Статья поступила в редакцию  
06.04.20 и принята к печати 28.08.20.

### Резюме

**Актуальность.** Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — генетическое заболевание, характеризующееся повышением в организме уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности уже с детства. Изучение связи ранней сосудистой дисфункции с гиперхолестеринемией является важным вопросом, поскольку эти отклонения предшествуют атеросклерозу. **Цель исследования** — оценить жесткость артерий у детей с гетерозиготной СГХС путем измерения скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 118 детей. Из них 60 здоровых детей составили контрольную группу и 58 детей с диагнозом гетерозиготная СГХС вошли в основную. Обе группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 17 лет. Диагноз СГХС выставляли в соответствии с Британскими критериями Simon Broome. Всем детям определяли липидный профиль, проводили суточное мониторирование артериального давления с оценкой минимальной, средней и максимальной СПВ (СПВмин, СПВср, СПВмакс) в аорте осциллометрическим методом. **Результаты.** В младшей возрастной подгруппе (5–7 лет) не было выявлено статистически значимых различий СПВ между детьми основной и контрольной групп. У детей в возрасте 8–12 лет основная группа характеризовалась статистически значимо более высокими значениями максимальной СПВ по сравнению со здоровыми сверстниками — 5,1 [4,7–5,8] и 4,6 [4,45–5,05] м/с соответственно ( $p = 0,041$ ). В группе детей с СГХС в возрасте 13–17 лет относительно показателей контрольной группы отмечалось статистически значимое увеличение минимальной СПВ — 4,7 [4,1–5,1] и 3,9 [3,5–4,1] м/с соответственно ( $p = 0,009$ ), средней СПВ — 5,5 [4,8–6,4] и 4,5 [4,2–4,9] м/с соответственно ( $p = 0,009$ ) и максимальной СПВ — 6,2 [5,7–7,55] и 5,4 [5,05–5,6] м/с соответственно ( $p = 0,007$ ). Корреляционный анализ у пациентов с СГХС выявил прямые связи СПВмин, СПВср и СПВмакс с общим холестерином ( $r = 0,46$ ,  $r = 0,46$  и  $r = 0,464$  соответственно,  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Исследование демонстрирует увеличение максимальной СПВ в аорте у детей с СГХС по сравнению со здоровыми сверстниками начиная с 8–12 летнего возраста. Отмечается дальнейшее прогрессирование артериальной жесткости с увеличением СПВмин, СПВср и СПВмакс, наиболее значимое в группе 13–17 лет. Полученная взаимосвязь между уровнем холестерина, возрастом и показателями артериальной жесткости при СГХС позволяет рекомендовать исследова-

ние СПВ в качестве возможного дополнительного метода изучения сердечно-сосудистого риска у детей и оценки прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, дети

*Для цитирования:* Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Маратов Д. И. Изменение скорости пульсовой волны в аорте у детей с семейной гиперхолестеринемией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):640–647. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-640-647

## Change in the aortic pulse wave velocity in children with familial hypercholesterolemia

L. F. Galimova<sup>1,2</sup>, D. I. Sadykova<sup>2</sup>,  
E. S. Slastnikova<sup>2</sup>, D. I. Marapov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>3</sup> Educational and Methodical Center

“Economical Technologies in Healthcare”

**Corresponding author:**

Liliia F. Galimova,  
Kazan State Medical University,  
49 Butlerova street, Kazan,  
420012 Russia.  
E-mail: lilul1@inbox.ru

Received 6 April 2020;  
accepted 28 August 2020.

### Abstract

**Background.** Familial hypercholesterolemia (FH) is the genetic disease characterized by an increase in the levels of total cholesterol and low density lipoproteins since childhood. **The aim of the study** was to assess arterial stiffness in children with heterozygous FH by measuring pulse wave velocity (PWV) in the aorta. **Design and methods.** The study involved 118 children. Of these, 60 healthy children were in the control group and 58 children with the diagnosis of heterozygous FH were included in the main group. Both groups were divided into 3 age subgroups: from 5 to 7 years old, from 8 to 12 years old and from 13 to 17 years old. The diagnosis of FH was made according to the British criteria by Simon Broome. The lipid profile was determined for all children, blood pressure was monitored daily with the estimate of the minimum, average and maximum PWV (PWVmin, PWVav, PWVmax) in aorta using oscillometric method. **Results.** In the younger age subgroup (5–7 years), there were no significant differences in PWV between main and control groups. In children aged 8–12 years, the main group was characterized by significantly higher values of maximum PWV compared to healthy peers — 5,1 [4,7–5,8] and 4,6 [4,45–5,05] m/s, respectively ( $p = 0,041$ ). In group of children with FH aged 13–17 years, compared to the control group, a significant increase in the minimum PWV was observed — 4,7 [4,1–5,1] and 3,9 [3,5–4,1] m/s, respectively ( $p = 0,009$ ), average PWV — 5,5 [4,8–6,4] and 4,5 [4,2–4,9] m/s, respectively ( $p = 0,009$ ), and maximum PWV — 6,2 [5,7–7,55] and 5,4 [5,05–5,6] m/s, respectively ( $p = 0,007$ ). Correlation analysis in patients with FH showed direct correlation between PWVmin, PWVav and PWVmax with total cholesterol ( $r = 0,46$ ,  $r = 0,46$  and  $r = 0,464$ , respectively,  $p < 0,001$ ). **Conclusions.** Our study demonstrates an increase in the PWV in the aorta in children with FH compared with healthy peers from 8–12 years of age. There is a further progression of arterial stiffness with an increase in the minimum, average and maximum PWV most significant in the group of 13–17 years.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, arterial stiffness, pulse wave velocity, children

*For citation:* Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Marapov DI. Change in the aortic pulse wave velocity in children with familial hypercholesterolemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):640–647. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-640-647

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [1]. Пациенты с СГХС имеют высокий риск преждевременного развития атеросклероза [2, 3]. Распространенность СГХС в общей популяции оценивается примерно 1 на 200 человек [3], к тому же имеются данные, указывающие на то, что у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца распространенность потенциальной СГХС составляет до 8,3% у мужчин и 11,1% у женщин [4]. Однако, несмотря на это, отмечаются низкий уровень диагностики и недостаточное лечение [5, 6]. В связи с этим в последнее время разрабатываются регистры больных СГХС для оценки уровня диагностики, лечения и улучшения результатов терапии [7, 8]. СГХС более чем в 90% случаев вызвана мутациями в гене, кодирующем рецептор ЛПНП, которые снижают клеточное поглощение ЛПНП и, следовательно, значительно повышают их уровень в плазме [9]. Также были идентифицированы мутации в других генах, приводящих к тому же фенотипу: связанные с аполипопротеином В, которые влияют на ЛПНП-связывающий домен аполипопротеина В как наиболее важного аполипопротеина для поглощения частиц ЛПНП, и мутации пропротеин-конвертазы субтилизин / кексин-9 (PCSK9) [10, 11].

Известно, что высокий уровень холестерина в плазме является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12] и может быть причиной раннего повреждения сосудов. В настоящее время существуют методы, позволяющие регистрировать патологические изменения в сосудах на доклиническом этапе. Выявление ранних изменений стенок артерий неинвазивными методами, такими как ультразвуковое дуплексное сканирование, оценка центрального аортального давления и скорости пульсовой волны (СПВ), открыло новые перспективы, способствуя выявлению пациентов высокого риска [13–17].

В ряде исследований было показано, что гиперхолестеринемия может вызывать потерю эластичности и повышенную жесткость артериальных сосудов, приводящую к увеличению СПВ ввиду быстрого распространения в жестких артериях [18, 19]. Жесткость артерии считается значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с гипертонической болезнью [20–23], у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [24, 25] и у пожилых людей [26]. Кроме того, было отмечено, что артериальная жесткость тесно связа-

на со структурными изменениями в артерии в виде утолщения комплекса интима-медиа [27]. Изменения эластических свойств артерий могут указывать на функциональное нарушение задолго до появления клинических поражений. Одним из показателей оценки жесткости артерий является исследование СПВ в аорте (СПВао). СПВао — это мера скорости распространения пульсового давления вдоль сегмента артериального дерева [28]. Следует отметить, что исследование артериальной жесткости достаточно широко распространено среди взрослых пациентов [29, 30], в то время как в педиатрии, несмотря на неинвазивность и высокую информативность, применяется намного реже. Вероятно, это связано со сложностью стандартизации, временными затратами и необходимостью дополнительного оборудования.

**Цель исследования** — оценить жесткость артерий у детей с гетерозиготной СГХС путем измерения СПВао.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Детского центра липидологии при ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница. В исследовании участвовали 118 детей. Из них 60 здоровых детей составили контрольную группу и 58 детей с диагнозом гетерозиготная СГХТ вошли в основную группу (табл. 1). Диагноз СГХС выставляли в соответствии с Британскими критериями Simon Broome [31]. В исследование включены дети с СГХС, не принимающие статины. Из детей основной группы 15 пациентам было проведено генетическое тестирование в лаборатории Health in Code (Испания) на предмет выявления моногенной мутации, ответственной за развитие СГХТ, и получен позитивный тест ДНК-диагностики. Критерии исключения: вторичная дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и холестерин ЛПВП измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, США) на автоматическом биохимическом анализаторе (Au5800 Beckman Coulter, США).

Клиническое обследование включало тщательный сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела. Всем детям проводили суточное мониторирование артериального давления с оценкой СПВао осциллометрическим методом системы VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия).

В программе VPLab для расчета СПВао используется соотношение:  $СПВао = K \times (2 \times L) / ВРОВ$ ,

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

Показатель	Контрольная группа, n = 60	Основная группа, n = 58
Возраст, годы (M ± σ)	11,53 ± 4,2	10,92 ± 4,1
Пол, м/ж	40/20	37/21
Курение, n (%)	0 (0)	0 (0)
Ожирение, n (%)	0 (0)	0 (0)
Артериальная гипертензия, n (%)	0 (0)	0 (0)
Кожные ксантомы, n (%)	0 (0)	0 (0)
Корнеальная дуга, n (%)	0 (0)	0 (0)
Утолщение ахиллова сухожилия, n (%)	0 (0)	0 (0)
Общий холестерин, ммоль/л (M ± σ)	3,5 ± 1,2	7,8 ± 2,3
ЛПНП, ммоль/л (M ± σ)	1,6 ± 0,8	6,1 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л (M ± σ)	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л (M ± σ)	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,3

**Примечание:** ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

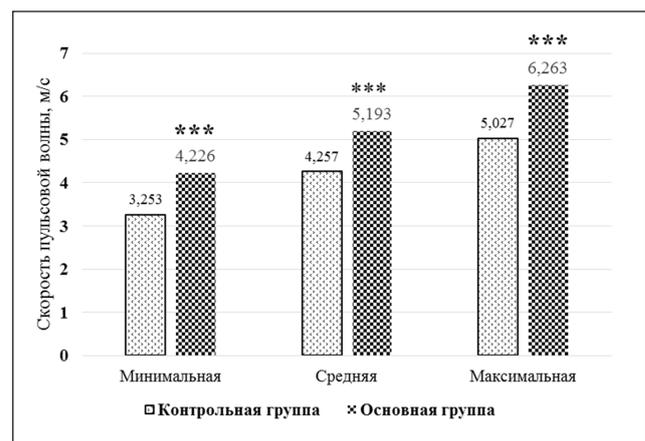
где К — масштабный коэффициент для нормирования полученного значения СПВ; L — длина ствола аорты (в ПО VPLab за длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости); ВРОВ — время распространения отраженной волны [32].

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик — IBM Corporation, США). Данные исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических методов в связи с установленным отсутствием нормального распределения количественных показателей (проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка). Количественные данные описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение количественных показателей между двумя группами выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни, между тремя группами — с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Корреляционный анализ выполнялся с помощью оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оценка тесноты корреляционной связи проводилась по шкале Чеддока. Различия показателей и выявленные связи считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анализ значений минимальной СПВ (СПВ<sub>мин</sub>), средней СПВ (СПВ<sub>ср</sub>) и максимальной СПВ (СПВ<sub>макс</sub>), полученных во время суточного мониторинга артериального давления, выявил статистически значимые различия между основной и контрольной группами ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Наличие СГХС сопровождалось существенным

**Рисунок 1. Сравнение значений скорости пульсовой волны в основной и контрольной группах**



**Примечание:** \*\*\* —  $p < 0,001$ .

увеличением СПВ — минимальных, средних и максимальных значений.

С учетом полученных результатов нами проанализирована степень изменения СПВ в зависимости от возраста детей. Для этого обе группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет, от 13 до 17 лет (табл. 2).

В соответствии с полученными результатами в младшей возрастной подгруппе (5–7 лет) не было выявлено статистически значимых различий СПВ между детьми основной и контрольной групп. У детей в возрасте 8–12 лет статистически значимой разницы значений СПВ<sub>мин</sub> и СПВ<sub>ср</sub> также не отмечалось. В то же время СПВ<sub>макс</sub> характеризовалась статистически значимо более высокими значениями в основной группе (5,1 [4,7–5,8] м/с) относительно контроля (4,6 [4,45–5,05] м/с) ( $p = 0,041$ ). Самые выраженные изменения были выявлены в группе

**СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ДЕТЕЙ**

Показатель, м/с	Контрольная группа		Основная группа		р-значение
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
5–7 лет (n = 15)			5–7 лет (n = 16)		
СПВ <sub>мин</sub>	3,0	2,8–3,1	3,05	2,6–3,3	0,19
СПВ <sub>ср</sub>	3,8	3,7–3,9	4,1	3,8–4,1	0,19
СПВ <sub>макс</sub>	4,5	4,3–4,8	4,8	4,1–5,3	0,095
8–12 лет (n = 22)			8–12 лет (n = 21)		
СПВ <sub>мин</sub>	3,6	3,2–4,1	3,5	3,3–3,9	0,052
СПВ <sub>ср</sub>	4,3	3,7–5,1	4,6	4,0–5,0	0,05
СПВ <sub>макс</sub>	4,6	4,45–5,05	5,1	4,7–5,8	0,041
13–17 лет (n = 21)			13–17 лет (n = 23)		
СПВ <sub>мин</sub>	3,9	3,5–4,1	4,7	4,1–5,1	0,009
СПВ <sub>ср</sub>	4,5	4,2–4,9	5,5	4,8–6,4	0,009
СПВ <sub>макс</sub>	5,4	5,05–5,6	6,2	5,7–7,55	0,007

**Примечание:** СПВ<sub>мин</sub> — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ<sub>ср</sub> — средняя скорость пульсовой волны; СПВ<sub>макс</sub> — максимальная скорость пульсовой волны.

детей с СГХС в возрасте 13–17 лет. У них отмечались статистически значимые различия СПВ<sub>мин</sub>, СПВ<sub>ср</sub> и СПВ<sub>макс</sub>.

Принимая во внимание особенности физических параметров и возрастной периодизации, нами была проанализирована динамика изменения СПВ в зависимости от возраста ребенка. У детей контрольной группы СПВ<sub>мин</sub> в группе 8–12 лет была статистически значимо выше относительно группы 5–7 лет (3,6 [3,2–4,1] и 3,0 [2,8–3,1] м/с соответственно,  $p = 0,049$ ). При сравнении СПВ<sub>мин</sub> в группах 8–12 лет и 13–17 лет статистически значимой разницы выявлено не было (3,6 [3,2–4,1] и 3,9 [3,5–

4,1] м/с соответственно,  $p = 0,052$ ). Аналогичная динамика прироста отмечалась для средней СПВ у здоровых детей при сопоставлении в возрастных подгруппах 8–12 лет и 5–7 лет (4,3 [3,7–5,1] и 3,8 [3,7–3,9] м/с соответственно,  $p = 0,026$ ) и 8–12 лет и 13–17 лет (4,3 [3,7–5,1] и 4,5 [4,2–4,9] м/с соответственно,  $p = 0,114$ ). Анализ СПВ<sub>макс</sub> выявил, что показатели в группе детей 5–7 лет и 8–12 лет статистически значимо не отличались (4,5 [4,3–4,8] и 4,6 [4,45–5,05] м/с,  $p = 0,145$ ), в то время как в 13–17 лет были существенно выше в сравнении с 8–12 лет (5,4 [5,05–5,6] и 4,6 [4,45–5,05] м/с соответственно,  $p = 0,022$ ). Следует отметить стати-

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ**

Показатель, м/с	5–7 лет	8–12 лет	13–17 лет	$P_{1-2}$	$P_{2-3}$	$P_{1-3}$
СПВ <sub>мин</sub>	3,05 [2,6–3,3]	3,5 [3,3–3,9]	4,7 [4,1–5,1]	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>
СПВ <sub>ср</sub>	4,1 [3,8–4,1]	4,6 [4,0–5,0]	5,5 [4,8–6,4]	<b>0,001</b>	<b>0,016</b>	<b>0,004</b>
СПВ <sub>макс</sub>	4,8 [4,1–5,3]	5,1 [4,7–5,8]	6,2 [5,7–7,55]	<b>0,028</b>	<b>0,021</b>	<b>0,018</b>

**Примечание:** СПВ<sub>мин</sub> — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ<sub>ср</sub> — средняя скорость пульсовой волны; СПВ<sub>макс</sub> — максимальная скорость пульсовой волны;  $p$  — уровень значимости различий.

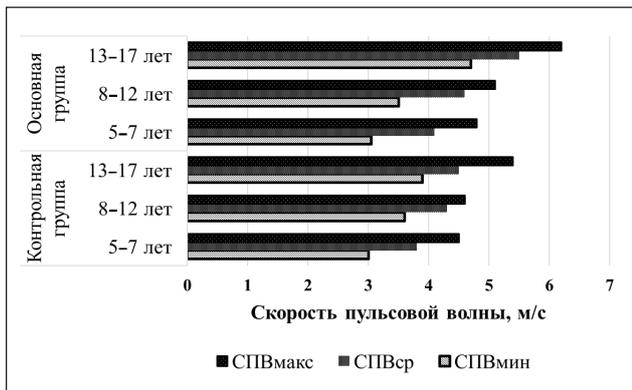
Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЕТЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Показатель, м/с	5–7 лет	8–12 лет	13–17 лет	$P_{1-2}$	$P_{2-3}$	$P_{1-3}$
СПВ <sub>мин</sub>	3,0 [2,8–3,1]	3,6 [3,2–4,1]	3,9 [3,5–4,1]	<b>0,049</b>	0,052	<b>0,043</b>
СПВ <sub>ср</sub>	3,8 [3,7–3,9]	4,3 [3,7–5,1]	4,5 [4,2–4,9]	<b>0,026</b>	0,114	<b>0,047</b>
СПВ <sub>макс</sub>	4,5 [4,3–4,8]	4,6 [4,45–5,05]	5,4 [5,05–5,6]	0,145	<b>0,022</b>	<b>0,018</b>

**Примечание:** СПВ<sub>мин</sub> — минимальная скорость пульсовой волны; СПВ<sub>ср</sub> — средняя скорость пульсовой волны; СПВ<sub>макс</sub> — максимальная скорость пульсовой волны;  $p$  — уровень значимости различий.

**Рисунок 2. Показатели скорости пульсовой волны основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей**



**Примечание:** СПВмин — минимальная скорость пульсовой волны; СПВср — средняя скорость пульсовой волны; СПВмакс — максимальная скорость пульсовой волны.

стически значимую разницу значений СПВмин, СПВср и СПВмакс у детей 13–17 лет относительно детей 5–7 лет (табл. 3).

Исследование СПВ у детей основной группы выявило статистически значимую разницу прироста показателей СПВмин, СПВср и СПВмакс при сравнении во всех основных группах (табл. 4).

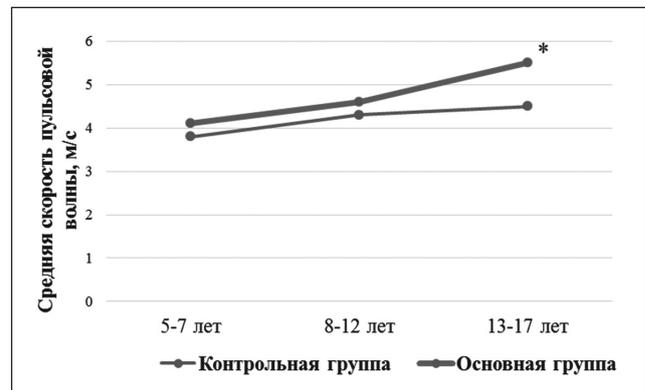
При этом более значимая динамика увеличения СПВ отмечалась у детей с СГХС по сравнению с контрольной группой в возрастном диапазоне 13–17 лет (рис. 2). Следует отметить, что динамика прироста показателей в контрольной группе была меньше, чем у детей с СГХ (рис. 3).

Учитывая наличие дислипидемии у пациентов с СГХС в виде выраженной гиперхолестеринемии, нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей СПВ со значениями липидного обмена. В основной группе были установлены статистически значимые прямые связи СПВмин, СПВср и СПВмакс с общим холестерином ( $r_{xy} = 0,46$  [95% доверительный интервал (ДИ): 0,227–0,644],  $r_{xy} = 0,46$  [95% ДИ: 0,229–0,642] и  $r_{xy} = 0,464$  [95% ДИ: 0,234–0,645] соответственно,  $p < 0,001$  во всех случаях).

### Обсуждение

В представленном исследовании оценивалось состояние артериальной стенки путем измерения СПВао у детей с СГХС и здоровых сверстников. Дизайн исследования отличается от предыдущих работ о СПВ в педиатрической популяции, представленных в литературе [33–36], распределением участников на возрастные подгруппы. Подобный анализ значений СПВ, на наш взгляд, повышает корректность и статистическую значимость полученных результатов.

**Рисунок 3. Динамика прироста средней скорости пульсовой волны основной и контрольной групп в зависимости от возраста детей**



**Примечание:** \* —  $p = 0,009$ .

Нами выявлено, что значения СПВ детей основной группы в возрасте 5–7 лет не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. В подгруппе 8–12 лет у пациентов с СГХС статистически значимо выше оказались только показатели максимальной СПВ относительно группы сравнения. Выявленные отклонения, вероятно, отражают начальные изменения жесткости сосудистой стенки у детей основной группы. Самые выраженные отличия изучаемых показателей отмечались у детей с СГХС в возрастной подгруппе 13–17 лет и характеризовались статистически значимым увеличением СПВмин, СПВср и СПВмакс относительно контрольной группы.

В нашем исследовании также проанализирована динамика прироста СПВ в зависимости от возраста. Было показано, что значения СПВ увеличиваются вместе с возрастом ребенка как при СГХС, так и у здоровых детей. Это свидетельствует о том, что изучаемые показатели не могут быть единичными для всех детей, и необходимо использование возрастных референсных значений в педиатрии. Кроме того, прирост всех трех значений СПВ был наиболее выраженным в группе пациентов 13–17 лет с СГХС, что позволяет предположить, что у них уже на доклинических стадиях происходит более выраженное изменение свойств сосудистой стенки, чем у лиц с нормальным липидным составом крови.

В ряде работ было выявлено повышение СПВ у детей с артериальной гипертензией [37], индексом массы тела [38, 39]. В настоящем исследовании особое внимание уделялось пациентам с СГХС с отсутствием факторов риска, таких как курение, ожирение, повышение артериального давления. Тем самым авторы смогли оценить влияние именно гиперхолестеринемии на изменение СПВ. Уста-

новленная корреляция между общим холестерином и СПВ позволяет расценивать увеличение общего холестерина в качестве ведущего фактора в формировании артериальной ригидности у детей с СГХС. Кроме того, регистрация начальных изменений СПВ в группе с СГХС с 8–12 лет с дальнейшим прогрессированием процесса при отсутствии подобных изменений у детей 5–7-летнего возраста свидетельствует о возможном кумулятивном эффекте холестерина и его влиянии на стенку артерии. Это согласовывается с крупными рандомизированными исследованиями, показывающими, что влияние ЛПНП в отношении развития атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на органы-мишени [2, 40, 41].

Таким образом, взаимосвязь между уровнем холестерина, возрастом и показателями артериальной жесткости при СГХС позволяет рекомендовать исследование СПВ в качестве возможного дополнительного метода изучения сердечно-сосудистого риска у детей с СГХС и оценки прогрессирования заболевания.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018. URL: [https://noatero.ru/sites/default/files/proekt\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_sghs\\_mz\\_rf\\_18.01.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf). [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018. Electronic source. URL: [https://noatero.ru/sites/default/files/proekt\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_sghs\\_mz\\_rf\\_18.01.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf). In Russian].
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder C et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313–2330. doi:10.1093/eurheartj/ehz962
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
4. De Backer G, Besseling J, Chapman JG, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169–175. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
5. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):257–259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021
6. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, Dent R, Reiner Z. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1383–401. doi:10.1177/2047487317717346
7. Ежов М. В., Близняк С. А., Тмоян Н. А., Рожкова Т. А., Дупляков Д. В., Сальченко В. А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. [Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova DV, Duplyakov VA, Salchenko MA et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russ J Cardiol*. 2019;5:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. In Russian].
8. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Cole D, Watts GF, Hovingh GK et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1–32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001
9. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, Toth PP, Alonso R, Brown WV et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol*. 2014;171(3):309–325. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025
10. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):565–575. doi:10.1038/nrcardio.2015.92
11. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P et al. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Front Public Health*. 2017;5:252. doi:10.3389/fpubh.2017.00252
12. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76(2A):4–12. doi:10.1016/0002-9343(84)90952-5
13. Liu RS, Dunn S, Grobler AC, Lange K, Becker D, Goldsmith G et al. Carotid artery intima-media thickness, distensibility and elasticity: population epidemiology and concordance in Australian children aged 11–12 years old and their parents. *BMJ Open*. 2019;9(Suppl 3):23–33. doi:10.1136/bmjopen-2017-020264
14. White D, Place R, Michael T, Hoffman E, Gordon PM, Visich P. The relationship between coronary artery disease risk factors and carotid intima-media thickness in children. *J Pediatrics*. 2017;190:38–42. doi:10.1016/j.jpeds.2017.07.034
15. Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical organ damage in children and adolescents with hypertension: current guidelines and beyond. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):361–373. doi:10.1007/s40292-019-00345-1
16. Böhm B, Oberhoffer R. Vascular health determinants in children. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S269–S280. doi:10.21037/cdt.2018.09.16
17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6
18. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Ferré R, Feliu A, Caselles A et al. Lipid and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(4):170–178. doi:10.1016/j.arteri.2017.12.003
19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033
20. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):pii:cvd.2012.012016. doi:10.1258/cvd.2012.012016

21. Ziemán SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932–943. doi:10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
22. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002;25(3):359–364. doi:10.1291/hyres.25.359
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–1241. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1236
24. Lioufas N, Pedagogos E, Hawley C, Pascoe E, Elder G, Badve S et al. Aortic Calcification and arterial stiffness burden in a chronic kidney disease cohort with high cardiovascular risk: baseline characteristics of the impact of phosphate reduction on vascular end-points in chronic kidney disease trial. *Am J Nephrol.* 2020;51(3):201–215. doi:10.1159/000505717
25. Feng S, Wang H, Yang J, Hu X, Wang W, Liu H et al. Kidney transplantation improves arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(5):877–884. doi:10.1007/s11255-020-02376-3
26. Petrák O, Češka R. Vascular age. *Vnitr Lek.* 2020;65(12):770–774.
27. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban-Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol.* 2002;90(7):702–707. doi:10.1016/s0002-9149(02)02593-6
28. Kim HL, Kim SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:41. doi:10.3389/fcvm.2019.00041
29. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милиагин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
30. Vallée A, Cinaud A, Protogerou A, Zhang Y, Topouchian J, Safar ME et al. Arterial stiffness and coronary ischemia: new aspects and paradigms. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(1):5. doi:10.1007/s11906-019-1006-z
31. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *Br Med J.* 2000;321(7254):148. doi:10.1136/bmj.321.7254.148
32. Показатели, вычисляемые при помощи технологии Vasotens®: в двух словах. URL: <http://vasotens.ru>. [The indices estimated by the Vasotens® technology in brief. URL: <http://vasotens.ru>. In Russian].
33. Reiner Z, Simental-Mendía L, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019;15(6):1365–1374. doi:10.5114/aoms.2019.89450
34. Erolu E, Akalin F, Çetiner N, Şaylan Çevik B. Aortic elasticity and carotid intima-media thickness in children with mitral valve prolapse. *Cardiol Young.* 2017;28(2):292–301. doi:10.1017/s1047951117001950
35. Blain H, Sinaii N, Zeltser D, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Keil M et al. Aortic pulse wave velocity in children with Cushing syndrome: a window into a marker of early cardiovascular disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2(2):e00054. doi:10.1002/edm2.54
36. Tran A, Burkhardt B, Tandon A, Blumenschein S, van Engelen A, Cecelja M et al. Pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia patients have locally increased aortic pulse wave velocity and wall thickness at the aortic root. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(10):1903–1911. doi:10.1007/s10554-019-01626-5
37. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1480–1488. doi:10.1093/ajh/hpv048
38. Reusz GS, Cseprenkai O, Temmar M, Kis É, Cherif AB, Thaleb A et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010;56(2):217–224. doi:10.1161/hypertensionaha.110.152686
39. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013;62(3):550–556. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01297
40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
41. Luijck IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med.* 2019;381(16):1547–1556. doi:10.1056/nejmoa1816454

#### Информация об авторах

Галимова Лилия Фаридовна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», ORCID: 0000-0001-5576-5279, e-mail: [lilu1@inbox.ru](mailto:lilu1@inbox.ru);

Садыкова Динара Ильгизаровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6662-3548, e-mail: [sadykovadi@mail.ru](mailto:sadykovadi@mail.ru);

Сластникова Евгения Сергеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1732-7443, e-mail: [e.slastnikova@mail.ru](mailto:e.slastnikova@mail.ru);

Марапов Дамир Ильдарович — кандидат медицинских наук, преподаватель учебно-методического центра «Бережливые технологии в здравоохранении», ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2583-0599, e-mail: [damirov@list.ru](mailto:damirov@list.ru).

#### Author information

Liliya F. Galimova, MD, PhD, Republican Children's Hospital, ORCID: 0000-0001-5576-5279, e-mail: [lilu1@inbox.ru](mailto:lilu1@inbox.ru);

Dinara I. Sadykova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-6662-3548, e-mail: [sadykovadi@mail.ru](mailto:sadykovadi@mail.ru);

Eugenia S. Slastnikova, MD, PhD Student, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-1732-7443, e-mail: [e.slastnikova@mail.ru](mailto:e.slastnikova@mail.ru);

Damir I. Marapov, MD, PhD, Assistant, Educational and Methodical Center "Economic Technologies in Healthcare", Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0003-2583-0599, e-mail: [damirov@list.ru](mailto:damirov@list.ru).

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.127

## Гипертензивная реакция на нагрузку: распространенность и влияние на результаты стресс-эхокардиографии

Е. А. Карев<sup>1</sup>, С. Л. Вербилло<sup>1</sup>,  
Э. Г. Малев<sup>1</sup>, М. Н. Прокудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью  
«Международный центр сердца», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Карев Егор Андреевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: karev\_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
07.06.20 и принята к печати 26.06.20.

### Резюме

**Актуальность.** Гипертензивная реакция артериального давления (АД) на нагрузку (ГРН) имеет существенное прогностическое значение, являясь предиктором развития у пациента гипертонической болезни и церебральных сосудистых событий. Литературные данные о влиянии ГРН на результаты стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) противоречивы. **Цель исследования** — оценить частоту возникновения ГРН при проведении стресс-ЭхоКГ на тредмиле у пациентов с известной ишемической болезнью сердца или подозрением на нее и влияние ГРН на результаты исследования. **Материалы и методы.** Были проанализированы результаты 3434 стресс-ЭхоКГ тестов, выполненных в амбулаторном порядке в течение периода 1 месяца (21.01–21.02) каждого года за период с 2007 до 2020 годы. Были изучены частота возникновения ГРН в ходе стресс-ЭхоКГ исследования и взаимосвязь гипертензивной реакции с положительным результатом исследования. **Результаты.** Распространенность ГРН у пациентов, которым была выполнена стресс-ЭхоКГ в разные годы, составила от 8,6% до 41,5% (в среднем за 14 лет — 23,2%), при этом в период с 2015 по 2020 годы доля тестов с ГРН снизилась. Среди пациентов с ГРН положительный тест встречался чаще, чем среди пациентов с адекватной реакцией АД: 40,6% против 31,0% ( $t = 12,2$ ,  $p = 0,0005$ ). **Выводы.** Наличие взаимосвязи между реакцией АД на нагрузку и результатами стресс-ЭхоКГ говорит о влиянии ГРН на результаты исследования и необходимости тщательного подбора антигипертензивной терапии перед исследованием.

**Ключевые слова:** стресс-эхокардиография, артериальная гипертензия, гипертензивная реакция на нагрузку

Для цитирования: Карев Е. А., Вербилло С. Л., Малев Э. Г., Прокудина М. Н. Гипертензивная реакция на нагрузку: распространенность и влияние на результаты стресс-эхокардиографии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):648–655. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-648-655

## Hypertensive response to exercise: prevalence and impact on stress echocardiography results

E. A. Karev<sup>1</sup>, S. L. Verbilo<sup>1</sup>,  
E. G. Malev<sup>1</sup>, M. N. Prokudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Center,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> International Heart Center, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Egor A. Karev,  
Almazov National Medical  
Research Center,  
2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.  
E-mail: karev\_ea@almazovcentre.ru

Received 7 June 2020;  
accepted 26 June 2020.

### Abstract

**Background.** Hypertensive response of blood pressure (BP) to exercise has substantial prognostic impact. Hypertensive response to exercise is shown to be a predictor for development of hypertension and stroke. The data concerning hypertensive response to exercise influence on stress echocardiography results are controversial. **Objective.** The aim of the study was to assess the frequency of hypertensive response of BP to exercise and its impact on the result of the stress echocardiography on treadmill in patients with known or suspected ischemic heart disease. **Design and methods.** We analyzed 3434 tests performed in out-patient department during 1 month period (21.01–21.02) of every year since 2007 to 2020. We studied the occurrence of hypertensive response to exercise during exercise stress echocardiography on treadmill and its relation to positive results of the test. **Results.** The prevalence of hypertensive response to exercise varied from 8,6% to 41,5% (average in 14-year period — 23,24%), however, the proportion of tests with hypertensive response to exercise significantly declined in the period from 2015 to 2020 years. Patients with hypertensive response to exercise showed significantly more frequent positive tests in comparison to patients with normotensive BP response: 40,6% vs 31,0% ( $r = 12,2$ ,  $p = 0,0005$ ), though yearly analysis showed no correlation between the number of tests with hypertensive response to exercise and number of positive tests ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,47$ ). **Conclusions.** Significant correlation between BP response and stress echocardiography results means that hypertensive response to exercise has an impact on the test results, therefore antihypertensive treatment optimization is essential before test.

**Key words:** stress-echocardiography, hypertension, hypertensive response to exercise

*For citation: Karev EA, Verbilo SL, Malev EG, Prokudina MN. Hypertensive response to exercise: prevalence and impact on stress echocardiography results. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):648–655. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-648-655*

### Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) чрезвычайно распространена в мире — во взрослой популяции 30–45% населения имеют критерии заболевания [1]. По данным крупного регистра, при принятии критериев диагностики ГБ, указанных в рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) от 2017 года, бремя болезни в популяции Российской Федерации составит

72,1% [2]. Тщательное обследование пациентов с ГБ может иметь значение с социально-экономической точки зрения. Обследование пациента с АГ начинается с проведения серии измерений артериального давления (АД) в домашних условиях, в условиях амбулаторного приема, при необходимости также проводится суточное мониторирование АД. Обязательными для постановки диагноза также являются исследование глазного дна, оценка микроальбуминурии и эхокардиография (ЭхоКГ) [3].

Хорошо известно, что у пациентов с ГБ протокол рутинного обследования при постановке диагноза, как правило, не включает проведение нагрузочных тестов. Более того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ прямо говорится о том, что стресс-тесты не могут быть рекомендованы для диагностики ГБ ввиду ряда ограничивающих факторов [4]. В то же время данные некоторых авторов говорят в пользу прогностической значимости гипертензивной реакции АД на нагрузку (ГРН). Так, в статье L. Holmqvist и соавторов (2012) говорится о том, что ГРН может быть предиктором развития ГБ вне зависимости от показателей АД в покое [5].

Наиболее распространенным критерием ГРН в научных публикациях является показатель, полученный во Фремингемском исследовании, имеющем наибольшую выборку среди всех работ, посвященных данной тематике. Объем выборки составил 1978 пациентов, критерии ГРН при тесте на тредмиле по протоколу Bruce обозначены как подъем систолического АД у мужчин  $\geq 210$  мм рт. ст., у женщин  $\geq 190$  мм рт. ст. [6]. В то же время у некоторых пациентов при небольшой толерантности к физической нагрузке регистрируется чрезмерно быстрый прирост АД, в связи с чем S. A. Weiss и соавторы (2010) предложили считать подъем АД  $\geq 180/90$  мм рт. ст. на второй ступени нагрузки на тредмиле по протоколу Bruce патологическим ответом [7]. Замечено, что у одного и того же пациента показатели АД при проведении велоэргометрии могут оказаться больше, чем при тредмил-тесте [8, 9]. Поэтому для велоэргометрических тестов были введены отличные критерии ГРН, а именно — подъем систолического АД на нагрузке у мужчин  $\geq 220$  мм рт. ст., у женщин  $\geq 200$  мм рт. ст. [10]. С учетом того, что у части пациентов отмечается высокое давление непосредственно в начале нагрузки, T. G. Allison и соавторы (1999) определяют ГРН как подъем систолического АД по отношению к исходному у мужчин  $\geq 60$  мм рт. ст., у женщин  $\geq 50$  мм рт. ст. [11]. При проведении фармакологического стресс-теста с добутамином пороговым значением для ГРН принято считать систолическое АД  $\geq 182$  мм рт. ст., диастолическое АД  $\geq 96$  мм рт. ст. [12].

Большинство авторов сходятся во мнении, что изолированная ГРН является предиктором развития ГБ у пациентов, ранее ее не имевших [13–17].

R. Mizuno и соавторы (2016) продемонстрировали, что у пациентов с ГРН выявляется большая масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) в сравнении с субъектами с нормотензивной реакцией [18].

Немаловажная роль отводится возникающей эндотелиальной дисфункции, принимающей непо-

средственное участие в механизме развития ГРН и являющейся самостоятельным неблагоприятным прогностическим маркером [19].

Помимо связи с естественным развитием и течением ГБ, ГРН также ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [20]. В частности, у пациентов с ГРН чаще выявляются ультразвуковые признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий [21] и чаще возникают острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу [22]. Более того, O. Prada-Delgado и соавторы (2015) показали, что у пациентов с ГРН и отсутствием поражения коронарных артерий стресс-индуцированная дисфункция ЛЖ является предиктором кардиоваскулярных событий [23].

**Цель исследования** — изучить частоту возникновения ГРН при проведении стресс-ЭхоКГ на тредмиле у пациентов с известной или предполагаемой ишемической болезнью сердца (ИБС) и оценить взаимосвязь ГРН с результатами исследования.

#### Материалы и методы

Был проведен анализ частоты возникновения ГРН у пациентов, направленных на стресс-ЭхоКГ в амбулаторном порядке в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в течение периода 1 месяца каждого года с 2007 до 2020 года. В качестве стандартного анализируемого интервала мы выбрали периоды с 21 января по 21 февраля каждого года, так как данный интервал является стабильным по количеству рабочих дней и не содержит государственных праздников. Стресс-ЭхоКГ была выполнена на тредмиле T-2100 (GE Healthcare, США), запись ультразвуковых изображений осуществлялась на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7 (GE Healthcare, США). У подавляющего большинства пациентов стресс-тест проводился на тредмиле по стандартному протоколу Bruce, при этом измерение систолического и диастолического АД производилось ручным тонометром, как правило, на левой руке в покое, на каждой ступени нагрузки и в восстановительном периоде. Все исследования были разделены на тесты с нормотензивной и с ГРН в соответствии с вышеуказанными критериями Framingham и Weiss для стресс-ЭхоКГ на тредмиле [6, 7].

#### Статистическая обработка данных

Часть данных представлена как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, часть — как абсолютные числа и доли пациентов с различными результатами теста и различными типами реакции АД на нагрузку. Для оценки различий между группами по частоте изучаемого признака использованы таблицы сопря-

женности с критерием  $\chi^2$ . Линейная взаимосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

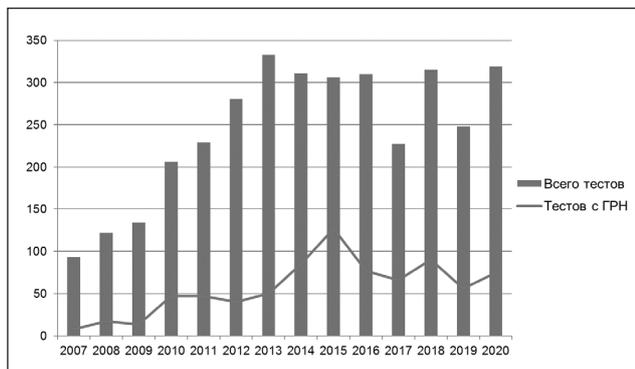
**Результаты**

Общее количество проанализированных тестов составило 3434.

В период с 2007 по 2012 годы количество выполняемых в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России тестов амбулаторным пациентам увеличивалось. Начиная с 2012 года, на графике регистрируется плато со средним количеством  $294,4 \pm 35,4$  выполняемых за месяц тестов. Пропорционально увеличивалось количество тестов с ГРН (рис. 1), их доля достигла своего пика в 2015 году (41,5%). В период же с 2015 по 2020 годы доля тестов с ГРН значительно снизилась: 2016 — 24,8% ( $\chi^2 = 9,73, p = 0,0018$ ); 2017 — 29,1% ( $\chi^2 = 4,15, p = 0,0417$ ); 2018 — 28,6% ( $\chi^2 = 5,51, p = 0,018$ ); 2019 — 22,6% ( $\chi^2 = 11,39, p = 0,0007$ ); 2020 — 23,5% ( $\chi^2 = 11,84, p = 0,0006$ ). Также наблюдалась взаимосвязь между общим количеством тестов и количеством тестов с ГРН по годам ( $r = 0,8, p = 0,001$ ).

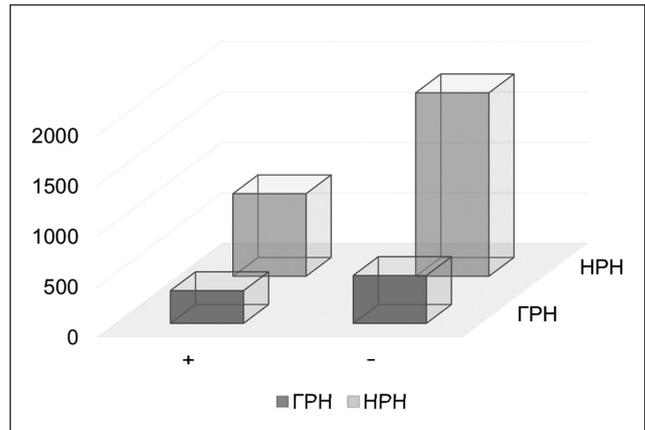
Из 3434 стресс-ЭхоКГ за 14 лет положительными оказались 1166, что составило 33,95%. При этом среди пациентов с ГРН положительный тест встречался значительно чаще, чем среди пациентов с адекватной реакцией: 40,6% против 31,03%, ( $\chi^2 = 12,2, p = 0,0005$ ) (рис. 2). Во все без исключения годы процент положительных тестов у пациентов, имевших ГРН, был выше, чем процент положительных тестов у пациентов без ГРН, однако данные отличия

**Рисунок 1. Динамика общего количества тестов, выполняемых амбулаторным пациентам за 1 месяц в кабинете стресс-эхокардиографии, и количества тестов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку за период 2007–2020 годов**



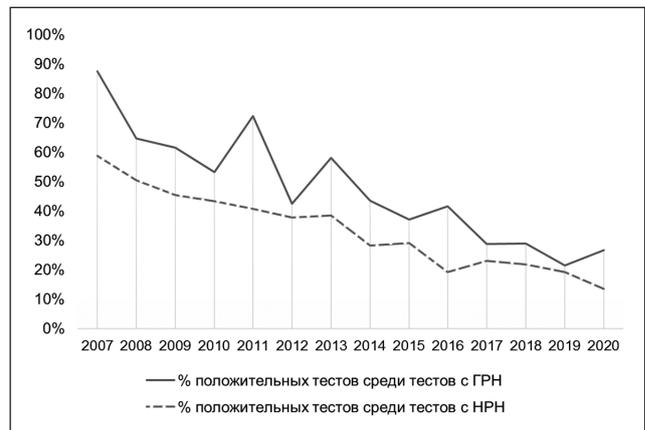
**Примечание:** ГРН — гипертензивная реакция артериального давления на нагрузку.

**Рисунок 2. Количество положительных тестов при гипертензивной и нормальной реакции артериального давления на нагрузку суммарно за период 2007–2020 годов**



**Примечание:** «+» и «-» — положительный и отрицательный результат стресс-эхокардиографии; ГРН и НРН - гипертензивная и нормальная реакция артериального давления на нагрузку.

**Рисунок 3. Доли положительных тестов при гипертензивной и нормальной реакции артериального давления на нагрузку за 1 месяц за период 2007–2020 годов**



**Примечание:** ГРН — гипертензивная реакция артериального давления на нагрузку; НРН — нормальная реакция артериального давления на нагрузку.

оказались значимыми ( $p < 0,05$ ) только в некоторые годы (табл., рис. 3).

**Обсуждение**

При стресс-ЭхоКГ ГРН наблюдалась у большого количества наших пациентов — в среднем у каждого четвертого. Это можно объяснить отбором пациентов на данное исследование — наличием известной ИБС или предполагаемой ИБС в сочетании с ГБ.

Механизм возникновения ГРН как патологического феномена сложен и многогранен. R. H. Fagard и соавторы (1996) говорят об отсутствии адекватной редукации общего периферического сосудистого сопротивления в ответ на нагрузку у этих

**КОЛИЧЕСТВО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ С ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И НОРМАЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА НАГРУЗКУ СУММАРНО ЗА ВСЕ ГОДЫ**

Год	Количество тестов	Количество и доля (%) тестов с гипертензивной реакцией артериального давления на нагрузку	Количество и доля (%) положительных тестов	$\chi^2*$	р-значение
2007	93	8 (8,6%)	57 (31,29%)	2,53	0,1114
2008	122	17 (13,93%)	64 (52,46%)	1,19	0,2758
2009	134	13 (9,7%)	68 (64,18%)	1,22	0,2696
2010	206	47 (22,82%)	94 (45,63%)	1,4	0,2362
2011	229	47 (20,52%)	108 (47,16%)	15,05	0,0001
2012	281	40 (14,23%)	108 (38,43%)	0,33	0,5681
2013	333	50 (15,02%)	138 (41,44%)	6,65	0,0099
2014	311	85 (27,33%)	101 (32,48%)	6,52	0,0107
2015	306	127 (41,5%)	99 (32,35%)	2,15	0,1426
2016	310	77 (24,84%)	96 (30,97%)	15,34	0,0001
2017	227	66 (29,07%)	56 (24,67%)	0,85	0,3568
2018	315	90 (28,57%)	75 (23,81%)	1,79	0,1807
2019	248	56 (22,58%)	49 (19,76%)	0,13	0,7212
2020	319	75 (23,51%)	53 (16,61%)	7,15	0,0075
<b>За все годы</b>	<b>3434</b>	<b>798 (23,24%)</b>	<b>1166 (33,95%)</b>	<b>25,27</b>	<b>&lt; 0,00001</b>

**Примечание:** \* — при сравнении количества положительных тестов у пациентов с гипертензивной и нормальной реакцией артериального давления на нагрузку.

пациентов [24]. G. Thanassoulis и соавторы (2012) утверждают, что ГРН обладает более сложным механизмом, включающим два основных компонента, — это повышенная жесткость сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция, причем первый механизм превалирует у пожилых людей, а второй, напротив, у молодых людей [25]. Из биохимических механизмов возникновения ГРН в литературе имеются данные о повышении уровня ангиотензина II в крови на пике нагрузки [26], а также об уменьшении выработки NO в эндотелии сосудов, что приводит к снижению вазодилаторного резерва во время физической нагрузки [27]. S. Y. Jae и соавторы (2006) высказали предположение, что ГРН может быть ассоциирована с повышенным уровнем маркеров воспаления, а именно — с уровнем лейкоцитоза [28].

Среди наиболее распространенных в литературе объяснений систолической дисфункции ЛЖ в ответ на ГРН предлагается механизм, согласно которому глобальная субэндокардиальная ишемия возникает из-за несоответствия между потреблением миокардом кислорода и его доставкой при повышении двойного произведения (систолическое АД  $\times$  частота сердечных сокращений). Кроме того, известно, что развитие гипертрофии ЛЖ приводит к снижению вазодилаторного резерва коронарных артерий, которое, в свою очередь, получает отражение в виде патологического повышения сосудистого сопротивления на уровне микроциркуляторного русла

миокарда и, как следствие, вызывает глобальную субэндокардиальную ишемию при ГРН.

Несмотря на то, что вопрос клинической трактовки ГРН не до конца ясен, по данным литературы нами было найдено немало работ, посвященных клиническим последствиям данного феномена. И, напротив, были обнаружены лишь две публикации одной группы авторов, свидетельствующих об отсутствии прогностической значимости ГРН [29, 30].

Негативное влияние повышенной пост-нагрузки на систолическую функцию ЛЖ продемонстрировано в эксперименте [31] и в клиническом исследовании [32], причем степень ГРН (прирост как систолического, так и диастолического АД) может иметь обратную корреляцию со специфичностью стресс-ЭхоКГ.

В исследовании P. Mottram и соавторов (2004) у 41 пациента с ГРН в сравнении с 17 пациентами с адекватной реакцией АД на нагрузку наблюдались меньшие значения показателей продольной деформации и скорости деформации в режиме тканевой доплерографии и циклической вариабельности интегрированного обратного рассеяния (integrated backscatter) при стресс-ЭхоКГ, причем ГРН была ассоциирована со скрытой систолической дисфункцией вне зависимости от наличия АГ в покое, гипертрофии ЛЖ и значимой диастолической дисфункции [33]. J. H. Shin и соавторы (2003) свидетельствуют о том, что подобные нарушения сократимости миокарда в ответ на ГРН чаще наблюдаются у женщин [34].

Противоположной точки зрения придерживаются Т. L. Jurgens и соавторы (2012). Так, в исследовании среди 508 пациентов, которым были выполнены стресс-ЭхоКГ и коронарография, не было выявлено значимой разницы в частоте ложноположительных результатов стресс-теста между группами пациентов с ГРН и адекватной реакцией на нагрузку [35]. S. Abram и соавторы (2017) сделали вывод о том, что частота выявления стенозов коронарных артерий  $\geq 50\%$  не отличается у пациентов с ГРН и адекватной реакцией на нагрузку при тесте с добутамином, а частота выявления значимых стенозов коронарных артерий ( $\geq 70\%$ ) выше у пациентов с ГРН [36].

Таким образом, влияние ГРН на показатели систолической функции ЛЖ является очевидным и научно обоснованным, однако вопрос подхода к ведению пациентов с изолированной ГРН в текущих клинических рекомендациях не рассматривается. На данный момент можно говорить о том, что пациенты с ГРН и признаками некорригированной АГ в покое, несомненно, требуют коррекции антигипертензивной терапии согласно рекомендациям ESC по лечению АГ. В то же время нужно учитывать, что, несмотря на отсутствие прямых указаний на необходимость терапии изолированной ГРН, ряд исследований продемонстрировали негативный прогностический эффект данного феномена.

Согласно нашим данным, число тестов с ГРН росло пропорционально общему количеству выполняемых тестов и достигло своего пика в 2015 году (41,5% среди всех выполненных тестов), а в период с 2015 по 2020 годы доля тестов с ГРН снизилась. Вероятно, это может объясняться более эффективным медикаментозным лечением пациентов с ГБ и ИБС.

В нашем исследовании частота положительных результатов теста у пациентов с ГРН оказалась существенно выше, чем у пациентов с адекватной реакцией на нагрузку при оценке за весь анализируемый период и в отдельные годы.

Исходя из этого, можно предположить, что пациенты с ГРН чаще имеют обструктивное поражение коронарного русла или же преходящие нарушения регионарной сократимости, обусловленные самой ГРН даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Обе эти гипотезы находят поддержку в литературе. Действительно, многие авторы свидетельствуют о том, что пациенты с ГРН имеют менее благоприятный профиль сердечно-сосудистых рисков и более выраженное поражение органов-мишеней. Также существуют опубликованные исследования, говорящие о возможности возникновения нарушений сокра-

тимости у пациентов с ГРН даже при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий [30]. Таким образом, ГРН, согласно полученным данным, имеет непосредственное влияние на результат стресс-ЭхоКГ.

В рекомендациях Американского общества эхокардиографии (ASE) по проведению стресс-ЭхоКГ в разделе, посвященном ГРН, авторы утверждают, что пациентов с ГРН и положительным результатом стресс-ЭхоКГ стоит вести так же, как и всех остальных пациентов с положительным результатом теста [37]. С одной стороны, авторы, ссылаясь на ранее упомянутое нами исследование J. На и соавторов (2002), признают гипотезу о недостаточной специфичности стресс-индуцированных нарушений сократимости ЛЖ у пациентов с ГРН в отношении коронарных стенозов [32]. С другой стороны, в работе A. M. From и соавторов (2010) пациенты с ГРН, напротив, не имеют более высокой вероятности положительного результата теста, а у тех пациентов, у которых зарегистрирован положительный результат стресс-ЭхоКГ, в большинстве случаев выявлены стенозы коронарных артерий при коронарографии [38]. К недостаткам данного исследования относится то, что оно было ограничено одним центром, и только у 20% пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ была выполнена коронарография.

Таким образом, полученные нами на большом многолетнем материале данные свидетельствуют о значимом влиянии реакции АД в ходе стресс-ЭхоКГ на ее результаты, что согласуется с результатами других исследований и может оказать влияние на долгосрочный прогноз у этой категории пациентов.

### Выводы

1. Распространенность ГРН при проведении стресс-ЭхоКГ в разные годы колебалась от 8,6% до 41,5% (в среднем 23,2% от всех тестов), при этом уменьшение доли тестов с ГРН за период 2015–2020 годов свидетельствует о более эффективном медикаментозном лечении пациентов с предполагаемой или доказанной ИБС.

2. Влияние гипертензивной реакции АД на результаты стресс-ЭхоКГ в диагностике ИБС свидетельствует о необходимости тщательного подбора антигипертензивной терапии перед пробой.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med A.* 2013;310(9):959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182.
2. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5–11. [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya.* 2019;59(6):5–11. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol.* 2020;25(3):3786. In Russian].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33). doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012;26(12):691–695. doi:10.1038/jhh.2011.99
6. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1992;116(3):203–210. doi:10.7326/0003-4819-116-3-203
7. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulations.* 2010;121(19):2109–2116. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895292
8. Balogun MO, Sulyman BO, Akinwusi PO. A comparison of the cardiovascular responses to treadmill and bicycle ergometer exercise in healthy male Nigerians. *Afr J Med Med Sci.* 1997;26(1–2):27–30.
9. Yadav A, Bagi J. A study to evaluate cardiovascular responses by using treadmill and ergometer bicycle exercise in young adults. *Indian J Health Sciences Biomedical Res (KLEU).* 2018;11:81–85. doi:10.4103/kleuhsj.kleuhsj\_89\_17
10. Tanaka H, Bassett DR, Michael J. Turner exaggerated blood pressure response to maximal exercise in endurance-trained individuals. *Am J Hypertens.* 1996;9(11):1099–1103. doi:10.1016/0895-7061(96)00238-5
11. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD, Daida H, Squires RW, Gau GT. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1999;83(3):371–375. doi:10.1016/s0002-9149(98)00871-6
12. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, Pellikka PA, Nkomo VT, Oh JK et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;17(5):557–556. doi:10.1093/ehjci/jev165
13. Tsumura K, Hayashi T, Hamada C, Endo G, Fujii S, Okada K. Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey. *J Hypertens.* 2002;20(8):1507–1512. doi:10.1097/00004872-200208000-00012
14. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens.* 1994;7(3):234–241. doi:10.1093/ajh/7.3.234
15. Filipovský J, Ducimetière P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension.* 1992;20(3):333–339. doi:10.1161/01.hyp.20.3.333
16. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise blood pressure response in subjects with high-normal blood pressure: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1626–1631. doi:10.1016/s0735-1097(00)00903-7
17. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovullo WR. Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1990;66(7):731–736. doi:10.1016/0002-9149(90)91139-w
18. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Yamazaki M. Clinical importance of detecting exaggerated blood pressure response to exercise on antihypertensive therapy. *Heart.* 2016;102(11):849–854. doi:10.1136/heartjnl-2015-308805
19. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens.* 2004;17(4):314–320. doi:10.1016/S0895-7061(03)01003-3
20. Tzemos N, Lim PO, Mackenzie IS, MacDonald TM. Exaggerated exercise blood pressure response and future cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(11):837–844. doi:10.1111/jch.12629.
21. Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, Kang M, Lee MK, Choi YH et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with carotid atherosclerosis in apparently healthy men. *J Hypertens.* 2006;24(5):881–887. doi:10.1097/01.hjh.0000222758.54111.e2
22. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke.* 2001;32(9):2036–2041. doi:10.1161/hs0901.095395
23. Prada-Delgado O. Prognostic value of exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in hypertensive patients without coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(2):107–114. doi:10.1016/j.rec.2014.03.023
24. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension.* 1996;28(1):31–36. doi:10.1161/01.hyp.28.1.31
25. Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D et al. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;125(23):2836–2843. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063933
26. Shim CY, Ha JW, Park S, Choi EY, Choi D, Rim SJ et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):287–292. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.052
27. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? *QJM: International J Med.* 2002;95(7):423–429. doi:10.1093/qjmed/95.7.423
28. Jae SY, Fernhall B, Lee M, Heffernan KS, Lee MK, Choi YH et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(3):145–149. doi:10.1097/00008483-200605000-00005
29. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in hypertensive men. *Hypertension.* 1991;17(4):574–578. doi:10.1161/01.hyp.17.4.574

30. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension*. 1996;28(1):31–36. doi:10.1161/01.hyp.28.1.31

31. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):914–921. doi:10.1093/ejehocard/jep095

32. Ha J, Juracan E, Mahoney D, Oh JK, Shub C, Seward JB et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):323–327. doi:10.1016/s0735-1097(01)01743-0

33. Mottram PM, Haluska B, Yuda S, Leano R, Marwick TH. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):848–853. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.057

34. Shin JH, Shiota T, Kim YJ, Kwan J, Qin JX, Eto Y et al. False-positive exercise echocardiograms: impact of sex and blood pressure response. *Am Heart J*. 2003;146(5):914–919. doi:10.1016/S0002-8703(03)00410-1

35. Jurrens TL, From AM, Kane GC, Mulvagh SL, Pellikka PA, McCully RB. An exaggerated blood pressure response to treadmill exercise does not increase the likelihood that exercise echocardiograms are abnormal in men or women. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(10):1113–1119. doi:10.1016/j.echo.2012.07.001

36. Abram S, Arruda-Olson A, Scott C, Pellikka P, Nkomo V, Oh J et al. Frequency, predictors, and implications of abnormal blood pressure responses during dobutamine stress echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10: e005444. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005444

37. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1–41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001

38. From AM, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (< 50% stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):207–14.126. doi:10.1016/j.echo.2009.11.023

#### Информация об авторах

Карев Егор Андреевич — врач функциональной диагностики, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2176–4611, e-mail: karev\_ea@almazovcentre.ru;

Вербило Сергей Леонидович — врач функциональной диагностики, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6035–9344, e-mail: verbilo\_sl@almazovcentre.ru;

Малев Эдуард Геннадиевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6168–8895, e-mail: malev@almazovcentre.ru;

Прокудина Мария Николаевна — доктор медицинских наук, врач-кардиолог, Президент ООО «Международный центр сердца», ORCID: 0000–0003–4360–7622, e-mail: info@corspb.ru.

#### Author information

Egor A. Karev, MD, Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–2176–4611, e-mail: karev\_ea@almazovcentre.ru;

Sergey L. Verbilo, MD, Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–6035–9344, e-mail: verbilo\_sl@almazovcentre.ru;

Eduard G. Malev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory for Connective Tissue Dysplasia, Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–6168–8895, e-mail: malev@almazovcentre.ru;

Maria N. Prokudina, MD, PhD, DSc, Cardiologist, President, International Heart Center, ORCID: 0000–0003–4360–7622, e-mail: info@corspb.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331:577.164.17

## Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией

Л. А. Александрова, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Александрова  
Людмила Александровна,  
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова» Минздрава России,  
ул. Л. Толстого, д. 6–8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: Laa2004@mail.ru.

Статья поступила в редакцию  
09.04.20 и принята к печати 07.07.20.

### Резюме

**Актуальность.** Артериальная гипертензия (АГ) нередко сопровождается дефицитом фолиевой кислоты (ФК) и гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Глутатион восстановленный (ГлВ) и зависимые от него ферменты определяют состояние клеточной антиоксидантной и окислительно-восстановительной систем при сердечно-сосудистой патологии. **Цель работы** — оценить взаимосвязь статуса ФК и наличия ГГЦ с ферментами метаболизма глутатиона и окислительно-восстановительным состоянием глутатиона эритроцитов при АГ. **Материалы и методы.** В образцах крови от 43 больных АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, определяли концентрацию ФК, общего гомоцистеина (оГци) в плазме, а также содержание ГлВ, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах. **Результаты.** В основной группе активность ГР положительно коррелировала с концентрацией ФК ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлено статистически значимое снижение активности ГР (в Ед/г Hb) в подгруппе с пониженным уровнем ФК [0,8 (0,5–1,1)] по сравнению с подгруппой без дефицита ФК [1,2 (0,9–2,0)]. Уровень ГлВ (в мкМ/г Hb) был также ниже ( $p < 0,018$ ) в подгруппе с недостаточностью ФК [1,3 (0,9–2,1)] по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем ФК [1,8 (1,5–4,6)]. Установлено статистически значимое снижение уровня ГлВ и активности ГР в подгруппе с ГГЦ по сравнению с соответствующими параметрами в подгруппе без ГГЦ. Однако даже в отсутствие ГГЦ у больных с дефицитом ФК обнаружено статистически значимое понижение активности ГР по сравнению с больными без дефицита ФК. При этом ГР положительно коррелировала с ФК ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). **Заключение.** Дефицит ФК может усиливать недостаточность активности ГР независимо от уровня оГци. Показатель активности ГР в эритроцитах может рассматриваться как возможный маркер функционального дефицита ФК в отсутствие ГГЦ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, глутатион, глутатионредуктаза, эритроциты

Для цитирования: Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664

## The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients

L. A. Aleksandrova, T. F. Subbotina, A. A. Zhloba  
Pavlov University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Lyudmila A. Aleksandrova,  
Pavlov University,  
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
E-mail: Laa2004@mail.ru.

Received 9 April 2020;  
accepted 7 June 2020.

### Abstract

Hypertension (HTN) is often accompanied by folic acid (FA) deficiency and hyperhomocysteinemia (HHcy). Reduced glutathione (GSH) and dependent enzymes determine the state of cellular antioxidant and redox systems in cardiovascular pathology. **The aim** of our work is to assess the relationship between the status of FA and the presence of HHcy with enzymes of glutathione metabolism and the redox state of erythrocyte glutathione in HTN. **Design and methods.** In blood plasma samples from 43 HTN patients admitted to the clinic of Pavlov University, the concentration of FA and total homocysteine (oHcy) was determined. We also evaluated the level of GSH, the activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase (GR) in erythrocytes. **Results.** In the whole group, GR activity positively correlated with the concentration of FA ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). A significant decrease in GR activity (U/g Hb) was found in the subgroup with the low level of FA [0,8 (0,5–1,1)] compared with the subgroup without a FA deficiency [1,2 (0,9–2,0)]. The GSH level ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) was also lower ( $p < 0,018$ ) in the subgroup with FA deficiency [1,3 (0,9–2,1)] compared with the subgroup with normal FA levels [1,8 (1,5–4,6)]. A significant decrease in the level of GSH and GR activity in the subgroup with HHcy was found compared with the corresponding parameters in the subgroup without HHcy. However, even in the absence of HHcy patients with FA deficiency demonstrated a significant decrease in GR activity compared to patients without FA deficiency. In this case, GR positively correlated with FA ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). **Conclusions.** The deficiency of FA can increase the deficiency of GR activity, regardless of the level of oHcy. The indicator of GR activity in erythrocytes can be considered as a possible marker of functional deficiency of FA in the absence of HHcy.

**Key words:** hypertension, folic acid, hyperhomocysteinemia, glutathione, glutathione reductase, red blood cells

*For citation: Aleksandrova LA, Subbotina TF, Zhloba AA. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664*

### Введение

Многочисленными исследованиями показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе артериальная гипертензия (АГ), сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты (ФК), которая обладает огромным потенциалом для предотвращения их развития [1–3]. Наиболее активное производное ФК 5-метилтетрагидрофолат (5-МТТФ),

являющееся продуктом ферментативной реакции, катализируемой метилентетрагидрофолатредуктазой (МТТФР), участвует в переносе одноуглеродных групп и играет ключевую роль в реметилировании гомоцистеина в метионин, обеспечивая тем самым метильными группами многочисленные биохимические реакции [4]. Практически все ферменты реакций метилирования зависят от косубстрата —

S-аденозил-метионина. Перенос метильной группы от S-аденозил-метионина на остаток дезоксицитозина в составе ДНК включен в процессы регуляции экспрессии, транскрипции и репарации генов, а в целом в механизм эпигенетического формирования фенотипа [3, 5, 6].

Вследствие дефицита 5-МТГФ возникает гипергомоцистеинемия (ГГЦ), а, как известно, уровень общего гомоцистеина (оГци) в плазме крови является независимым фактором риска ССЗ, в том числе АГ [6–8]. Большое количество современных исследований посвящено проблеме оптимального потребления ФК, связанного с уменьшением риска хронических заболеваний, не исключая АГ [9–12]. Нормы потребления ФК оцениваются в соотношении с параметром оГци, который рассматривается как важный показатель функционального дефицита ФК [2, 8, 13]. В свою очередь, для снижения уровня оГци при ГГЦ используют большие дозы ФК для уменьшения риска осложнений при ССЗ и в период беременности.

Считается, что благотворное влияние ФК на сосудистые функции напрямую связано с механизмом снижения уровня оГци [10]. Однако недавние исследования продемонстрировали положительные эффекты ФК, не связанные с уменьшением оГци [14], что указывает на наличие альтернативных механизмов. Например, фолаты могут взаимодействовать с эндотелиальным ферментом NO-синтазой и оказывать влияние на биодоступность NO и, следовательно, снижать образование агрессивного прооксиданта пероксинитрита [15, 16].

О роли глутатиона в развитии АГ свидетельствуют многочисленные публикации [17–19]. Глутатион в восстановленной форме (ГлВ) является важнейшим внутриклеточным регуляторным пептидом, основным антиоксидантом и фактором гомеостаза окислительно-восстановительного потенциала клетки. ГлВ-зависимые ферменты участвуют в предупреждении и ограничении окислительного стресса (ОС) [20, 21]. Гомеостаз глутатиона в клетке поддерживается согласованным действием глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). При этом ГПО использует ГлВ в качестве косубстрата для восстановления избытка гидроперекисей липидов. Основная регуляторная функция ГР состоит в переводе окисленного глутатиона в его восстановленную форму для поддержания окислительно-восстановительного потенциала клетки и использования в ферментативных реакциях.

Для диагностики ФК-дефицита Всемирной организацией здравоохранения определены такие биомаркеры, как концентрация фолата в эритроцитах и плазме, а также уровень гомоцистеина в сыворот-

ке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического мониторинга при назначении ФК пациентам. Избыточное потребление ФК и рост ее концентрации в крови повышает риски эпигенетических эффектов этого витамина. Изучение причин дефицита фолата, разработка биомаркеров фолатного статуса важны для терапевтического мониторинга при использовании ФК для профилактики ССЗ. В связи с известной патогенетической ролью Гци, дефицита ФК и ОС была поставлена цель оценить взаимосвязь статуса ФК и наличия ГГЦ с ферментами метаболизма глутатиона и окислительно-восстановительным состоянием глутатиона эритроцитов при АГ.

### Материалы и методы

В работе использовались образцы крови от 43 больных с АГ (табл. 1), находившиеся на стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Критериями включения в исследование были: наличие АГ с преимущественными поражениями сердца и/или почек и риском сердечно-сосудистых осложнений 1–4. В исследование не включали пациентов с мегалобластической анемией, сниженным уровнем витамина В12 и лабораторными признаками дефицита железа. Кроме того, исключались больные с наличием острых воспалительных процессов, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, а также с заболеваниями печени и беременностью. В период исследования и в предшествующие 3 месяца препараты ФК не назначались. Антигипертензивные препараты принимали все пациенты.

Генетический контроль МТГФР нами не проводился. Мы предполагаем, что наследственных форм ГГЦ среди пациентов нет, поскольку обычно при этих состояниях уровень оГци намного выше 30 мкМ при отсутствии поражения функции почек, а такие пациенты в исследовании не встретились.

Группу сравнения составили образцы крови от 32 близких по возрасту доноров без АГ, признаков воспалительного процесса и хронических заболеваний в анамнезе. Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных, а протокол исследования был одобрен этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Материалом исследования служила кровь, взятая из кубитальной вены, с гепарином в качестве антикоагулянта. Кровь центрифугировали 15 минут при 580 g. Эритроциты отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при  $-82^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. В 10% гемолизатах проводили определение активности

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Показатель	Больные АГ	Группа сравнения, референтный диапазон
Количество обследованных, чел	43	32
Мужчины/женщины, чел	11/32	12/20
Возраст, годы	61 (45–70)	55 (42–58)
САД, мм рт. ст.	130 (125–150)	100–130
ДАД, мм рт. ст.	80 (80–90)	< 80
Антигипертензивная терапия	да	нет
ОХС, мМ	4,9 (4,1–5,78)	3,5–5,5
Ожирение 1-й степени	11 %	нет
Ожирение 2-й степени	4,6 %	нет
Глюкоза, мМ	5,2 (4,7–6,0)	3,9–6,1
СД/НТГ	6/3	нет
Креатинин, мкМ, мужчины	0,104 (0,076–0,135)	0,053–0,106
Креатинин, мкМ, женщины	0,073 (0,058–0,109)	0,044–0,097
СКФ, мл/мин	89 (25–98)	> 90
Мочевина, мМ	6,35 (4,4–11,8)	2,9–7,5
Общий белок, г/л	69 (65–73)	65–85
АлАТ, ед/л	16 (11–20)	До 40
АсАТ, ед/л	18 (15–21)	До 42
Фибриноген, г/л	3,2 (2,7–4,3)	1,8–3,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,2 (3,6–4,7)	(4,1–5,1)
Гемоглобин, г/л	124,5 (113,2–134,8)	132–164
Цветной показатель	0,89 (0,81–0,94)	0,85–1,05
Витамин В12, пМ	285 (177–409)	133–679
оГци плазмы, мкМ	12,6 (8,0–19,0)	8,1 (6,5–10,9)
ФК плазмы, нМ	13,8 (10,6–18,3)	> 13,4

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота.

ферментов ГПО и ГР, а также концентрации ГлВ [22], которые рассчитывали на грамм гемоглобина. Концентрацию гемоглобина в 10% гемолизатах измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Окислительно-восстановительный потенциал эритроцитов оценивали по уровню ГлВ и активности ГР. Для определения концентрации оГци в плазме использовали метод жидкостной хроматографии, описанный нами ранее [9, 23].

Содержание глюкозы, креатинина, трансаминаз, витамина В12 определяли с помощью стандартных наборов фирмы Roche (США) для биохимического анализатора Cobas Integra. Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry (США). Концентрацию ФК в плазме крови определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., США), позволяющим оценить суммарный уровень фолатов, включая ФК экзогенного происхождения

и ее эндогенную активную форму 5-МТГФ. В изложении данных под термином ФК подразумевался суммарный уровень фолатов.

Используя референтные значения концентрации ФК в плазме крови, указанные производителем тест-системы, мы разделили основную группу пациентов с АГ на подгруппу 1 с нормальными показателями ( $\geq 13,4$  нМ) и подгруппу 2 с пониженными ( $< 13,4$  нМ) значениями.

Для определения наличия ГГЦ мы использовали величину оГци в плазме крови  $\geq 10,9$  мкМ, полученную в нашем предыдущем исследовании функционального дефицита ФК [8]. В соответствии с этим для удобства анализа основная группа была разделена нами на подгруппу 3 с отсутствием ГГЦ и подгруппу 4 с наличием ГГЦ.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.0 for Windows. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1–Q3). Для проверки гипотезы о различии выборок использовали непараметрические критерии: в случае двух неза-

висимых выборок — Манна–Уитни, а для трех независимых выборок — Краскела–Уоллеса. При  $p < 0,05$  различия между выборками считали значимыми. Для оценки связей между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты и их обсуждение

Как показали исследования, в основной группе больных АГ сдвиги в метаболизме ГлВ в эритроцитах выражались в снижении концентрации ГлВ и уменьшении активности ГПО и ГР, как с нормальным, так и со сниженным уровнем ФК в крови (табл. 2), что свидетельствует об угнетении системы глутатиона, характерного для ОС. Снижением активности ГР может объясняться истощение ресурса ГлВ, подтверждением чему служит положительная корреляция активности ГР с концентрацией ГлВ ( $R = 0,559$ ;  $p = 0,001$ ), выявленная в эритроцитах больных АГ. В литературе приводятся разноречивые данные об изменении активности ферментной системы глутатиона при АГ. Наблюдали как снижение активности ГР и ГПО [24, 25], так и повышение их активности в процессе лечения антигипертензивными препаратами [20, 26]. Снижение активности этих ферментов при АГ объясняли либо нарушением их экспрессии, либо инактивацией в условиях ОС [24].

В основной группе активность ГР положительно коррелировала с концентрацией ФК ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). В подгруппе 2 с пониженным уровнем ФК активность ГР была более низкой по сравнению с подгруппой 1 (табл. 2). Уровень ГлВ был также ниже в подгруппе 2 с недостаточностью ФК, а по активности ГПО эти подгруппы не различались.

Из таблицы 3 видно, что значения уровня ГлВ и активности ГР в подгруппе 4 у больных АГ с наличием ГГЦ были ниже значений этих показателей в подгруппе 3 у больных без ГГЦ.

В физиологических условиях Гци по пути транссульфурации через интермедиат цистатионин превращается в непосредственный предшественник глутатиона L-цистеин, который служит дополнительным источником для синтеза ГлВ. По разным оценкам, примерно половина внутриклеточного пула ГлВ в клетках печени человека происходит в результате реакций Гци-зависимого пути транссульфурации, который может приводить к увеличению скорости синтеза ГлВ в клетках в качестве адаптивного ответа на ОС. [27]. Однако хронический ОС может блокировать работу этого пути. Вопреки ожиданиям, увеличение концентрации оГци приводит не к повышению уровня ГлВ, а к еще большему снижению вследствие окислительной модификации ферментов [27]. Глутатион-зависимая ГПО ингибируется микромолярными концентрациями Гци, как *in vitro* [28], так и *in vivo* на уровне трансляции белка-фермента [29].

Из рисунка 1 видно, что, несмотря на отсутствие ГГЦ, активность ГР была ниже у больных АГ с дефицитом ФК, чем у больных АГ без дефицита. В этой же группе больных АГ без ГГЦ выявлена положительная корреляция ГР с ФК средней силы ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). Этот факт свидетельствует об особой роли ГР в ситуации недостаточности ФК при АГ.

Взаимосвязь ФК, оГци с метаболизмом глутатиона продемонстрирована при введении высоких доз

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ  
(ПОДГРУППА 1) И ПОНИЖЕННЫМ (ПОДГРУППА 2) УРОВНЕМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Показатель	Группа сравнения (N = 32)	Подгруппа 1 (N = 19)	Подгруппа 2 (N = 24)
ГлВ, мкМ/г Нб	3,3 (2,4–3,8)	1,8 (1,5–4,6) $p^* = 0,005$	1,3 (0,9–2,1) $p^* = 0,001$ $p^{**} = 0,018$
ГР, Ед/г Нб	1,57 (1,23–2,06)	1,2 (0,9–2,0) $p^* = 0,001$	0,8 (0,5–1,1) $p^* = 0,001$ $p = 0,002^{**}$
ГПО, Ед/г Нб	15,05 (10,9–18,33)	6,2 (4,8–9,1) $p^* = 0,001$	7,3 (6,3–9,3) $p^* = 0,001$
оГци, мкМ	8,1 (6,5–10,9)	9,75 (7,03–13,95)	13,9 (9,55–22,85)
ФК, нМ	> 13,4	22,45 (16,95–34,75)	11,7 (9,75–13,55)
Вит В12, нМ	133–679	293 (186–410)	138 (198–416)

**Примечание:** ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; ГПО — глутатионпероксидаза; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота;  $p^*$  — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгруппы с группой сравнения;  $p^{**}$  — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгрупп между собой.

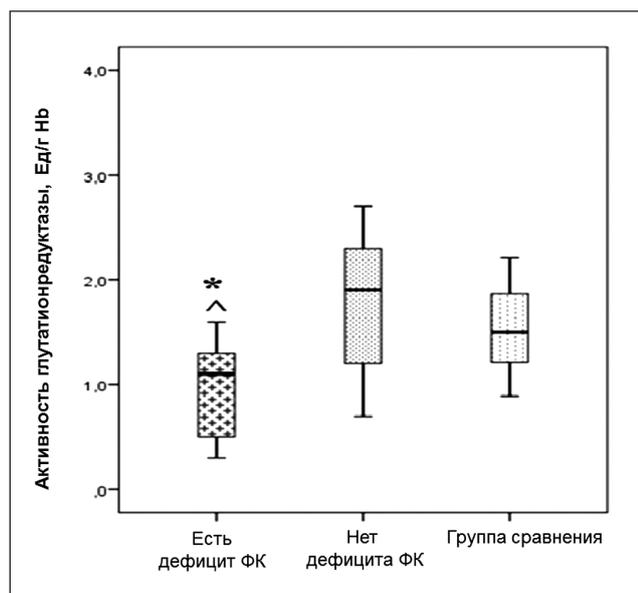
Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Показатель	Группа сравнения (N = 32)	Подгруппа 3 (N = 10)	Подгруппа 4 (N = 9)
ГлВ, мкМ/г Нв	3,3 (2,4–3,8)	1,9 (1,4–5,4)	1,5 (1,0–2,2) p* = 0,001 p** = 0,039
ГР, Ед/г Нв	1,57 (1,23–2,06)	1,3 (0,83–2,0)	0,9 (0,6–1,1) p* = 0,001 p** = 0,002
ГПО, Ед/г Нв	15,1 (10,9–18,3)	6,5 (5,8–8,9)	7,4(5,5–9,2)
оГци плазмы, мкМ	8,1 (6,5–10,9)	7,5 (6,4–8,6)	14,9 (13,1–24,9)
ФК плазмы, нМ	> 13,4	15,1 (12,4–21,8)	13,2 (9,9–16,9)

**Примечание:** ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; ГПО — глутатионпероксидаза; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота; p\* — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгруппы с группой сравнения; p\*\* — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгрупп между собой.

**Рисунок 1. Влияние дефицита фолиевой кислоты на активность глутатионредуктазы у больных артериальной гипертензией в отсутствие гипергомоцистеинемии**



**Примечание:** ФК — фолиевая кислота; \* — статистически значимые различия ( $p = 0,02$ ) активности глутатионредуктазы при сравнении больных артериальной гипертензией с дефицитом и без дефицита фолиевой кислоты; ^ — статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ) активности глутатионредуктазы между больными артериальной гипертензией с дефицитом фолиевой кислоты и группой сравнения.

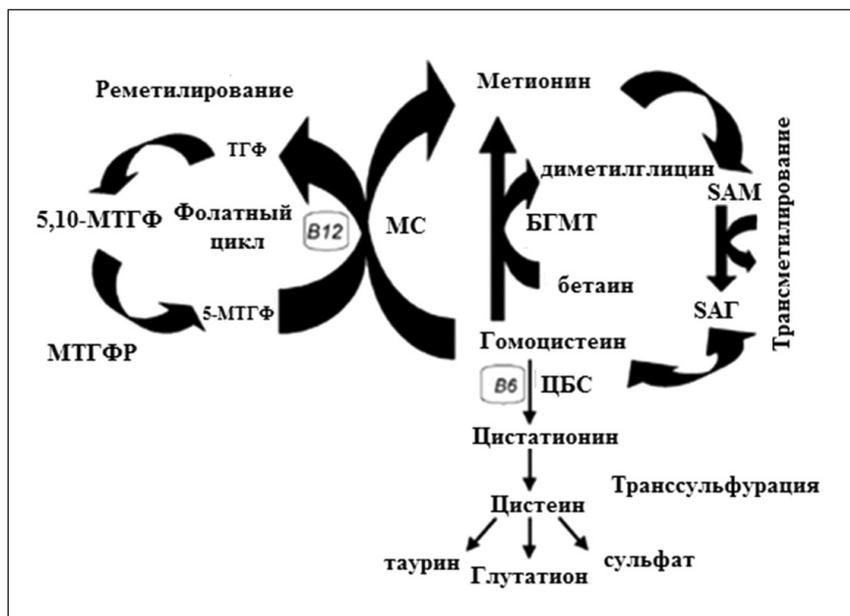
5-МТГФ (15 мг/сут) пациентам с ССЗ и ГГЦ [30]. Снижение уровня оГци сопровождалось повышением антиоксидантной активности путем снижения доли окисленной формы глутатиона и увеличения концентрации ГлВ в крови, что указывает на действие ФК как регулятора окислительно-восстановительного потенциала клетки, связанного с мета-

болизмом глутатиона. Эффект ФК может зависеть как от снижения ее потребления, так и от снижения активности фермента МТГФР, что связано также с уровнями кобаламина и оГци. Поскольку 5-МТГФ чувствителен к окислению, его окислительная деградация может стать существенной в условиях ОС. Так, супероксидные анион-радикалы вызывают расщепление фолатов [31], а усиленный катаболизм ФК может привести к развитию дефицита и увеличению потребности в фолатах, несмотря на адекватное диетическое потребление.

В целом, выявленная нами сниженная активность ГР и пониженный уровень ГлВ подтверждают связь нарушения метаболизма глутатиона с патогенезом АГ. О связи АГ с нарушениями метаболизма глутатиона свидетельствуют многие исследования [17–20]. Так, показано, что в мононуклеарных клетках у больных АГ снижаются уровень ГлВ, активность ферментов ГР и ГПО [32]. Снижение активности антиоксидантных ферментов при АГ объясняется снижением экспрессии или инактивацией ферментов в условиях ОС [32]. Антигипертензивное лечение способствует уменьшению ОС [33], приводя к повышению уровня ГлВ и снижению доли глутатиона окисленного при значительном усилении активности ферментов, участвующих в обмене глутатиона [20, 34].

Метаболизм глутатиона, дефицит ФК, ГГЦ и метилирование ДНК метаболически связаны посредством одноуглеродного обмена и путем транссульфурации (рис. 2) [35]. Ферменты, участвующие в метилировании ДНК, включая ДНК-метилтрансферазы, могут проявлять измененную активность в условиях недостаточности глутатионовой системы защиты клетки. Исследования *in vitro* показывают, что ис-

Рисунок 2. Метаболические пути, связывающие фолиевую кислоту, гомоцистеин и глутатион [35]



**Примечание:** рисунок адаптирован к данной публикации. ТГФ — тетрагидрофолат; 5,10-МТГФ — 5,10-метилентетрагидрофолат; МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза; МС — метионинсинтаза; БГМТ — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза; ЦБС — цистатионин-бета-синтаза; SAM — S-аденозилметионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин.

тощение ГлВ в клетках приводит к глобальному гипометилированию ДНК, возможно, вследствие истощения S-аденозилметионина [36].

Взаимосвязь показателей уровня ГлВ и активности ГР с недостаточностью ФК, выявленная в нашем исследовании, свидетельствует о вовлечении глутатиона в развитие функционального дефицита фолатов при АГ. Поэтому у пациентов с АГ рекомендуется контролировать показатели метаболизма глутатиона и использовать ФК в комплексной терапии в случае ее функционального дефицита.

Целесообразность применения ФК при АГ убедительно показана в исследовании среди взрослых с АГ в Китае, у которых в анамнезе не было инсульта или инфаркта миокарда, а комбинированное использование эналаприла и ФК по сравнению с одним эналаприлом значительно снижало риск первого инсульта и инфаркта миокарда [37]. Эти результаты согласуются с преимуществами использования фолатов среди пациентов с АГ и низкими исходными уровнями фолата [38].

Вопрос, следует ли рекомендовать добавки ФК для вторичной профилактики ССЗ, остается открытым. Необходимы поиски новых маркеров скрытого функционального дефицита ФК и дополнительные данные крупномасштабных рандомизированных исследований.

### Заключение

Угнетение глутатион-зависимой системы эритроцитов связано со снижением уровня ГлВ, актив-

ности ГПО и ГР при АГ. Дефицит ФК и наличие ГГЦ способствуют сдвигу окислительно-восстановительного потенциала глутатиона эритроцитов вследствие уменьшения количества восстановленной формы глутатиона и снижения активности ГР. Причем даже незначительный дефицит фолатов усиливает недостаточность активности ГР независимо от уровня оГци. Показатель активности ГР в эритроцитах может рассматриваться как возможный фактор функционального дефицита ФК в отсутствие ГГЦ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Pravenec M, Kozich V, Krijt J, Sokolová J, Zidek V, Landa V et al. Folate deficiency is associated with oxidative stress, increased blood pressure, and insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2013;26(1):135–140. doi:10.1093/ajh/hps015
2. Yi X, Zhou Y, Jiang D, Li X, Guo Y, Jiang X. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2014;7(5):1100–1110. doi:10.3892/etm.2014.1553
3. Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab.* 2002;3(2):211–223. doi:10.2174/1389200024605163
4. Anguera MC, Suh JR, Ghandour H, Nasrallah IM, Selhub J, Stover PJ. Methylene tetrahydrofolate synthetase regulates folate turnover and accumulation. *J Biol Chem.* 2003;278(32):29856–29862. doi:10.1074/jbc.M302883200
5. An Y, Feng L, Zhang X, Wang Y, Wang Y, Tao L et al. Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> can be associated with cognitive impairment by hypermethylation

- of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):139. doi:10.1186/s13148-019-0741-y
6. Cui S, Lv X, Li W, Li Z, Liu H, Gao Y et al. Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro. *Redox Biol*. 2018;19:81–91. doi:10.1016/j.redox.2018.08.005
  7. Полтавцева О. В., Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Гомоцистеинемия у пациентов с артериальной гипертензией и цереброваскулярными осложнениями. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;27(4):37–41. [Poltavtseva OV, Nesterov UI, Teplyakov AT. Homocysteinemia in patients with arterial hypertension and cerebrovascular complications. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2012;27(4):37–41. In Russian].
  8. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка фолатного статуса с использованием общего гомоцистеина у пациентов с гипертонической болезнью. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(3):158–165. [The evaluation of folate status using total homocysteine in hypertensive patients. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019;25(3):158–165. In Russian].
  9. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-лабораторный консиллиум*. 2009;26(1):49–60. [Zhloba AA. Laboratory diagnosis of hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratornyy Konsillium = Clinical Laboratory Consillium*. 2009;26(1):49–60. In Russian].
  10. Essouma M, Noubiap JN. Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients. *Biomark Res*. 2015;3:24. doi:10.1186/s40364-015-0049-9
  11. Shen M, Tan H, Zhou S, Retnakaran R, Smith GN, Davidge ST et al. Serum folate shows an inverse association with blood pressure in a cohort of chinese women of childbearing age: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155801. doi:10.1371/journal.pone.0155801
  12. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):6–13. doi:10.1161/hq0102.102190
  13. Wang Y, Jin Y, Wang Y, Li L, Liao Y, Zhang Y et al. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17095. doi:10.1097/MD.000000000001709512
  14. Bunout D, Petermann M, Hirsch S, de la Maza P, Suazo M, Barrera G et al. Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls. *Nutrition*. 2000;16(6):434–438. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00289-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00289-6)
  15. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017;75(1):61–70. doi:10.1093/nutrit/nuw053
  16. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*. 2018;119:7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012
  17. Микашинович З. И., Нагорная Г. Ю., Коваленко Т. Д. Состояние кислородзависимых процессов в клетках крови подростков, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62. [Mikashinovich ZI, Nagornaya GJ, Kovalenko TD. The role of antioxidant enzymes in pathogenesis of arterial hypertension at teenagers. *Med Herald South Russ*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62. In Russian].
  18. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension — reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):288–295. doi:10.1016/j.cjca.2012.01.017
  19. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):16–182. doi:10.1089/ars.2013.5302
  20. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczejko J, Szewczyk-Golec K et al. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. *Cardiovasc Toxicol*. 2011;11(1):1–9. doi:10.1007/s12012-010-9096-5
  21. Ballatori N, Krance SM, Notenboom SN, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*. 2009;390(3):191–214. doi:10.1515/BC.2009.033
  22. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Филиппова Н. А., Трофимов В. А. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. [Alexandrova LA, Mironova JA, Filippova NA, Trjofimov VI. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. In Russian].
  23. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylolation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. doi:10.1007/s00726-013-1652-4
  24. Chaves FJ, Mansego ML, Blesa S, Gonzalez-Albert V, Jimenez J, Tormos MC et al. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):62–69. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.06.006
  25. Silva AP, Marinho C, Goncalves MC, Monteiro C, Laires MJ, Falcao LM et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):403–412.
  26. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 2):185–189. doi:10.2337/dc08-s246
  27. Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry*. 2000;39(42):13005–13011. doi:10.1021/bi001088w
  28. Chen N, Liu Y, Greiner CD, Holtzman JL. Physiologic concentrations of homocysteine inhibit the human plasma GSH peroxidase that reduces organic hydroperoxides. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):58–65. doi:10.1067/mlc.2000.107692
  29. Handy DE, Zhang Y, Loscalzo J. Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *J Biol Chem*. 2005;280(16):15518–15525. doi:10.1074/jbc.M501452200
  30. Caruso R, Campolo J, Sedda V, De Chiara B, Dellanoce C, Baudo F et al. Effect of homocysteine lowering by 5-methyltetrahydrofolate on redox status in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(4):549–555. doi:10.1097/01.fjc.0000211748.16573.31
  31. Shaw S, Jayatilleke E, Herbert V, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism. *Biochem J*. 1989;257(1):277–280. doi:10.1042/bj2570277
  32. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004;134(3):489–492. doi:10.1093/jn/134.3.489
  33. Brain KL, Allison BJ, Niu Y, Cross CM, Itani N, Kane AD et al. Intervention against hypertension in the next generation

programmed by developmental hypoxia. *PLOS Biology*. 2019; 17(1): e2006552. doi:10.1371/journal.pbio.2006552

34. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(1):64–70. doi:10.1007/s11906-000-0061-8

35. Austin R, Lentz S, Werstuck, G. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl. 1): S56–S64. doi:10.1038/sj.cdd.4401451

36. Niedzwiecki MM, Hall MN, Liu X, Oka J, Harper KN, Slavkovich V et al. Blood glutathione redox status and global methylation of peripheral blood mononuclear cell DNA in Bangladeshi adults. *Epigenetics*. 2013;8(7):730–738. doi:10.4161/epi.25012

37. Mahajan AS, Babbar R, Kansal N, Agarwal SK, Ray PC. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(2):141–147. doi:10.3164/jcbn.40.141

38. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2015;313(13):1325–1335. doi:10.1001/jama.2015.2274

#### Информация об авторах

Александрова Людмила Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: Laa2004@mail.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

#### Author information

Lyudmila A. Aleksandrova, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: Laa2004@mail.ru;

Tatyana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 159.944.4:616-053.7:159.922.

## Тип личности D, стресс-реактивность и вегетативный баланс у здоровых лиц молодого возраста: гендерные и этнические особенности

А. Н. Сумин<sup>1</sup>, И. Ю. Прокашко<sup>2</sup>, А. В. Щеглова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

### Контактная информация:

Сумин Алексей Николаевич,  
ФГБНУ «НИИ КПССЗ»,  
Сосновый бул., д. 6, Кемерово, Россия,  
650002.

Тел.: 8(3842)64-44-61.

E-mail: sumian@kemcardio.ru

Статья поступила в редакцию

03.03.20 и принята к печати 03.07.20.

### Резюме

**Цель исследования** — оценить ассоциацию типа личности D со стресс-реактивностью и вегетативным балансом у студентов-медиков в зависимости от пола и национальной принадлежности. **Материалы и методы.** В исследование включены 188 здоровых студентов в возрасте от 18 до 23 лет (медиана 18,0 ± 1,0 года), русскоязычные и жители Индии. Для определения типа личности D использовали опросник DS-14. Всех обследованных разделили на две группы: с наличием типа личности D (n = 67) и без типа личности D (n = 121). Дополнительно были выделены группы студентов мужского пола с наличием типа D (n = 24) и без типа D (n = 63), и женского пола с типом D (n = 43) и без типа D (n = 58). Оценивали психофизическую нагрузочную пробу «Математический счет» и показатели вариационной пульсометрии в состоянии покоя. **Результаты.** При обследовании студентов-медиков личности D выявлен у 42,6 % девушек и 27,5 % юношей (p = 0,03). При анализе этнических различий у студентов-индийцев тип D выявлен в 42,6 % случаев, у русскоязычных студентов — в 32,8 % (p = 0,21). Среди обследованных не отмечено влияния типа D на тест с устным счетом, как в целом среди обследованных, так и среди юношей и девушек. При проведении логистического регрессионного анализа у юношей выявлена выраженная взаимосвязь индийской национальности с наличием типа личности D (p < 0,001). **Заключение.** Воздействие разнонаправленных факторов (пол, национальность) может нивелировать влияние типа личности D на изученные психофизиологические механизмы и обуславливать гетерогенность влияния типа личности D на течение заболевания в общей когорте обследованных пациентов.

**Ключевые слова:** тип личности D, стресс-реактивность гемодинамики, вегетативный баланс

Для цитирования: Сумин А. Н., Прокашко И. Ю., Щеглова А. В. Тип личности D, стресс-реактивность и вегетативный баланс у здоровых лиц молодого возраста: гендерные и этнические особенности. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):665–675. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-665-675

## Personality type D, stress reactivity and autonomic balance in healthy young people: gender and ethnic characteristics

A. N. Sumin<sup>1</sup>, I. Yu. Prokashko<sup>2</sup>, A. V. Scheglova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Aleksei N. Sumin,  
Research Institute for Complex Issues  
of Cardiovascular Disease,  
6 Sosnoviy avenue, Kemerovo,  
650002 Russia.  
Phone: 8(3842)64-44-61.  
E-mail: sumian@kemcardio.ru

Received 3 March 2020;  
accepted 3 July 2020.

### Abstract

**Objective.** To assess the association of personality type D with stress reactivity and autonomic balance among medical students, depending on gender and nationality. **Design and methods.** The study included 188 healthy students aged 18 to 23 years (median  $18,0 \pm 1,0$  years), Russian speakers and residents of India. To determine the type of personality D used questionnaire DS-14. All examined were divided into two groups: with the presence of personality type D ( $n = 67$ ) and without personality type D ( $n = 121$ ). Additionally, groups of male students with type D ( $n = 24$ ) and without type D ( $n = 63$ ) and female students with type D ( $n = 43$ ) and without type D ( $n = 58$ ) were identified. We evaluated the psychophysical stress test “Mathematical Account” and indicators of variational pulsometry at rest. **Results.** When examining medical students, personality type D was detected in 27,5% girls and 42,6% boys ( $p = 0,03$ ). When analyzing ethnic differences among Indian students, type D was detected in 42,6% cases, among Russian-speaking students in 32,8% ( $p = 0,21$ ). Among the examined, there was no effect of type D on the test with an oral count, in the whole cohort, as well as in boys and girls. Logistic regression analysis in young men showed a pronounced relationship between Indian nationality and the presence of personality type D ( $p < 0,001$ ). **Conclusions.** The influence of multidirectional factors (gender, nationality) can offset the influence of personality type D on the studied psychophysiological mechanisms and determine the heterogeneity of the influence of personality type D on the course of the disease in the general cohort.

**Key words:** personality type D, hemodynamic stress reactivity, autonomic balance

*For citation: Sumin AN, Prokashko IYu, Scheglova AV. Personality type D, stress reactivity and autonomic balance in healthy young people: gender and ethnic characteristics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):665–675. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-665-675*

### Введение

Основным трендом современной медицины является пациент-ориентированный подход. В исследованиях упор делается на наблюдательные и экспериментальные работы, индивидуализацию результатов, оценку эффективности в подгруппах пациентов вплоть до конкретного больного, интеграцию с реальной практикой [1, 2]. Соответственно, все активнее разрабатываются различные аспекты

персонализированной медицины, к таким направлениям можно, например, отнести фармакогенетику, коморбидность, гендерную медицину и психосоматику [1, 3–5]. В психосоматических подходах наиболее естественным выглядит именно изучение личностных особенностей пациента. Однако изучение поведенческого типа А разочаровало исследователей, поскольку не было выявлено его связи с прогнозом и прогрессированием сердечно-сосудистых

заболеваний. В последние годы большое внимание уделяется типу личности D, характеризующемуся сочетанием двух черт — негативной возбудимости и социальным подавлением ее проявлений [6]. В различных когортах обследуемых частота выявления таких лиц составляет от 20 до 30% [7] и даже больше (у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [8]). В первоначальных публикациях было показано неблагоприятное прогностическое значение типа личности D у кардиологических больных [6], но в дальнейшем выявлена гетерогенность его влияния на прогноз [9, 10]. Возникает определенный диссонанс — почему при сочетании типа личности D со многими потенциально неблагоприятными прогностическими факторами (склонность к нездоровому образу жизни, к депрессивным реакциям, низкая приверженность к лечению и тому подобное) это не всегда проявляется в клинических исследованиях? Возможно, существуют какие-то отдельные категории лиц, у которых тип личности D в силу каких-то причин в полной мере проявляет свое неблагоприятное влияние на прогноз, а у других категорий пациентов — нет. Вполне возможно, что имеют значение социально-экономические, этнические, географические [11] и гендерные факторы [12]. Помимо поведенческих паттернов, опосредующих такое влияние, отмечают и психофизиологические факторы (повышенная стресс-реактивность с избыточной гормональной активацией, эндотелиальная дисфункция, вегетативный дисбаланс и так далее) [7], значимость которых также может отличаться в различных когортах. Это послужило основанием для настоящего исследования, **целью** которого было оценить ассоциацию типа личности D со стресс-реактивностью и вегетативным балансом у студентов-медиков в зависимости от пола и национальной принадлежности.

### Материалы и методы

В исследование включены 188 студентов 2-го курса лечебного факультета ФГБУ «КемГМУ» МЗ РФ (граждане России и Индии), 101 девушка и 87 юношей в возрасте от 18 до 23 лет (медиана  $18,0 \pm 1,0$  года), уровень физического здоровья которых по Г.Л. Апанасенко [13] был не менее чем 4 балла. Все исследования выполнялись в условиях лаборатории в утренние часы (с 8:00 до 12:00), при отсутствии жалоб на ухудшение самочувствия и снижение работоспособности, а также через месяц и более после завершения обострения хронического или лечения острого заболевания и не менее чем через 2 часа после легкого завтрака или натошак, через час после курения. Все испытуемые студенты подписали информированное согласие на исследование.

Для определения типа личности D использовали опросник DS-14 [5] из руководства Европейского общества кардиологов на русском (для русскоязычных студентов) и английском (для индийцев) языках. Анкета содержит 14 вопросов с вариантами ответов: «неверно», «скорее неверно», «трудно сказать», «пожалуй, верно», «совершенно верно». Каждому ответу присваивается свой балл. При наличии 10 баллов и более в шкалах «негативная возбудимость» (NA) и «социальное подавление» (SI) устанавливается тип личности D. Всех обследованных ( $n = 188$ ) разделили на две группы: с наличием типа личности D ( $n = 67$ ) и без типа личности D ( $n = 121$ ). Дополнительно были выделены группы студентов мужского пола с наличием типа D ( $n = 24$ ) и без типа D ( $n = 63$ ) и группы студентов женского пола с типом D ( $n = 43$ ) и без типа D ( $n = 58$ ).

В качестве методики, имитирующей острый ментальный стресс, использовали стандартную психофизическую нагрузочную пробу «Математический счет» (МС). Пробу проводили путем устного последовательного вычитания испытуемым цифры 7, начиная с какого-либо трехзначного числа, при этом требовали быстрого и точного выполнения задания в течение 30 секунд. До начала пробы и после нее определяли параметры сердечно-сосудистой системы: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД).

С помощью программного аппаратного комплекса «СТАТУС ПФ» [14], блока автоматизированной кардиоритмографической программы, основанной на математическом анализе сердечного ритма (100 кардиоинтервалов R-R), оценивались показатели вариационной пульсометрии в состоянии покоя — вариабельность сердечного ритма (BCP) [15].

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 10.0. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Манна–Уитни и  $\chi^2$  (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно проводилось выявление возможных связей между предполагаемыми предикторами, затем

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЫХ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Показатель	Тип D (n = 67)	Не тип D (n = 121)	P	Юноши		Девушки		P
				Тип D (n = 24)	Не тип D (n = 63)	Тип D (n = 43)	Не тип D (n = 58)	
Возраст, Me (LQ; UQ) годы	18,0 (18,0; 19,0)	18,0 (18,0; 19,0)	0,99	19,0 (18,0; 20,0)	18,0 (18,0; 20,0)	18,0 (18,0; 19,0)	18,0 (18,0; 19,0)	0,81
Индийцы (n, %)	23 (34,33)	31 (25,62)	0,2	16 (66,67)	26 (41,27)	7 (16,28)	5 (8,62)	0,2
SI, Me (LQ; UQ) баллы	14,0 (12,0; 19,0)	9,0 (7,0; 12,0)	< 0,001	13,0 (12,0; 16,0)	10,0 (7,0; 13,0)	14,0 (12,0; 16,0)	9,0 (8,0; 11,0)	< 0,001
NA, Me (LQ; UQ) баллы	15,0 (12,0; 19,0)	6,0 (4,0; 9,0)	< 0,001	15,0 (12,0; 18,0)	6,0 (3,0; 9,0)	15,0 (12,0; 19,0)	7,0 (5,0; 11,0)	< 0,001

Примечание: NA — негативная аффективность; SI — социальное подавление.

Таблица 2

АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЕ «МАТЕМАТИЧЕСКИЙ СЧЕТ» У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Показатель	Тип D (n = 67)	Не тип D (n = 121)	P	Юноши		Девушки		P
				Тип D (n = 24)	Не тип D (n = 63)	Тип D (n = 43)	Не тип D (n = 58)	
До пробы								
САД, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	125,0 (110,0; 132,0)	123,0 (111,0; 136,5)	0,72	130,0 (120,0; 140,0)	129,0 (116,0; 140,0)	125,0 (110,0; 132,0)	122,0 (110,0; 132,0)	0,86
ДАД, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	80,0 (74,0; 84,0)	80,0 (73,5; 84,0)	0,72	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (75,0; 85,0)	80,0 (73,0; 84,0)	78,0 (73,0; 84,0)	0,92
ЧСС, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	70,0 (60,0; 84,0)	74,5 (65,0; 84,0)	0,53	84,0 (65,0; 84,0)	74,0 (64,0; 84,0)	69,0 (60,0; 84,0)	75,0 (65,0; 81,0)	0,36
После пробы								
САД, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	127,0 (115,0; 140,0)	130,0 (120,0; 136,0)	0,82	140,0 (120,0; 150,0)	132,0 (125,0; 137,0)	125,0 (115,0; 140,0)	130,0 (120,0; 135,0)	0,63
ДАД, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	80,0 (70,0; 89,0)	80,0 (77,0; 90,0)	0,41	81,0 (70,0; 90,0)	80,0 (78,0; 87,0)	80,0 (70,0; 89,0)	80,0 (76,0; 91,0)	0,35
ЧСС, Me (LQ; UQ) мм рт. ст.	82,0 (72,5; 92,0)	81,0 (70,5; 91,0)	0,89	86,0 (72,0; 108,0)	80,0 (70,0; 91,0)	82,0 (73,0; 91,0)	82,0 (75,0; 91,0)	0,68

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости ( $p$ ) был принят равным 0,05.

### Результаты

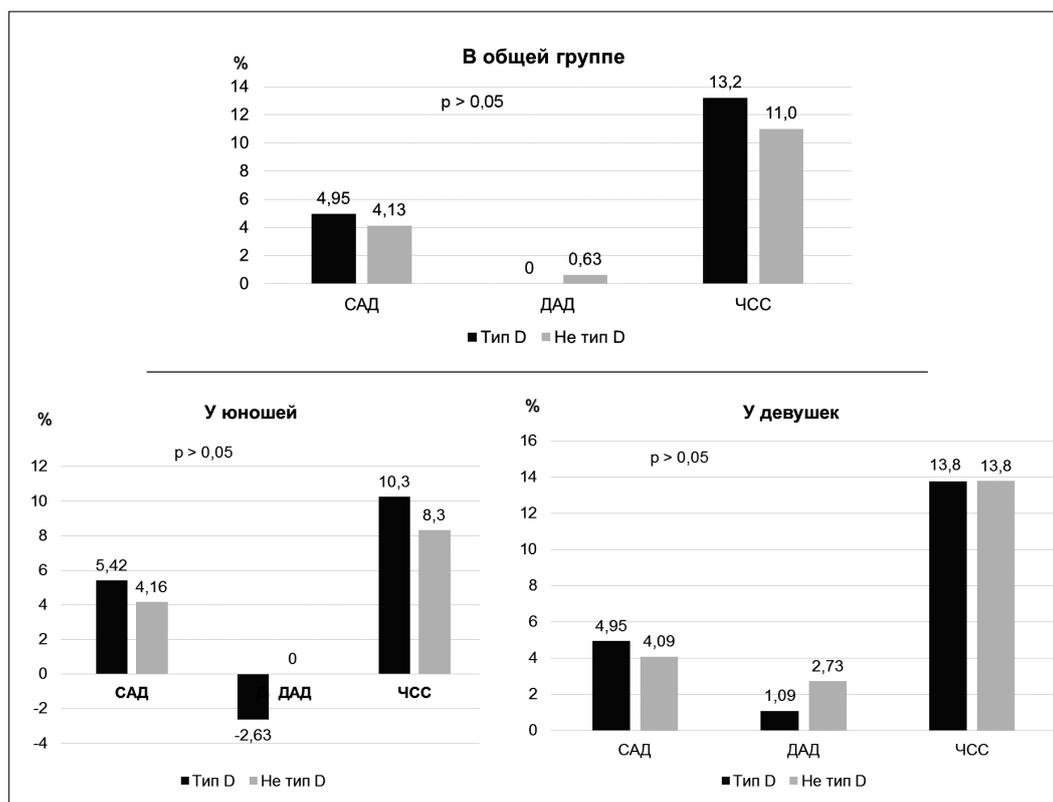
Общая характеристика студентов представлена в таблице 1. Тип личности D был выявлен у 67 студентов, что составило 35,6% от общего числа включенных в исследование. Выявлены гендерные различия в распространенности типа личности D: у юношей он выявлен в 27,5%, а у девушек — в 42,6% ( $p = 0,03$ ). У студентов с наличием типа личности D значения средних баллов по шкалам NA и SI были существенно выше — 15,0 (12,0; 19,0) и 14,0 (12,0; 19,0), чем у студентов без типа D — 6,0 (4,0; 9,0) и 9,0 (7,0; 12,0) соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди студентов-индийцев тип личности D встречался в 42,6% случаев, среди русскоязычных студентов — в 32,8% ( $p = 0,21$ ). Большее число лиц индийской национальности отмечено среди юношей — в 48,2%, преимущественно в группе с типом D (в 66,7% случаях), чем у юношей без типа D (41,3%;  $p = 0,03$ ). В женской группе 11,9% девушек были индийской национальности, при этом отсутствовали различия между студентками с типом личности D и не-D ( $p = 0,2$ ).

Как видно из представленных данных (табл. 2), в процессе теста с устным счетом исходно у здоровых студентов мужского пола с типом D наблюдался больший уровень систолического артериального давления  $130 \pm 20,0$  мм рт. ст., чем у девушек с типом D  $125 \pm 22,0$  мм рт. ст. В процессе теста у здоровых студентов-медиков происходило умеренное увеличение ЧСС и уровня артериального давления. Однако при сопоставлении показателей гемодинамики в ответ на МС отсутствовали различия между студентами с типом личности D и без него во всех группах.

Прирост САД (рис. 1) в ответ на МС у лиц с типом D составил 4,95%, без типа D — 4,13% ( $p = 0,58$ ). У юношей с типом D прирост составил 5,42%, без типа D 4,16% ( $p = 0,59$ ). У девушек с типом D САД увеличилось на 4,95%, без типа D на 4,09% ( $p = 0,9$ ). У юношей с типом D после МС ДАД снизилось на 2,63%, без типа D давление оставалось неизменным ( $p = 0,35$ ). У девушек прирост ДАД составил 1,09% с типом D и 2,73% без типа D ( $p = 0,32$ ). ЧСС возрастала при типе D у юношей на 10,25%, а при типе не-D — на 8,33% ( $p = 0,84$ ), у девушек — на 13,75% и 13,79% соответственно ( $p = 0,81$ ).

При сравнении результатов психофизической нагрузочной пробы в зависимости от националь-

**Рисунок 1. Динамика показателей гемодинамики в ответ на «Математический счет» у здоровых студентов в зависимости от наличия типа личности D**



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

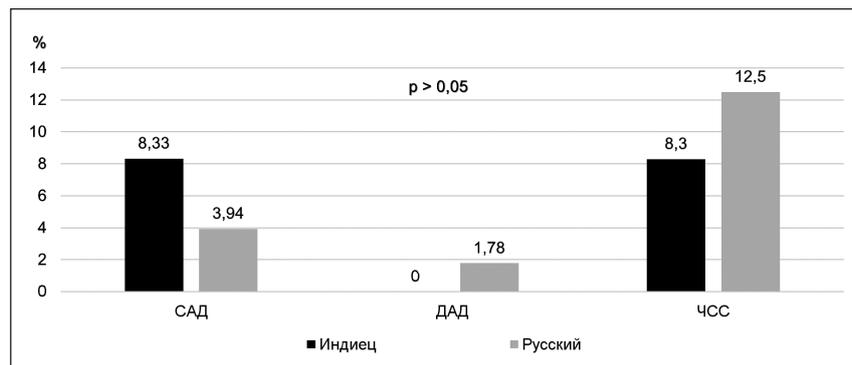
Таблица 3

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ СТУДЕНТОВ

Показатель	Тип D (n = 67)	Не тип D (n = 121)	p	Юноши		Девушки		p
				Тип D (n = 24)	Не тип D (n = 63)	Тип D (n = 43)	Не тип D (n = 58)	
R-R, Me (LQ; UQ)	0,82 (0,73; 0,91)	0,86 (0,75; 0,94)	0,49	0,72 (0,72; 0,75)	0,88 (0,81; 0,96)	0,84 (0,8; 0,91)	0,82 (0,74; 0,94)	0,43
ЧСС, Me (LQ; UQ)	72,0 (66,0; 82,0)	69,0 (63,0; 80,0)	0,44	83,0 (80,0; 92,0)	68,0 (62,0; 73,0)	71,0 (66,0; 75,0)	73,0 (63,0; 81,0)	0,47
Медиана, Me (LQ; UQ)	0,82 (0,73; 0,93)	0,87 (0,76; 0,95)	0,55	0,71 (0,65; 0,75)	0,9 (0,81; 0,96)	0,84 (0,81; 0,93)	0,81 (0,75; 0,95)	0,38
Min, Me (LQ; UQ)	0,6 (0,54; 0,7)	0,64 (0,57; 0,73)	0,49	0,53 (0,43; 0,64)	0,64 (0,6; 0,76)	0,64 (0,56; 0,7)	0,64 (0,56; 0,7)	0,65
Max, Me (LQ; UQ)	1,0 (0,9; 1,07)	1,04 (0,93; 1,14)	0,51	0,91 (0,71; 0,95)	1,07 (1,04; 1,17)	1,03 (0,93; 1,07)	0,96 (0,87; 1,1)	0,28
DX, Me (LQ; UQ)	0,38 (0,28; 0,48)	0,38 (0,3; 0,45)	0,58	0,37 (0,28; 0,4)	0,4 (0,35; 0,49)	0,38 (0,28; 0,48)	0,36 (0,28; 0,44)	0,86
Мода, Me (LQ; UQ)	0,8 (0,7; 0,95)	0,85 (0,75; 0,95)	0,36	0,67 (0,65; 0,75)	0,9 (0,75; 0,95)	0,8 (0,75; 0,95)	0,75 (0,75; 0,95)	0,71
АМо, Me (LQ; UQ)	28,0 (24,0; 36,0)	29,0 (23,0; 32,0)	0,63	31,5 (22,0; 41,0)	23,0 (21,0; 29,0)	28,0 (0,75; 0,95)	30,0 (26,0; 40,0)	0,16
ИН, Me (LQ; UQ)	42,0 (34,0; 94,0)	42,0 (29,0; 67,0)	0,39	63,0 (37,0; 108,0)	33,0 (25,0; 47,0)	42,0 (34,0; 62,0)	51,0 (33,0; 91,0)	0,59
ИВР, Me (LQ; UQ)	68,0 (55,0; 129,0)	68,5 (52,0; 106,0)	0,52	92,0 (53,0; 129,0)	58,0 (46,0; 70,0)	68,0 (56,0; 111,0)	88,0 (57,0; 129,0)	0,61
ПАПР, Me (LQ; UQ)	33,8 (28,9; 44,7)	33,1 (25,6; 42,7)	0,52	43,3 (32,3; 63,1)	30,5 (21,2; 33,3)	32,6 (28,9; 38,5)	38,7 (31,4; 53,3)	0,19
ВПР Me (LQ; UQ)	3,3 (2,3; 4,9)	3,05 (2,4; 4,4)	0,43	4,3 (2,7; 4,9)	2,8 (2,3; 3,7)	3,3 (2,3; 4,8)	3,4 (2,5; 4,8)	0,81

**Примечание:** R-R — кардионтервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; Me — медиана; Min — минимальное значение интервала RR; Max — максимальное значение интервала R-R; DX — вариационный размах динамического ряда R-R; Мо — мода; Амо — амплитуда моды; ИН — индекс напряжения; ИВР — индекс вегетативного равновесия; ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции; ВПР — вегетативный показатель.

**Рисунок 2. Динамика показателей гемодинамики в ответ на «Математический счет» у здоровых студентов в зависимости от национальности**



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ной принадлежности (рис. 2) выявлен более значительный прирост показателей САД (3,94%), ДАД (1,78%) и ЧСС (12,5%) у русскоязычных студентов, чем у индийцев: для САД — 8,33%, для ЧСС — 8,3% ( $p = 0,29$ ).

Анализ показателей ВСР у студентов-медиков в общей группе и в группе девушек не выявил значимых различий (табл. 3). Тем временем у юношей с типом D и не-D отмечены значимые различия в показателях ВСР. Показатели, указывающие на доминирование симпатической нервной системы у юношей с типом D, были значимо меньше, чем у юношей без типа D: медиана 0,71 против 0,9 ( $p = 0,03$ ), максимальное значение интервала R-R 0,91 против 1,07 ( $p = 0,02$ ), мода 0,67 против 0,9 ( $p = 0,04$ ). Показатель адекватности процессов регуляции также проявлял тенденцию к повышению у юношей с типом D (43,3) по сравнению с юношами не типа D (30,5;  $p = 0,02$ ).

Вегетативный статус оценивался по индексу напряжения регуляторных систем. Все студенты были разделены на 5 групп по вегетативному статусу: студенты с умеренной ваготонией и ваготонией, студенты с нормотонией и студенты с умеренной симпатикотонией и симпатикотонией (рис. 3). Одинаковое соотношение нормотоников встречалось во всех группах, около 1/4 всех студентов. В группе симпатотоников встречались только юноши с типом D 17% ( $p = 0,04$ ), при этом в группе с ваготонией несколько чаще встречались юноши с типом не-D: 35% против 17% с типом D, но различие не было статистически значимым ( $p = 0,3$ ).

При проведении логистического регрессионного анализа у юношей (табл. 4) выявлена выраженная взаимосвязь индийской национальности с наличием типа личности D ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что при однофакторном регрессионном анализе у девушек (табл. 5) национальность также являлась фактором, ассоциированным с наличием типа D ( $p = 0,09$ ).

### Обсуждение

Среди обследованных студентов-медиков не отмечено влияния типа D на тест с устным счетом, как в целом среди обследованных, так и среди юношей и девушек. Тип личности D чаще встречался у девушек по сравнению с юношами, а также у индийцев по сравнению с русскоязычными обследуемыми. Только среди юношей отмечена сильная связь между наличием типа личности D и показателями вегетативного баланса, у девушек таких зависимостей не выявлено.

Тип личности D как одно из проявлений пролонгированного психологического дистресса может способствовать развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Данное воздействие, как считается, опосредуется двумя главными путями — через гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатoadреналовую систему и вегетативную систему [7]. У здоровых лиц наличие типа личности D способствует более выраженной выработке кортизола при остром стрессе [15, 16]. Эти данные вроде бы свидетельствовали о подтверждении теории стресс-реактивности у данной категории обследуемых. Однако в дальнейших исследованиях такие взаимосвязи удавалось найти только у отдельных категорий обследуемых, да и то с теми или иными ограничениями. Например, в работе М. Набра и соавторов (2003) отмечена только связь повышения САД с такой психологической характеристикой, как социальное подавление у мужчин, но не с типом личности D в целом [16]. Также повышение уровня кортизола при стрессе не было связано с психологическими паттернами типа личности D при строгом анализе. В исследовании L. Williams и соавторов (2009) более выраженное повышение сердечного выброса при стрессе отмечено только для мужчин с типом личности D, но не для женщин [18]. Также в недавнем исследовании А. О. Риордан и соавторов (2019) тип личности D был ассоциирован с более

Рисунок 3. Анализ вегетативного статуса у студентов-медиков в зависимости от типа D и пола

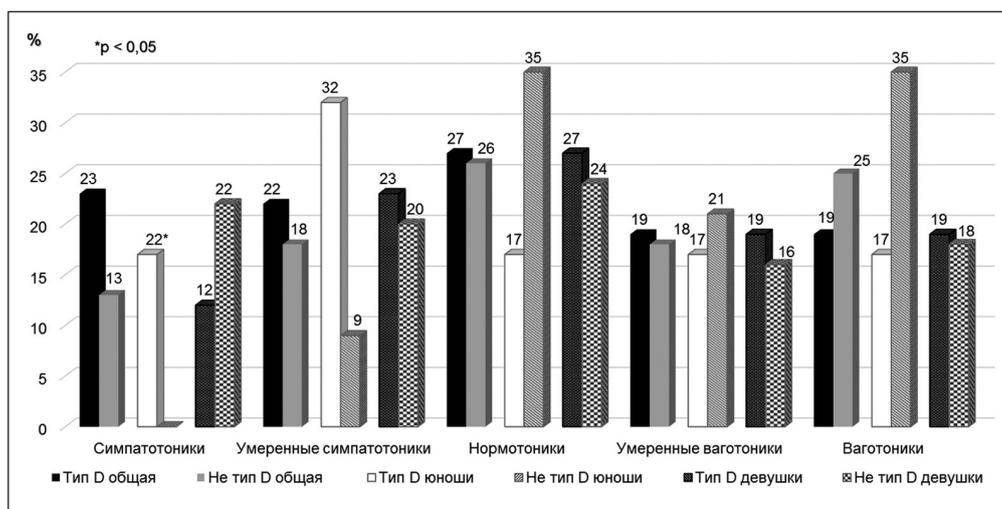


Таблица 4

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТИПОМ D У ЮНОШЕЙ  
(ПО ДАННЫМ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА)**

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Индийцы	6,21 (2,43–15,88)	0,000012
Возраст	1,19 (0,89–1,59)	0,23
Симпатотоники	1,75 (0,17–17,65)	0,63
Умеренные симпатотоники	1,1 (0,68–1,96)	0,58
Нормотоники	0,87 (0,4–1,86)	0,75
Умеренные ваготоники	1,02 (0,58–1,82)	0,91
Ваготоники	0,96 (0,61–1,52)	0,88
Многофакторный анализ		
Модель 1, независимо от возраста, p < 0,001 для модели		
Индийцы	6,43 (2,39–17,28)	0,0002

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТИПОМ D У ДЕВУШЕК  
(ПО ДАННЫМ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА)**

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Индийцы	0,48(0,2–1,13)	0,09
Возраст	0,86(0,64–1,15)	0,3
Симпатотоники	0,84 (0,2–3,4)	0,8
Умеренные симпатотоники	1,1 (0,68–1,96)	0,58
Нормотоники	1,0 (0,73–1,36)	0,99
Умеренные ваготоники	1,02 (0,76–1,37)	0,88
Ваготоники	0,94 (0,75–1,18)	0,63
Многофакторный анализ		
Модель 1, независимо от возраста, p < 0,001 для модели		
Индийцы	0,52 (0,21–1,27)	0,14

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

высокой реакцией ЧСС на социально значимую задачу среди мужчин, но не женщин, в то время как у женщин типа D обычно наблюдалась притупленная реакция [19]. Складывается впечатление, что мужчины типа D особенно уязвимы для стрессоров социального характера, проявляя преувеличенные сердечно-сосудистые реакции [19]. Однако притупленная реакция на стресс также может расцениваться как патологическая [20], у больных с типом личности D такой тип реакции может быть обусловлен рядом факторов (меньшие усилия в ответ на стрессовое задание, снижение восприятия стресса, сниженная физиологическая способность реагировать на стресс). У больных хронической сердечной недостаточностью с типом личности D отмечены повышение ЧСС в покое и сниженная ее реакция на стресс по сравнению с больными без типа D [21] вследствие хронической симпатической активации и снижения чувствительности  $\beta$ -адренергических рецепторов [22].

Действительно, у здоровых лиц с таким проявлением психологического дистресса, как депрессия наряду со сниженной реакцией гемодинамики, в ответ на стрессорное воздействие отмечалось возрастание показателей ВРС при активной ортостатической пробе, что отражало вегетативный дисбаланс [23]. При анализе типа личности D отмечена его связь у больных ишемической болезнью сердца со снижением таких показателей ВРС, как SDNN, LF и total power, что соответствовало снижению контроля за симпатической и парасимпатической активацией [24]. Аналогично отмечено снижение SDNN, pNN 50 и RMSSD в ночные часы у лиц с типом личности D в исследовании V. K. Jandackova и соавторов (2017) [25]. Наоборот, в работе N. Kang и соавторов (2015) не было отмечено различий в показателях ВРС у лиц с типом личности D и без него [26]. Данные нашего исследования позволяют понять причину таких различий — среди обследованных в первых двух исследованиях преобладали мужчины (8% и 84% соответственно) [24], у которых наличие типа личности D приводит к более выраженному вегетативному дисбалансу, как показала наша работа. В последнем исследовании преобладали женщины (63,5%), поэтому неудивительно, что не отмечено взаимосвязи типа D с вегетативным дисбалансом.

Этнические различия в реакции ВРС на стресс у лиц с типом D и без него были изучены в работе L. A. Martin и соавторов (2010) [27]. В данном исследовании показано, что наиболее выраженная симпатическая активация по данным ВРС при тесте была отмечена у европеоидов с типом D по сравнению с европеоидами без типа D, афроамерикан-

цами и азиоамериканцами. Насколько этнические различия будут значимыми среди обследованных нами студентов, можно будет ответить после дополнительного анализа.

В реальной клинической практике когорты обследуемых могут быть гетерогенны по факторам, влияющим на стресс-реактивность и вегетативный баланс. Так, у девушек чаще выявляется тип D, но более сглаженные реакции гемодинамики на тест с устным счетом и отсутствие признаков симпатической активации при его наличии. Наоборот, у юношей реже встречается тип личности D, но при его наличии отмечаются признаки симпатической активации и более выраженная реакция САД и ЧСС на тест с устным счетом. Есть влияние и этнических различий на эти параметры. Наши данные не позволяют подтвердить значение измененной стресс-реактивности у лиц с типом D на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний. Однако наличие вегетативного дисбаланса у юношей с типом личности D может свидетельствовать о вовлечении психофизиологических механизмов в его неблагоприятном влиянии на прогноз. Возможно, они реализуются не столько через повышенную стресс-реактивность, а, например, за счет неадекватных копинг-стратегий у лиц с данным типом личности [28].

#### *Ограничения исследования*

При рассмотрении результатов настоящего исследования следует учитывать имеющиеся ограничения, которые могут повлиять на использование его результатов в дальнейших исследованиях и в клинической практике. Во-первых, выборка студентов-медиков не может представлять генеральную совокупность пациентов с наличием или отсутствием типа личности D. Поскольку данная выборка представляет собой удобную модель для проведения подобных исследований, то студентов-медиков часто используют для исследований у здоровых молодых лиц. Однако для возможности использования полученных результатов в клинических условиях требуется проведение дополнительных исследований у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во-вторых, мы в исследовании изучали этнические особенности только двух этносов (жители России и Индии) и не можем судить о таковых особенностях других этнических групп. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, возможно, в многоцентровых международных исследованиях. В-третьих, при обследовании вегетативного баланса у женщин не оценивался их гормональный фон, это могло повлиять на полученные результаты. Это изначально не входило в задачи нашего исследования, но, видимо,

требует дальнейшего целенаправленного изучения на когорте девушек.

### Заключение

При обследовании студентов-медиков тип личности D выявлен у 42,6 % девушек и 27,5 % юношей. При анализе этнических различий у студентов-индийцев тип D выявлен в 42,6 % случаев, у русскоязычных студентов — в 32,8 %. Среди обследованных не отмечено влияния типа D на тест с устным счетом, как в целом среди обследованных, так и среди юношей и девушек. Только среди юношей с типом личности D отмечено преобладание симпатотоников. Кроме того, при проведении логистического регрессионного анализа у юношей выявлена выраженная взаимосвязь индийской национальности с наличием типа личности D ( $p < 0,001$ ). Поэтому воздействие разнонаправленных факторов (пол, национальность) может нивелировать влияние типа личности D на изученные психофизиологические механизмы и обуславливать гетерогенность влияния типа личности D на течение заболевания в общей когорте обследованных пациентов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Конради А. О. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии. Вестник Росздравнадзора. 2015;(5):33–37. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Key areas and prospects for translational research in cardiology. Vestnik Roszdravnadzora. 2015;(5):33–37. In Russian].
2. Chung JS, Young HN, Moreno MA, Kliems H, Cox ED. Patient-centred outcomes research: brave new world meets old institutional policies. Fam Pract. 2017;34(3):296–300. doi:10.1093/fampra/cmw129
3. Белялов Ф. И. Есть ли будущее у персонифицированной медицины? Клиническая медицина. 2014;92(9):73–74. [Belyalov FI. Does personalized medicine have a future? Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine. 2014;92(9):73–74. In Russian].
4. Горбунова Е. В., Пенская Т. Ю., Рогулина Н. В., Максимов С. А., Журавлева И. Ю., Барбараш О. Л. Влияние обучающей программы на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. Кардиология. 2013;53(8):67–71. [Gorbunova EV, Penskaya TYu, Rogulina NV, Maximov SA, Salakhov RR, Zhuravleva IYu, Barbarash OL. Effect of an educational program on effectiveness and safety of anticoagulant therapy in patients with prostheses of cardiac valves. Kardiologiya. 2013;53(8):67–71. In Russian].
5. Гительзон Д. Г., Файбушевич А. Г., Максимкин Д. А., Веретник Г. И., Васильев А. Э., Гительзон Е. А. и др. Эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий: метаанализ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):26–36. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36. [Gitelson DG,

- Faibushevich AG, Maximkin DA, Veretnik GI, Vasiliev AE, Gitzelzon EA et al. Effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting: meta-analysis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):26–36. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36. In Russian].
6. Denollet J. DS 14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. Psychosom Med. 2005;67(1):89–97. doi:10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
7. Kupper N, Denollet J. Type D. Personality as a risk factor in coronary heart disease: A Review of Current Evidence. Curr Cardiol Rep. 2018;20(11):104. doi:10.1007/s11886-018-1048-x
8. Сумин А. Н., Райх О. И., Карпович А. В., Корок Е. В., Бохан Я. Е., Безденежных А. В. и др. Распространенность дистресса и коронарного поведения у больных атеросклерозом различной локализации. Кардиология. 2011;51(11):52–59. [Sumin AN, Raikh OI, Karpovich AV, Korok EV, Bokhan YaE, Bezdenezhnykh AV et al. Prevalence of distress and “coronary” behavior in patients with atherosclerosis of various localization. Kardiologiya. 2011;51(11):52–59. In Russian].
9. Kupper N, Denollet J. Explaining heterogeneity in the predictive value of Type D personality for cardiac events and mortality. Int J Cardiol. 2016;224:119–24. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.006
10. van Montfort E, Kupper N, Widdershoven J, Denollet J. Personcentered analysis of psychological traits to explain heterogeneity in patient-reported outcomes of coronary artery disease — the THORESCI study. J Affective Disorders. 2018;236:14–22. doi:10.1016/j.jad.2018.06.046
11. Kupper N, Pedersen SS, Hofer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. Int J Cardiol. 2013;166(2):327–33. doi:10.1016/j.ijcard.2011
12. Tibubos AN, Brähler E, Ernst M, Baumgarten C, Wiltink J, Burghardt J et al. Course of depressive symptoms in men and women: differential effects of social, psychological, behavioral and somatic predictors. Sci Rep. 2019;9(1):18929. doi:10.1038/s41598-019-55342-0
13. Апанасенко Г. Л., Попова Л. А. Медицинская валеология. «Гиппократ». Ростов-н/Д.: Феникс, 2000. 243 с. [Apanasenko GL, Popova LA. Medical valeology. “Gippokrat”. Rostov-on-Don.: Feniks, 2000. 243p. In Russian].
14. Иванов В. И., Литвинова Н. А., Березина М. Г. Автоматизированный комплекс для оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «статус ПФ». Валеология. 2004;(4):70–73. [Ivanov VI, Litvinova NA, Berezina MG. An authomated complex for assessing individual typological properties and the functional state of the human body “PF status”. Valeology. 2004;(4):70–73. In Russian].
15. Патент РФ № 2006613081 от 11.09.2006. Оценка показателей вариационной пульсометрии в состоянии покоя и определение реакции организма человека на различные виды физических нагрузок по показателям сердечного ритма. Патент России № 2006613832/Иванов В.И. [Patent RF № 2006613081 от 11.09.2006. Evaluation of variation heart rate monitoring indicators at rest and determination of the human body response to various types of physical activity in heart rhythm indicators. Patent RU 2006613832/Ivanov VI. In Russian].
16. Habra ME, Linden W, Anderson JC, Weinberg J. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. J Psychosom Res. 2003;55(3):235–245.
17. Bibbey A, Carroll D, Ginty AT, Phillips AC. Cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress under conditions of high versus low social evaluative threat: associations with the Type D personality construct. Psychosom Med. 2015;77(5):599–608. doi:10.1097/PSY.000000000000194

18. Williams L, O'Carroll RE, O'Connor RC. Type D personality and cardiac output in response to stress. *Psychol Health*. 2009; 24(5):489–500.

19. Riordan AO, Howard S, Gallagher S. Social context and sex moderate the association between type D personality and cardiovascular reactivity. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019;44(4):321–330. doi:10.1007/s10484-019-09447-x

20. Phillips AC I, Ginty AT, Hughes BM. The other side of the coin: blunted cardiovascular and cortisol reactivity are associated with negative health outcomes. *Int J Psychophysiol*. 2013;90(1):1–7. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.02.002. Epub 2013 Feb 20.

21. Kupper N, Denollet J, Widdershoven J, Kop WJ. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. *Int J Psychophysiol*. 2013;90(1):44–49. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.01.011

22. Yu BH, Kang EH, Ziegler MG, Mills PJ, Dimsdale JE. Mood states, sympathetic activity, and in vivo beta-adrenergic receptor function in a normal population. *Depress Anxiety*. 2008;25(7):559–564. doi:10.1002/da.20338

23. Brugnera A, Zarbo C, Tarvainen MP, Carlucci S, Tasca GA, Adorni R et al. Higher levels of depressive symptoms are associated with increased resting-state heart rate variability and blunted reactivity to a laboratory stress task among healthy Adults. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019;44(3):221–234. doi:10.1007/s10484-019-09437-z

24. Lin IM, Wang SY, Chu IH, Lu YH, Lee CS, Lin TH et al. The association of type D personality with heart rate variability and lipid profiles among patients with coronary artery disease. *Int J Behav Med*. 2017;24(1):101–109. doi:10.1007/s12529-016-9571-x

25. Jandackova VK, Koenig J, Jarczok MN, Fischer JE, Thayer JF. Potential biological pathways linking type-D personality and poor health: a cross-sectional investigation. *PLoS One*. 2017;12(4): e0176014. doi:10.1371/journal.pone.0176014

26. Kang N, Lim JS, Hwang TG, Joe SH, Lee MS. The relationship between type D personality and heart rate variability in community mental health center users. *Psychiatry Investig*. 2015;12(2):197–203. doi:10.4306/pi.2015.12.2.197

27. Martin LA, Doster JA, Critelli JW, Lambert PL, Purdum M, Powers C et al. Ethnicity and type D personality as predictors of heart rate variability. *Int J Psychophysiol*. 2010;76(2):118–121. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.03.001

28. Yu XN, Chen Z, Zhang J, Liu X. Coping mediates the association between Type D personality and perceived health in Chinese patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med*. 2011; 18(3):277–284. doi:10.1007/s12529-010-9120-y

#### Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБОУ ВО «НИИ КПССЗ», ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an\_sumian@mail.ru, sumian@kemcardio.ru;

Прокашко Ингрид Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ, ORCID: 0000-0001-6717-6818, e-mail: proing59@mail.ru;

Щеглова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБОУ ВО «НИИ КПССЗ», ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru.

#### Author information

Aleksei N. Sumin, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an\_sumian@mail.ru, sumian@kemcardio.ru;

Ingrid Yu. Prokashko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, ORCID: 0000-0001-6717-6818, e-mail: proing59@mail.ru;

Anna V. Shcheglova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 612.824:616.24:616.12-008.331

## Особенности мозгового кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией

**Н. Б. Полетаева, О. В. Теплякова, И. Ф. Гришина, А. А. Клепикова**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

### Контактная информация:

Полетаева Нина Борисовна,  
ФГБУ ВО УГМУ Минздрава России,  
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург,  
Россия, 620028.  
Тел.: 8(343)338–07–87.  
E-mail: ninanova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
27.03.20 и принята к печати 11.07.20.*

### Резюме

**Цель исследования** — проанализировать особенности церебрального кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Проведено одномоментное кросс-секционное исследование, в которое вошли 90 лиц мужского пола 40–60 лет. Из них 30 пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ (ХОБЛ + АГ), вошли в группу исследования, 30 лиц с изолированной ХОБЛ составили группу сравнения, 30 здоровых добровольцев вошли в группу контроля. Всем участникам были проведены физикальное исследование, спирография, суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование церебральных сосудов. **Результаты.** У пациентов с ХОБЛ + АГ в сравнении с контролем наблюдалось увеличение диаметра ( $p = 0,018$ ) и комплекса интима-медиа общей сонной артерии ( $p = 0,003$ ) при отсутствии изменения скоростных показателей, индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI). В бассейне внутренней сонной артерии отмечался рост значений RI ( $p = 0,018$ ). На интракраниальном уровне наблюдалось снижение конечно-диастолической скорости (EDV) ( $p = 0,03$ ) и усредненной по времени средней скорости кровотока (TAV) ( $p = 0,033$ ) без должных изменений RI и PI. При этом в бассейне позвоночной артерии изменений скоростных показателей и индексов не отмечалось. Среди показателей церебральной перфузии у лиц с ХОБЛ + АГ статистически значимо возрастали гидродинамическое сопротивление ( $p = 0,0015$ ), внутричерепное давление (ВЧД) ( $p = 0,0048$ ), при этом индекс церебрального кровотока (ИЦК) был сопоставим с контролем. Оценка венозного мозгового кровотока показала рост диаметра внутренней яремной вены ( $p = 0,021$ ) при неизменных TAV вместе с повышением ВЧД, свидетельствующие о формировании венозной дисфункции. Также было показано, что индекс массы тела, объем форсированного выдоха за первую секунду, систолическое и диастолическое АД в совокупности определяют пиковую систолическую скорость кровотока в среднемозговой артерии. **Заключение.** Мозговой кровоток у пациентов с ХОБЛ + АГ характеризуется изменением артериального кровотока на уровне как интра-, так и экстракраниальных сосудов, при сохранении нормального ИЦК, а также формированием артериовенозной дисгемии, на фоне ремоделирования церебрального сосудистого русла.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, мозговой кровотока, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Поletaева Н. Б., Теплякова О. В., Гришина И. Ф., Клепикова А. А. Особенности мозгового кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):676–687. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-676-687

---

---

## Features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with hypertension

N. B. Poletaeva, O. V. Teplyakova,  
I. F. Grishina, A. A. Klepikova  
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Corresponding author:**  
Nina B. Poletaeva,  
Ural State Medical University,  
3 Repin str., Ekaterinburg, 620028 Russia.  
Phone: 8(343)338–07–87.  
E-mail: ninanova@mail.ru

Received 27 March 2020;  
accepted 11 July 2020.

---

---

### Abstract

**Objective.** The aim of the work was to study the features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with hypertension (HTN). **Design and methods.** A cross-sectional study was conducted, which included 90 males 40–60 years old. Of these, 30 patients with chronic COPD associated with HTN (COPD + HTN) were included in the study group, 30 individuals with isolated COPD were in the comparison group, 30 healthy volunteers were included in the control group. All participants underwent physical examination, spirometry, 24-hour blood pressure monitoring and ultrasound examination of cerebral vessels. **Results.** Patients with COPD + HTN in comparison with the control showed an increase in the diameter ( $p = 0,018$ ) and complex of the intima-media of the common carotid artery ( $p = 0,003$ ) while the velocities, resistance index (RI) and pulsation index (PI) did not change. In the basin of the internal carotid artery an increase in RI values was noted ( $p = 0,018$ ). At the intracranial level there was a decrease in the end-diastolic velocity ( $p = 0,03$ ) and the time-averaged average blood flow velocity (TAV) ( $p = 0,033$ ) without due changes RI and PI. At the same time no changes in speed indicators and indices were noted in the vertebral artery basin. Among the indicators of cerebral perfusion in patients with COPD + HTN, hydrodynamic resistance ( $p = 0,0015$ ), intracranial pressure (ICP) ( $p = 0,0048$ ) significantly increased, and the cerebral blood flow index was comparable with the control. Assessment of venous cerebral blood flow showed an increase in the diameter of the internal jugular vein ( $p = 0,021$ ) with unchanged TAV together with an increase in ICP indicating the formation of venous dysfunction. It was shown that the body mass index, forced expiratory volume at the first second, systolic and diastolic blood pressure together determine the peak systolic blood flow velocity from the midbrain artery. **Conclusions.** The cerebral blood flow in patients with COPD + HTN is characterized by a change in arterial blood flow at the level of both intra- and extracranial vessels, while maintaining a normal cerebral blood flow index, as well as the formation of arteriovenous dyshemia against the background of remodeling of the cerebral vascular bed.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, cerebral blood flow, ultrasound

For citation: Poletaeva NB, Teplyakova OV, Grishina IF, Klepikova AA. Features of cerebral blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):676–687. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-676-687

**Введение**

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают порядка 65 миллионов человек в мире, артериальной гипертензией (АГ) — около 1,13 миллиарда. В 50–85% случаев ХОБЛ и АГ встречаются совместно и усугубляют течение друг друга [1, 2]. Однако многие вопросы совместного влияния этих нозологий на органы и системы остаются неизученными. Современная концепция ХОБЛ как системного заболевания предполагает вовлечение в процесс не только легких, но также сердца, сосудов, центральной нервной системы. Эти же органы являются органами-мишенями АГ. На сегодня известно, что и при ХОБЛ, и при АГ имеют место ремоделирование сердечно-сосудистой системы [3, 4], повышение жесткости и изменение толщины комплекса интима-медиа магистральных артерий [5, 6], эндотелиальная дисфункция [7, 8], изменения церебрального кровотока [9, 10]. Известно, что АГ и ХОБЛ способны оказывать негативное влияние на мозговую гемодинамику, однако в настоящее время практически отсутствуют сведения о состоянии мозгового кровотока при сочетании

указанных нозологий. Кроме того, исходя из социально-экономической, демографической и медицинской значимости проблемы острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также наличия при ХОБЛ и АГ сходных факторов риска (возраст, курение, наследственность и прочее) и патогенетических механизмов (системное воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальная дисфункция и другое [2, 11]), изучение вопроса состояния церебральной гемодинамики при сочетании двух нозологий представляет исследовательский интерес.

**Цель исследования** — проанализировать особенности мозгового кровотока у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, по данным ультразвукового дуплексного сканирования.

**Материалы и методы**

В исследование включено 90 лиц мужского пола, которые в дальнейшем были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 30 пациентов с ХОБЛ II–III стадии, ассоциированной с АГ 1–2-й степени. Группу сравнения составили 30 пациентов с ХОБЛ II–III стадии. В группу контроля вошли 30 здоро-

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Параметр	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Возраст, годы	54,4 ± 2,8 (53,2–55,7)	54,5 ± 2,6 (53,5–55,6)	54,0 ± 2,6 (52,7–55,3)	2,73	1,41	1,5
Индекс курильщика, пачка-лет	0,4 ± 0,35 (0,17–0,54)	40,5 ± 19,3 (33,5–47,5)	45,4 ± 23,4 (32,9–57,8)	< 0,0001	< 0,0001	1,35
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7 ± 2,7 (22,4–25)	23,6 ± 2,7 (22,3–24,8)	23,5 ± 2,7 (22,3–24,8)	2,61	2,4	2,94
ОФВ <sub>1</sub> , %	86 ± 4 (84–86)	45 ± 16 (38–51)	49 ± 14 (42–56)	< 0,0001	< 0,0001	1,05
ФЖЕЛ, %	95 ± 3 (94–96)	54 ± 18 (46–61)	52 ± 15 (45–60)	< 0,0001	< 0,0001	2,4
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	78 ± 3 (77–80)	55 ± 13 (50–61)	57 ± 12 (52–62)	< 0,0001	< 0,0001	2,16
ЧСС, уд/мин	70 ± 9 (67–74)	75 ± 12 (70–80)	76 ± 10 (70–80)	0,30	0,18	2,52
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	126,5 ± 10,2 (122,5–130,5)	126,6 ± 8,6 (123,1–130,1)	151,7 ± 10,2 (146,9–156,5)	2,91	< 0,0001	< 0,0001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	80,8 ± 10,2 (76,8–84,8)	78,3 ± 7,7 (75,3–81,4)	87,9 ± 8,4 (83,9–91,9)	0,96	0,45	0,0006
Длительность ХОБЛ	–	13,22 ± 2,34 (12,3–14,15)	12,65 ± 2,3 (11,57–11,73)	–	–	0,41
Длительность АГ	–	–	10,85 ± 2,37 (9,7–11,96)	–	–	–

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

вых добровольцев. Все лица были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Подробная характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно рекомендациям GOLD 2011. Пациенты, включенные в исследование, были клинически стабильны и получали базисную терапию короткодействующими или пролонгированными ингаляционными М-холинолитиками,  $\beta_2$ -агонистами короткого действия.

Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ВНОК, 2010). Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию (антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики), на фоне которой были достигнуты целевые уровни артериального давления (АД).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 24.06.2015). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Из исследования были исключены пациенты с ХОБЛ в стадии обострения, бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, симптоматическими АГ, неконтролируемой АГ, первичной легочной гипертензией, нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой в анамнезе, врожденными аномалиями развития и клинически значимым атеросклеротическим поражением церебральных сосудов, сахарным диабетом, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, анемией.

Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, включавшее объективный осмотр с аускультацией легких, сердца, сосудов, измерение антропометрических показателей, оценку ИМТ по Кеттле. Выполнялись исследование функции внешнего дыхания согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ATS/ERS, 2005), суточное мониторирование АД согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по изучению артериальной гипертонии (ESH, 2013), ультразвуковое исследование церебрального кровотока согласно алгоритму Ю. М. Никитина [12–14].

Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха с помощью ультразвукового сканера VIVID-7 (General Electric, США).

Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА), диаметры ОСА и внутренней сонных артерий, позвоночных

артерий (ПА), яремных вен (ЯВ), пиковую систолическую скорость (PSV см/сек), конечную диастолическую скорость (EDV, см/сек), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV, см/с), пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI) артерий; усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV, см/с) позвоночных вен, ЯВ, вен Розенталя.

Для оценки церебральной перфузии рассчитывали следующие показатели:

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) [15]:  $ЦПД = TAV / (TAV - EDV) \times (АД_{ср} - ДАД)$ ; где АД ср — среднее артериальное давление ( $АД_{ср} = (САД - ДАД) / 3 + ДАД$ , где САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление).

Гидродинамическое сопротивление (ГС) =  $АД_{ср} / TAV$  [16].

Индекс церебрального кровотока (ИЦК) =  $ЦПД / ГС$  [17].

Показатель внутричерепного давления (ВЧД) (индекс Клингельхофера) =  $RI \times АД_{ср} / TAV$  [18], где RI — резистивный индекс средней мозговой артерии (СМА).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий выборок определяли с помощью теста Левина. Значимость различий в группах показателей с нормальным распределением оценивалась посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), с распределением, отличным от нормального — критерия Краскела–Уоллиса. Апостериорные сравнения проводились с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Для выявления влияния факторов, связанных с параметрами церебральной гемодинамики и определения уровня их значимости, проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. За статистически значимое различие принято  $p < 0,05$ . Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $Mean \pm SD$ ) (95 % доверительный интервал, ДИ), с распределением, отличным от нормального — в виде медианы (Me (25%; 75%) (95 % ДИ)).

### Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 2, среди пациентов с ХОБЛ регистрировались высокие значения КИМ, что свидетельствовало о формировании у пациентов изучаемой группы

## ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО МОЗГОВОГО КРОВотоКА

	Параметр	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ОСА	Диаметр, мм	6,85 ± 0,61 (6,55–7,14)	7,77 ± 2,25 (6,99–8,56)	7,48 ± 0,64 (7,12–7,83)	0,24	0,018	1,86
	КИМ, мм	0,7 ± 0,09 (0,63–0,77)	1,02 ± 0,22 (0,9–1,1)	1,03 ± 0,16 (0,93–1,12)	0,003	0,003	2,88
	PSV, см/с	91,38 ± 13,64 (85,25–97,52)	75,5 ± 17,0 (69,75–81,26)	81,81 ± 27,91 (66,9–96,7)	0,003	0,6	0,96
	EDV, см/с	21,26 ± 6,27 (18,24–24,29)	15,55 ± 6,12 (13,47–17,62)	22,39 ± 9,02 (17,6–27,2)	0,006	1,98	0,006
	TAV, см/с	40,0 ± 7,8 (36,2–43,72)	34,54 ± 7,93 (31,86–37,22)	39,77 ± 11,65 (33,56–45,98)	0,06	2,85	0,18
	RI	0,7 (0,7; 0,76) (0,7–0,8)	0,79 (0,7; 0,82) (0,74–0,80)	0,71 (0,7; 0,74) (0,7–0,73)	0,54	2,37	2,25
	PI	1,8 (1,3; 1,9) (1,6–2,1)	1,65 (1,5; 2) (1,6–1,9)	1,55 (1,4; 1,9) (1,4–1,7)	1,92	1,71	0,45
ВСА	Диаметр, мм	5,5 ± 0,5 (5,37–5,64)	5,57 ± 0,71 (5,38–5,77)	5,7 ± 0,6 (5,41–5,97)	1,71	0,57	1,56
	PSV, см/с	78,1 ± 13,56 (74,4–81,8)	78,75 ± 13,58 (75,04–82,45)	80,32 ± 14,60 (73,48–87,15)	2,4	1,62	1,98
	EDV, см/с	32,45 ± 11,19 (29,39–35,50)	26,78 ± 7,37 (24,77–28,79)	27,27 ± 8,85 (23,12–31,41)	0,006	0,18	2,43
	TAV, см/с	47,92 ± 9,51 (45,32–50,51)	45,80 ± 9,5 (43,2–48,39)	47,57 ± 10,46 (42,67–52,47)	0,72	2,67	1,47
	RI	0,6 (0,56; 0,6) (0,56; 0,6)	0,64 (0,6; 0,7) (0,62–0,68)	0,66 (0,58; 0,69) (0,61–0,69)	< 0,0001	0,018	2,46
	PI	0,9 (0,9; 1,1) (0,9–1,0)	1,2 (1; 1,3) (1–1,2)	1,1 (0,9; 1,3) (0,9–1,3)	0,0027	0,21	2,1
СМА	PSV, см/с	91,16 ± 12,83 (87,66–94,67)	84,37 ± 14,61 (80,17–88,56)	81,34 ± 19,3 (71,75–90,95)	0,042	0,048	1,50
	EDV, см/с	41,94 ± 7,94 (39,77–44,06)	33,24 ± 8,05 (30,93–35,56)	36,10 ± 9,08 (31,59–40,61)	< 0,0001	0,03	0,66
	TAV, см/с	62,12 ± 10,96 (59,12–65,04)	54,25 ± 10,61 (51,2–57,3)	53,86 ± 12,73 (47,53–60,19)	< 0,0001	0,033	2,7
	RI	0,5 (0,5; 0,58) (0,5–0,56)	0,6 (0,55; 0,63) (0,58–0,6)	0,56 (0,50; 0,58) (0,50–0,58)	< 0,0001	0,66	0,027
	PI	0,8 (0,7; 0,9) (0,7–0,8)	0,9 (0,80; 1,10) (0,9–1,0)	0,8 (0,73; 0,90) (0,7–0,9)	< 0,0001	0,84	0,018
ПА	Диаметр, мм	3,77 ± 0,53 (3,63–3,91)	3,7 ± 0,46 (3,63–3,89)	3,95 ± 0,38 (3,77–4,12)	2,79	0,54	0,46
	PSV, см/с	43,69 ± 9,57 (41,13–46,25)	47,82 ± 11,12 (44,73–50,92)	47,33 ± 9,58 (42,84–51,82)	0,12	0,42	2,58
	EDV, см/с	14,29 ± 4,42 (13,1–15,47)	13,76 ± 4,63 (12,47–15,05)	14,24 ± 4,29 (12,23–16,24)	1,62	2,88	2,07
	TAV, см/с	23,36 ± 5,21 (21,96–24,75)	26,55 ± 9,68 (23,86–29,25)	25,62 ± 4,97 (23,3–27,95)	0,099	0,27	2,07
	RI	0,64 (0,6; 0,69) (0,6–0,69)	0,7 (0,64; 0,78) (0,67–0,74)	0,64 (0,6; 0,7) (0,61–0,7)	0,012	1,29	0,51
	PI	1,2 (1,1; 1,3) (1,1–1,4)	1,3 (1,2; 1,5) (1,2–1,4)	1,3 (1,1; 1,3) (1,1–1,33)	0,12	2,91	0,15

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПА — позвоночная артерия; КИМ — комплекс интима-медиа; PSV — пиковая систолическая скорость; EDV — конечная диастолическая скорость; TAV — усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI — индекс резистентности; PI — пульсационный индекс.

преимущественно гипертрофического варианта ремоделирования сосудистой стенки. Напротив, у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, дилатация сосудистой стенки ОСА в сочетании с ее гипертрофией, вероятно, указывала на формирование у пациентов с данной патологией преимущественно его эксцентрично-концентрического варианта.

В группе пациентов с ХОБЛ в сравнении с контролем и лицами с коморбидной патологией было отмечено статистически значимое снижение EDV при практически неизменных значениях RI и PI, что свидетельствовало о снижении упруго-эластических свойств ОСА у данной категории лиц, тогда как у лиц с ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдалась дилатация ОСА в сочетании с сопоставимыми с контролем значениями EDV, RI и PI, что могло быть свидетельством более выраженной ригидности и жесткости сосудистой стенки у пациентов с коморбидной патологией.

При сравнительном анализе показателей структурно-функционального состояния внутренней сонной артерии в исследуемых группах установлено, что у лиц с ХОБЛ при сохраненном диаметре артерии снижение скорости кровотока сопровождалось явным ростом значений индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса, что свидетельствует о ригидности сосудистой стенки и, в определенной степени, сохранении сосудистого тонуса. У пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ имел место значимый рост индекса резистентности на фоне сопоставимых с контролем значений EDV, что, возможно, обусловлено повышением тонуса сосудов и, вероятно, нарушением компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики на данном уровне.

Статистически значимые различия в исследуемых клинических группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по СМА. У пациентов с ХОБЛ имело место снижение скорости кровотока на фоне высоких значений индекса резистентности и пульсационного индекса. Выявленные особенности состояния кровотока в СМА могут свидетельствовать о снижении эластичности магистральных артерий, увеличении тонуса мышц сосудистой стенки и периферического сопротивления кровотоку, а также, возможно, эндотелиальной дисфункции с формированием преимущественно гиперконстрикторного варианта.

Среди лиц с коморбидной патологией снижение скоростных показателей, напротив, сочеталось с неизменными значениями RI и PI, что может быть проявлением нарушения процесса ауторегуляции кровотока вследствие нарушения механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, а также, по-

видимому, реактивности мелких пенетрирующих сосудов мозга.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка параметров кровотока в вертебро-базиллярном бассейне.

Анализ скоростных показателей в группе пациентов с ХОБЛ продемонстрировал статистически значимый рост индекса резистентности в сравнении с контролем, тогда как другие показатели кровотока оставались неизменными, что можно объяснить включением ПА в процесс компенсации недостаточности кровотока в каротидном бассейне, поскольку ПА, как филогенетически более «старые» и устойчивые к гипоксии, в условиях нарушения кровотока в сонных артериях могут принимать на себя роль шунтирующего механизма.

В группе пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ значимой динамики изменений кровотока в бассейне ПА в сравнении с пациентами с ХОБЛ и контролем выявлено не было, что может служить подтверждением отсутствия компенсации со стороны бассейна ПА, по-видимому, связанного со структурной перестройкой последних.

Для оценки особенностей церебральной гемодинамики следует учитывать не только состояние артериальной гемоциркуляции, но и ВЧД, состояние венозного оттока. С этой целью нами проанализированы такие показатели, как ВЧД, ЦПД, гидродинамическое сопротивление и ИЦК. Результаты анализа параметров церебральной перфузии не выявили различий ЦПД у пациентов с изолированной ХОБЛ и коморбидной патологией в сравнении с группой контроля (табл. 3). Аналогичные данные в исследуемых группах были получены и в отношении такого показателя, как интегральный показатель мозговой перфузии — ИЦК. Вместе с тем обращал на себя внимание факт статистически значимого увеличения таких гемодинамических показателей, как гидродинамическое сопротивление, что может быть объяснено спазмом и ремоделированием сосудистого церебрального русла как при ХОБЛ, так и при АГ, и рост ВЧД, свидетельствующий, вероятно, о нарушениях ликвородинамики и венозного оттока у пациентов с данной патологией.

Оценка параметров венозного кровотока продемонстрировала отсутствие различий между группами по скоростным показателям (табл. 4). Однако в группе ХОБЛ в ассоциации с АГ наблюдался статистически значимый рост диаметра внутренней ЯВ в сравнении с контролем. В норме растяжимость внутренней ЯВ определяет состояние мозгового венозного оттока и поддерживает церебральное венозное давление в пределах нормальных значений, что может рассматриваться в качестве доказательств

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

Показатель	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ЦПД	47,39 ± 10,40 (43,2–51,6)	49,3 ± 10,0 (45,1–53,5)	55,34 ± 10,39 (47,9–62,8)	1,53	0,144	0,36
ПГС	1,58 ± 0,29 (1,47–1,7)	1,95 ± 0,49 (1,75–2,16)	2,05 ± 0,43 (1,74–2,36)	0,0045	0,0015	1,8
ВЧД	0,87 ± 0,2 (0,79–0,95)	1,19 ± 0,39 (1,0–1,36)	1,14 ± 0,25 (0,96–1,33)	0,0015	0,0048	2,13
ИЦК	31,4 ± 11,0 (27,0–35,8)	26,75 ± 8,87 (23,0–30,5)	28,04 ± 7,95 (22,35–33,74)	0,11	0,39	2,07

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ЦПД — церебральное перфузионное давление; ПГС — показатель гидродинамического сопротивления; ВЧД — внутричерепное давление; ИЦК — индекс церебрального кровотока.

## ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

	Показатель	Группа контроля n = 30 (1)	Группа ХОБЛ n = 30 (2)	Группа ХОБЛ + АГ n = 30 (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ВР	TAV, см/с	11,76 ± 2,53 (11,0–12,5)	13,30 ± 4,2 (12,0–14,7)	12,0 ± 2,33 (10,8–13,2)	0,12	2,22	0,75
Внутренняя ЯВ	Диаметр, мм	12,03 ± 4,9 (10,7–13,3)	13,83 ± 5,6 (12,2–15,4)	15,2 ± 4,6 (13,3– 17,0)	0,24	0,021	0,9
	TAV, см/с	36,6 ± 17,6 (31,9–41,3)	45,6 ± 29,8 (37,7–53,4)	32,8 ± 17,4 (25,8–39,9)	0,18	1,08	0,138
ПВ	TAV, см/с	24 (14; 35) (15–28)	26 (18; 36) (20–32)	24 (16,5; 30,5) (19–27)	0,87	0,87	2,01

**Примечание:** ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ВР — вена Розенталя; ЯВ — яремная вена; ПВ — позвоночная вена; TAV — усредненная по времени средняя скорость.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РЯДА ФАКТОРОВ НА ПИКОВУЮ СИСТОЛИЧЕСКУЮ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Фактор	β	95% ДИ	SE	p
Свободный член	177,94	55,04–300,84	50,22	0,012
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	–6,0	–10,95–(–1,05)	2,03	0,025
САД, мм рт. ст.	1,06	0,05–2,07	0,41	0,042
Индекс курильщика, пачка-лет	–1,06	–1,78–(–0,33)	0,30	0,012
ДАД, мм рт. ст.	–0,78	–1,87–0,31	0,45	0,13
R <sup>2</sup> для модели = 0,65; p = 0,032				

**Примечание:** β — коэффициент регрессии; ДИ — доверительный интервал коэффициента регрессии; SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации.

венозного застоя и формирования артериально-венозного типа ангиопатии у пациентов с данной коморбидной патологией.

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров ХОБЛ, а также ХОБЛ в ассоциации с АГ и показателей церебральной гемодинамики, нами были проанализированы модели множественной линейной регрессии. Зависимыми переменными являлись показатели церебрального кровотока, независимыми — возраст больного, объем форсированного выдоха за первую секунду, стадия ХОБЛ, ИМТ, индекс курильщика, САД, ДАД.

По результатам анализа было выявлено, что у лиц с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, совокупность таких факторов, как ИМТ ( $\beta = -6,0$ ;  $p = 0,025$ ), САД ( $\beta = 1,06$ ;  $p = 0,042$ ), индекс курильщика ( $\beta = -1,06$ ;  $p = 0,012$ ), ДАД ( $\beta = -0,78$ ,  $p = 0,13$ ) описывают 65% вариабельности пиковой систолической скорости кровотока СМА ( $R^2 = 0,65$ ,  $p = 0,032$ ) (табл. 5).

Статистически значимый вклад выше приведенных факторов, по-видимому, связан с патогенетическим воздействием каждого на упруго-эластические свойства артерий и позволяет прогнозировать снижение PSV СМА. Так, исходя из полученных данных, можно предполагать, что увеличение ИМТ на  $1 \text{ кг/м}^2$  приведет к снижению PSV СМА на  $6 \text{ см/с}$ , снижение САД на  $1 \text{ мм рт. ст.}$  уменьшит пиковую систолическую скорость СМА на  $1,06 \text{ см/с}$ , а рост индекса курильщика на  $1 \text{ пачка/лет}$  может снизить PSV СМА на  $1,06 \text{ см/с}$ . Влияние ДАД, хотя и имеет место, однако в меньшей степени связано с PSV СМА.

Модель, полученная в отношении пиковой систолической скорости кровотока в СМА в группе с изолированной ХОБЛ, включала в себя возраст ( $\beta = -0,57$ ;  $p = 0,30$ ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $\beta = 0,3$ ;  $p = 0,25$ ), индекс курильщика ( $\beta = 0,28$ ;  $p = 0,32$ ) (табл. 6). В связи с тем, что влияние перечисленных факторов не достигло уровня статистической значимости, а также

низким качеством полученной модели ( $R^2 = 0,015$ ;  $p = 0,38$ ), можно заключить, что у лиц с ХОБЛ, вероятно, имеются иные предикторы интрацеребрального артериального кровотока, что может послужить направлением дальнейших исследований.

### Обсуждение

Общеизвестно, что в ауторегуляции церебрального кровотока выделяют 3 механизма: нейрогенный, миогенный, метаболический [19, 20]. И ХОБЛ, и АГ посредством таких патофизиологических факторов, как гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация симпатoadrenalовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и прочие, непосредственно и опосредованно могут влиять на эти механизмы, приводить к структурно-функциональным изменениям мозговых сосудов.

Так, длительно существующая гипоксия способна подавлять экспрессию генов эндотелиоцитов, отвечающих за синтез вазодилатирующих веществ — оксида азота, простаглицина, простагландина E<sub>2</sub>, гиперполяризующего фактора, и стимулировать продукцию вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбосана A<sub>2</sub>, серотонина, сфингозина 1, эндотелиновых рецепторов, серотонинового транспортера и прочего, приводя к смещению сосудистой реакции в сторону вазоспазма [21, 22]. Также хроническая гипоксия стимулирует синтез эндотелиальными клетками фибронектина, ламинина, эластина, при этом синтез протеингликанов и веществ, которые ингибируют рост гладкомышечных клеток, снижается, что приводит к активной пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда. Аналогичным образом гипоксия действует на фибробласты, которые, вырабатывая провоспалительные цито- и хемокины, привлекают моноциты/фиброциты к периваскулярному пространству, где те участвуют в процессах ремоделирования, ангиогенеза, синтеза коллагена и прочих [23, 24].

Таблица 6

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ РЯДА ФАКТОРОВ НА ПИКОВУЮ СИСТОЛИЧЕСКУЮ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Фактор	$\beta$	95% ДИ	SE	p
Свободный член	95,38	27,2–163,5	32,31	0,009
Возраст, годы	-0,57	-1,68–0,55	0,53	0,30
ОФV <sub>1</sub> , %	0,3	-0,23–0,83	0,25	0,25
Индекс курильщика, пачка-лет	0,28	-0,29–0,85	0,27	0,32
$R^2$ для модели = 0,015; $p = 0,38$				

**Примечание:**  $\beta$  — коэффициент регрессии; ДИ — доверительный интервал коэффициента регрессии; SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии; ОФV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду;  $R^2$  — коэффициент детерминации.

Оксидативный стресс, присущий обоим нозологиям, влечет за собой дезорганизацию структуры коллагена, повреждение клеточных и молекулярных элементов, активирует в сосудистой стенке ростовые и прокоагулянтные факторы, что ведет к нарушению ее структуры. Свободные радикалы инактивируют действие оксида азота, вырабатываемого эндотелием церебральных сосудов, нивелируя вазодилатирующие, антиагрегантные, антипролиферативные и противовоспалительные свойства эндотелия. Возникшее под действием активных форм кислорода воспаление в стенке сосуда через активацию ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B) индуцирует синтез цитокинов, что в свою очередь увеличивает выработку активных форм кислорода и создает порочный круг, усиливающий сосудистую дисфункцию [25–29].

Системное воспаление путем воздействия провоспалительных агентов (интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , С-реактивного белка, матричных металлопротеиназ и прочего) на сосудистую стенку также способно приводить к эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, изменению реактивности, ускоренному атерогенезу церебральных сосудов [30, 31].

Многие пациенты с ХОБЛ, несмотря на заболевание, остаются активными курильщиками. Табачный дым агрессивно воздействует на сосудистую стенку, напрямую повреждая эндотелиоциты, приводя к эндотелиальной дисфункции, атерогенезу, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток, приводя к депозиции эластина и коллагена в стенке [32, 33]. Не последняя роль в состоянии мозгового кровотока принадлежит симпатoadренальной системе [34]. Симпатические нервные волокна имеются в большом количестве в сосудистой сети головного мозга, однако симпатические влияния на сосуды головного мозга ограничены по сравнению с влиянием на периферические кровеносные сосуды. Крупные артерии сокращаются под влиянием норадреналина, паренхимальные артериолы имеют бета-адренорецепторы и расслабляются под действием адреналина. Тем не менее экспериментально показано, что у лиц с АГ преобладает церебральная вазоконстрикция [19, 20, 35].

Важная роль в структурно-функциональных изменениях церебрального сосудистого русла остается за РААС [36]. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует сосудистое ремоделирование. На клеточном уровне ангиотензин II является индуктором синтеза трансформирующего фактора роста  $\beta$ , который стимулирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, индуцирует воспаление и синте-

тическую активность последних, вызывая структурную перестройку, в том числе и церебральных сосудов. Профиброгенным действием в отношении сосудистой стенки обладает альдостерон. Также активация РААС приводит к увеличению секреции эндотелина, стимуляции образования перекисных радикалов, провоспалительных цитокинов, увеличению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, обладающих атерогенным эффектом [37–39].

Нарушение артериального мозгового кровотока лежит в основе церебральных венозных расстройств. Ремоделирование артериального русла сопровождается ослаблением пульсовой волны, которая участвует в «проталкивании» крови в вены и приводит к венозному застою [40, 41]. Кроме того, венозное русло также подвержено структурной перестройке в виде накопления коллагена в стенке сосуда (венозный коллагеноз) [42]. Данные изменения зачастую становятся причиной венозной ишемии, увеличивают сосудистое сопротивление, нарушают циркуляцию интерстициальной жидкости с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера и формированием вазогенного отека.

Также церебральная венозная дисгемия может быть непосредственно связана с нарушениями центральной гемодинамики. Гипертрофия с дилатацией правых камер сердца может приводить к повышению давления в верхней полой вене и застою в венах головного мозга, а также повышению ВЧД [43]. Дополнительным фактором может выступать свойственное ХОБЛ повышенное внутригрудное давление [44].

Настоящее исследование продемонстрировало, что у пациентов с изолированной ХОБЛ наблюдается снижение скоростных показателей артериального мозгового кровотока на фоне изменения эластических свойств сосудов, а также нарушения венозного и ликворооттока при сохранении церебральной ауторегуляции.

У пациентов с ХОБЛ в ассоциации с АГ были выявлены локальные нарушения церебральной гемодинамики в виде снижения скоростных показателей и недостаточности, а порой даже неадекватности компенсаторных механизмов на интракраниальном уровне вследствие изменения эластичности и жесткости артерий, повышение ВЧД и признаки венозной дисфункции при сохранении интегрального показателя — ИЦК. В качестве предикторов снижения интрацеребрального кровотока определены такие факторы, как ИМТ, индекс курильщика, САД, ДАД.

Таким образом, пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, характеризуются, в отличие от пациентов с изолированной ХОБЛ, нарушением церебрально-

го кровотока и процессов его ауторегуляции, что позволяет отнести таких больных к группе риска острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, когнитивной дисфункции и обосновывает необходимость включения в комплексное обследование таких пациентов ультразвукового исследования церебральной гемодинамики. Полученная модель вклада курения, ИМТ, САД и ДАД в состояние интракраниального кровотока позволяет прогнозировать нарушения церебральной гемодинамики на интракраниальном уровне, а также в дальнейшем может лечь в основу мероприятий по их коррекции и профилактике.

Такого рода исследование в отношении пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, проведено впервые. Ранее похожие аспекты были изучены лишь у пациентов с изолированным течением ХОБЛ и АГ.

К недостаткам нашего исследования можно отнести малый размер выборки, что может влиять на статистическую мощность исследования, а также включение в исследование лиц со II и III стадией ХОБЛ. Это связано со структурой обращаемости на амбулаторном этапе и не позволяет в полной мере оценить церебральный кровоток при ХОБЛ на всех стадиях заболевания.

### Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ отмечается снижение церебрального кровотока на экстракраниальном уровне на фоне изменения упруго-эластических свойств магистральных артерий при сохранении адекватных компенсаторных механизмов, тогда как у лиц с коморбидной патологией имеет место изменение эластичности и жесткости артериальной стенки, а также нарушение процессов ауторегуляции.

2. На интракраниальном уровне обе нозологические группы продемонстрировали снижение скоростных показателей, однако в группе с ХОБЛ, ассоциированной с АГ, данные изменения сопровождаются нарушением ауторегуляции.

3. Как у пациентов с ХОБЛ, так и с ХОБЛ в ассоциации с АГ, имеют место нарушение венозного оттока и рост ВЧД.

4. В качестве предикторов изменений интракраниального артериального кровотока у лиц с коморбидной патологией может выступать совокупность таких факторов, как ИМТ, индекс курильщика, САД и ДАД.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2229–2236. doi:10.2147/COPD.S111724
2. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *Российский медицинский журнал*. 2014;11:811–816. [Vertkin AL, Skotnikov AS, Tikhonovskaya EYu, Oralbekova ZhM, Gubzhokova OM. Comorbidity in COPD: the role of chronic systemic inflammation. *Russ Med J*. 2014;11:811–816. In Russian].
3. Задюнченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б. Хроническое легочное сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2003;4(42):6–11 [Zadionchenko VS, Pogonchenkova IV, Grineva ZO, Nesterenko OI, Holodkova NB. Chronic pulmonary heart. *Russ J Cardiol*. 2003;4(42):6–11. In Russian].
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. *Сердце*. 2002;1(5):232–234. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Remodeling of the heart with hypertension. *Heart*. 2002;1(5):232–234. In Russian].
5. Булдакова И.А., Григоренко А.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011;4:115–118. [Buldakova IA, Grigorenko AA. Changes in the arterial vascular bed in chronic obstructive pulmonary disease. *Far Eastern Med J*. 2011;4:115–118. In Russian].
6. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Терапевтический архив*. 2008;11:89–94. [Geltzer BI, Brodskaya TA, Nevzorova VA. Arterial stiffness and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance. *Ther Arch*. 2008;11:89–94. In Russian].
7. Назарова О.А., Назарова А.В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012;17(2):60–66. [Nazarova OA, Nazarova AV. Vascular damage in arterial hypertension. *Bull Ivanovo Med Acad*. 2012;17(2):60–66. In Russian].
8. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2007;79(3):76–84. [Brodskaya TA, Nevzorova VA, Gelzer BI. Endothelial dysfunction and respiratory disease. *Ther Arch*. 2007;79(3):76–84. In Russian].
9. Кунцевская И.В. Диагностика и лечение нарушений церебральной гемодинамики у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Международный неврологический журнал*. 2014;4(66):132–136. [Kuntsevskaya IV. Diagnosis and treatment of cerebral hemodynamic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Neurol J*. 2014;4(66):132–136. In Russian].
10. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):255–226. doi:10.1159/000446082
11. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–580.
12. Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Лопатко Д.Н., Белов В.Г. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;4:12–15. [Nikitin YuM, Belova LA, Mashin VV, Lopatko DN, Belov VG. Clinical, neurological and ultrasound

criteria for constitutional venous insufficiency in hypertensive encephalopathy. *Kremlin Med. Clinical Herald*. 2010;4:12–15. In Russian].

13. Никитин Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2007;20:46–49. [Nikitin YuM. Algorithm for ultrasound diagnosis of lesions of functional morphological levels of blood supply to the brain in neurological practice. *J Neurol Psych S. S. Korsakova*. 2007;20:46–49. In Russian].

14. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплерографическая диагностика в клинике. Иваново: МИК; 2004. 496 с.

15. Belfort MA. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):814–821. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08403.x

16. Evans DH. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14(2):103–110. doi:10.1016/0301-5629(88)90176-7

17. Williams KP. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: a report of three cases. *Am J Obstet Gynaecol*. 1999;181(5Pt1):1162–1165. doi:10.1016/s0002-9378(99)70101-8

18. Klingelhöfer J, Conrad B, Benecke R, Sander D, Markakis E. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. *Stroke*. 1988;235(3):159–162. doi:10.1007/bf0314307

19. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841–859. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953

20. ter Laan M, van Dijk JM, Elting JW, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):361–367. doi:10.1093/bja/aet122

21. Lahousse L, Vernooij MW, Darweesh SK, Akoudad S, Loth DW, Joos GF et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral microbleeds. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):783–788. doi:10.1164/rccm.201303-0455OC

22. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798–807. doi:10.1378/chest.12-0938

23. Замечник Т. В., Рогова Л. Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(2):393–394. [Observer TV, Rogova LN. Hypoxia as a trigger factor in the development of endothelial dysfunction and inflammation of the vascular wall (review). *Bull New Med Tech*. 2012;19(2):393–394. In Russian].

24. Грищенко О. О., Бродовская Т. О. К вопросу о влиянии обструктивного апноэ сна на церебральную гемодинамику в контексте концепции раннего старения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4S2(24):27. doi:10.15829/1560-4071-2019-s2. [Grishchenko OO, Brodovskaya TO. On the effect of obstructive sleep apnea on cerebral hemodynamics in the context of the concept of early aging. *Russ J Cardiol*. 2019;4S2(24):27. doi:10.15829/1560-4071-2019-s2. In Russian].

25. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clinical Science*. Portland Press Ltd. 2016;130(13):1039–1050. doi:10.1042/CS20160043

26. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н., Заяц Ю. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):81–88. [Geltser BI, Kurpatov IG, Kotelnikov VN, Zayats Yu V. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebro-

vascular disease: structural, functional and clinical aspects of comorbidity. *Ther Arch*. 2018;90(3):81–88. In Russian].

27. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giordino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005

28. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):4–14.

29. Caramori G, Kirkham P, Barczyk A, Di Stefano A, Adcock I. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1340:55–64. doi:10.1111/nyas.12619

30. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4329. doi:10.3390/ijms20184329

31. Berg K, Wright, JL. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(12):1423–1428. doi:10.5858/arpa.2015-0455-rs

32. Монгирдиене А., Вижелиене Д., Куршветене Л. Воздействие никотина и смол, находящихся в табачном дыме, на процесс атерогенеза. *Кардиология*. 2012;52(9):87–93. [Mongirdiene A, Viezhelien D, Kursvetene L. The effect of nicotine and tar contained in tobacco smoke on the process of atherogenesis. *Cardiology*. 2012;52(9):87–93. In Russian].

33. Sordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(4):219–230. doi:10.1038/nrcardio.2013.8

34. van Gestel AJ, Kohler M, Clarenbach CF. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Discov Med*. 2012;14(79):359–368.

35. Ogoh S. Interaction between the respiratory system and cerebral blood flow regulation. *J Appl Physiol*. 2019;127(5):1197–1205. doi:10.1152/jappphysiol.00057.2019

36. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2129–2149. doi:10.1177/0271678X18800589

37. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344–352. doi:10.1080/10641963.2017.1377218

38. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627–1738. doi:10.1152/physrev.00038.2017

39. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506–3515. doi:10.2174/092986711796642562

40. Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5(2):157–167. doi:10.2174/1874609811205020157

41. Tong LS, Guo ZN, Ou YB, Yu YN, Zhan XC, Tang J et al. Cerebral venous collaterals: a new fort for fighting ischemic stroke? *Prog Neurobiol*. 2018;163–164:172–193. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.11.001

42. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoa-

raiosis. *Radiology*. 1995;194(2):469–476. doi:10.1148/radiology.194.2.7824728

43. Ives SJ, Harris RA, Witman MA, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance. *Hypertension*. 2014;63(3):459–467. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255

44. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Molnar A, Prodan CI, Kiss T et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):1124–1140. doi:10.1152/ajpheart.00776.2018

#### **Информация об авторах**

Полетаева Нина Борисовна — ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7674–2893, e-mail: ninanova@mail.ru;

Теплякова Ольга Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2114–0419, e-mail: oteplyakova69@gmail.com;

Гришина Ирина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9004–3711, e-mail: grishif@mail.ru;

Клепикова Анна Алексеевна — студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3717–9281, e-mail: annaklepikova@mail.ru.

#### **Author information**

Nina B. Poletaeva, MD, Assistant, Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0001–7674–2893, e-mail: ninanova@mail.ru;

Olga V. Teplyakova, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0003–2114–0419, e-mail: oteplyakova69@gmail.com;

Irina F. Grishina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–9004–3711, e-mail: grishif@mail.ru;

Anna A. Klepikova, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–3717–9281, e-mail: annaklepikova@mail.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 615.2:616.12-008.331

## Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у мультиморбидных больных в амбулаторных условиях

**Н. В. Изможерова, А. А. Попов,  
В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов**  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Екатеринбург, Россия

### Контактная информация:

Изможерова Надежда Владимировна,  
ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ,  
ул. Ключевская, д. 17, Екатеринбург,  
Россия, 620030.  
Тел.: 8(343)214–86–94.  
E-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
02.07.19 и принята к печати 08.03.20.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценка особенностей назначения антигипертензивной терапии (АГТ) у амбулаторных пациентов в зависимости от наличия коморбидных заболеваний и уровня мультиморбидности. **Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ). Во всех случаях проведен структурированный сбор жалоб и анамнеза, анкетирование, антропометрия, офисное измерение артериального давления (АД). Уровень мультиморбидности оценивали с помощью индекса Чарлсон (ИЧ), на основании значения которого пациенты были разделены на 2 группы: 1 — с умеренным уровнем мультиморбидности ( $\leq 4$  баллов), 2 — с высоким ( $\geq 5$  баллов). Для медиан и долей вычислены двусторонние точные 95-процентные доверительные интервалы. **Результаты.** В исследованной выборке из 100 ( $_{64,3}^{71,4}_{78,6}$  %) женщин и 40 ( $_{21,4}^{28,6}_{35,7}$  %) мужчин медиана возраста составила  $_{65}^{68}_{70}$  лет, медиана ИЧ —  $_{4}^{5}_{5}$ . В группу умеренной мультиморбидности вошли 63 пациента, высокой — 77. Тяжесть АГ не различалась у пациентов обеих групп. Пациенты группы 2 имели более высокие уровни кардиоваскулярного риска ( $\chi^2 = 17,2$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,00018$ ), у них чаще выявлялись ассоциированные клинические состояния ( $\chi^2 = 27,1$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,00001$ ). К моменту обследования АГТ была инициирована у 137 ( $_{95,0}^{97,9}_{100,0}$  %) пациентов. Монотерапия проводилась у 20 человек ( $_{8,8}^{14,6}_{20,4}$  %), комбинированную АГТ получали 117 ( $_{79,6}^{85,4}_{91,2}$  %): 50 пациентов ( $_{21,2}^{36,5}_{43,8}$  %) получали 2 препарата, 67 ( $_{40,9}^{48,9}_{56,9}$  %) — три и более. Количество антигипертензивных препаратов было выше у пациентов группы высокой мультиморбидности, чем у группы низкой мультиморбидности ( $\chi^2 = 6,7$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,036$ ). Степень АГ не влияла на количество антигипертензивных средств ( $\chi^2 = 3,8$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,44$ ). Пациенты группы 2 чаще принимали  $\beta_1$ -адреноблокаторы ( $p = 0,027$ ) и моксонидин ( $p = 0,042$ ). Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) снижал частоту достижения целевых значений АД у больных, которым назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $p = 0,002$ ). Частота достижения целевых значений АД составила  $_{42,9}^{50,7}_{58,6}$  %, она не зависела от количества назначаемых препаратов ( $p = 0,07$ ) и не различалась в группах умеренной и высокой мультиморбидности ( $p = 0,87$ ). **Заключение.** Мультиморбидным пациентам требуется применение большего количества антигипертензивных средств для контроля АГ. При подборе АГТ необходимо учитывать общий уровень мультиморбидности, особен-

ности конкретных сопутствующих заболеваний и лекарственные взаимодействия. Прием НПВС оказывает существенное влияние на эффективность АГТ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мультиморбидность, коморбидность, фармакотерапия, антигипертензивная терапия, нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М., Шамбатов М. А. Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у мультиморбидных больных в амбулаторных условиях. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):688–698. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-688-698

## Antihypertensive therapy features in multimorbid outpatients

N. V. Izmozherova, A. A. Popov,  
V. M. Bakhtin, M. A. Shambatov  
The Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

**Corresponding author:**

Nadezhda V. Izmozherova,  
The Ural State Medical University,  
17 Klyuchevskaya street, Yekaterinburg,  
620030 Russia.  
Phone: 8(343)214-86-94.  
E-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

Received 2 July 2019;  
accepted 8 March 2020.

### Abstract

**Objective.** To assess the characteristics of antihypertensive therapy (AHT) in outpatient patients in relation to comorbidities and multimorbidity level. **Design and methods.** A cross-sectional study included 140 patients with diagnosed hypertension (HTN). We performed a standardized complaints and medical history registration, questionnaire survey, anthropometry, office blood pressure (BP) assessment. Based on Charlson index the patients were divided into 2 groups: group 1 with moderate multimorbidity ( $\leq 4$  points), group 2 with high multimorbidity level ( $\geq 5$  points). The data are presented as median and proportions with bi-directional 95% confidence interval. **Results.** In the sampling of 100 ( $_{64,3}^{71,4}$ ,  $_{78,6}^{78,6}$ %) women and 40 ( $_{21,4}^{28,6}$ ,  $_{35,7}^{35,7}$ %) men median age was  $_{65}^{68}$ ,  $_{70}^{70}$ , median Charlson index was  $_{4}^{5}$ ,  $_{5}^{5}$ . Group with moderate multimorbidity included 63 patients. High multimorbidity group included 77 subjects. HTN degree did not differ between the groups. Subjects from group 2 had higher level of cardiovascular risk ( $\chi^2 = 17,2$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,00018$ ) and were more likely to have a history of HTN-associated clinical conditions ( $\chi^2 = 27,1$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,00000$ ). By the time of examination, AHT was started in 137 ( $_{95,0}^{97,9}$ ,  $_{100,0}^{100,0}$ %) patients. Monotherapy was ongoing in 20 cases ( $_{8,8}^{14,3}$ ,  $_{20,4}^{20,4}$ %), combined AHT was prescribed to 117 ( $_{79,6}^{85,4}$ ,  $_{91,2}^{91,2}$ %) persons: 50 ( $_{21,2}^{36,5}$ ,  $_{43,8}^{43,8}$ %) patients received 2 drugs, 67 ( $_{40,9}^{48,9}$ ,  $_{56,9}^{56,9}$ %) patients received  $\geq 3$  drugs. Number of antihypertensive drugs was higher in patients of group 2 than in group 1 ( $\chi^2 = 6,7$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,036$ ). Drug number was not associated with HTN degree ( $\chi^2 = 3,8$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,44$ ). Patients from group 2 were more likely to take  $\beta_1$ -blockers ( $p = 0,027$ ) and moxonidine ( $p = 0,042$ ). Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduced the frequency of achieving the target BP level in patients treated by angiotensin converting enzyme inhibitors ( $p = 0,002$ ). The frequency of achieving target BP was  $_{42,9}^{50,7}$ ,  $_{58,6}^{58,6}$ %, it was independent of the number of prescribed drugs ( $p = 0,07$ ) and did not differ in the groups of moderate and high multimorbidity ( $p = 0,87$ ). **Conclusions.** Multimorbid patients require combined antihypertensive drugs to control hypertension. Multimorbidity level, comorbidities and drug-to-drug interactions should be taken into account during individualized HTN management. NSAID significantly affect the effectiveness of antihypertensive therapy.

**Key words:** hypertension, multimorbidity, comorbidity, pharmacotherapy, antihypertensive therapy, non-steroid anti-inflammatory drugs

*For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM, Shambatov MA. Antihypertensive therapy features in multimorbid outpatients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):688–698. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-688-698*

## Введение

Значительная доля больных артериальной гипертонией (АГ) представлена пациентами старшей возрастной группы, для которых характерна мультиморбидность, признанная независимым фактором риска преждевременной смерти [1]. Полипрагмазия, практически неизбежная при мультиморбидности, повышает риск нежелательных лекарственных взаимодействий, негативно влияющих на эффективность и безопасность проводимой терапии.

Ключевую роль в ведении мультиморбидных пациентов играет врач «первого контакта» [1].

**Цель исследования** — оценка особенностей назначения антигипертензивной терапии (АГТ) у амбулаторных пациентов в зависимости от наличия коморбидных заболеваний и уровня мультиморбидности.

## Материалы и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включено 140 пациентов с АГ. Критериями включения были установленный диагноз АГ (систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. на момент исследования или до инициации АГТ) и наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие.

Исследование проводилось на базе амбулаторно-поликлинических учреждений Екатеринбурга в период с 01.06.2018 по 01.11.2018. Работа получила одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ на заседании № 5 от 18.05.2018.

Анкетирование респондентов проводилось с помощью специально разработанного опросника. Всем пациентам проводились антропометрия, определение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Измерение АД проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [2]: первично АД однократно определялось на обеих руках, после чего выбиралась рука с наибольшим значением, и на ней проводилось еще два измерения с интервалом в 2 минуты. Далее рассчитывалось среднее значение АД из трех измерений на выбранной руке (первоначального и двух последующих). У всех пациентов

был собран структурированный анамнез жизни. Из амбулаторных карт были получены данные лабораторных и инструментальных исследований.

Индивидуальное бремя мультиморбидности оценивали с помощью индекса Чарлсон (ИЧ) [1, 3], представляющего собой балльную систему оценки наличия сопутствующих заболеваний. Данный показатель используется для прогноза 10-летней летальности у мультиморбидных больных. При расчете ИЧ суммируются баллы за наличие наиболее социально значимых хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), хроническая сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, преходящее и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), деменция, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диффузные болезни соединительной ткани, язвенная болезнь, цирроз печени, сахарный диабет (СД), злокачественные опухоли, синдром приобретенного иммунодефицита. К индексу добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни, начиная с сорока [1, 3]. Повышение ИЧ на один балл равноценно сокращению продолжительности жизни на 10 лет [1, 3].

В зависимости от значения ИЧ пациенты были разделены на две группы: 1 — с умеренным уровнем мультиморбидности ( $\leq 4$  баллов), 2 — с высоким уровнем мультиморбидности ( $\geq 5$  баллов).

Оценивались частота назначения АГТ, количество используемых у одного пациента препаратов, а также частоты назначения пяти основных классов антигипертензивных средств: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРАП),  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta_1$ -АБ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) дигидропиридинового ряда, диуретиков.

Эффективность АГТ оценивалась по достижению целевых значений АД [2] (САД  $< 140$  мм рт. ст. и ДАД  $< 90$  мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных проводилась в среде Statistica 13.0. (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Характер распределения признаков в полученных выборках оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Учитывая то, что распределение выборок не подчинялось нормаль-

ному закону, данные были представлены в виде медиан с двусторонними точными 95-процентными доверительными интервалами (95% ДИ) [4]. Для всех пропорций также были вычислены двусторонние точные 95% ДИ [5]. Существенность разности долей определялась с помощью свободно распространяемой программы MOVER-D (by Professor Robert Newcombe).

Значимость различий выборок оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни и H-критерия Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость различия встречаемости признаков определялась с помощью двустороннего точного  $\phi$ -критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона. Оценка влияния нескольких факторов на проявление качественного признака оценивалась с помощью логлинейного анализа многовходовых таблиц сопряженности. Для оценки тесноты взаимосвязи признаков использовался критерий корреляции  $\tau$  Кендалла, для которого вычислялся 95% ДИ [6]. Различия и ассоциации признавались статистически значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$ .

### Результаты

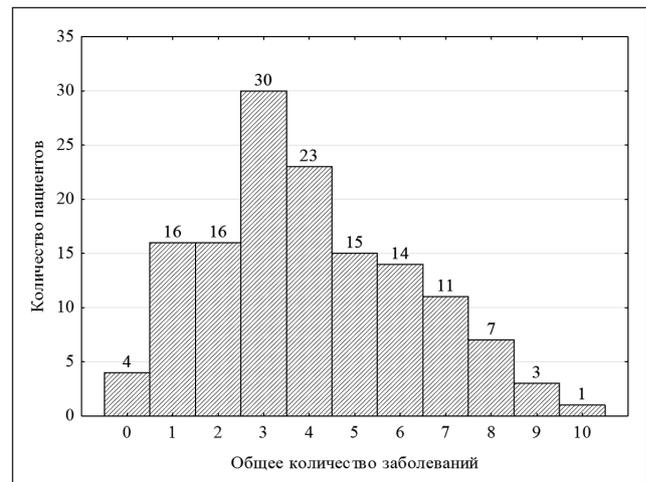
В исследованной выборке из 140 человек было 100 (71,4%) женщин и 40 (28,6%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила  $65_{65}^{70}$  лет. Различия в возрасте женщин ( $66_{66}^{71}$  лет) и мужчин ( $57_{57}^{64}$  года) не были статистически значимы ( $p = 0,055$ ).

Медиана ИЧ составила  $4_{4}^{5}$ . В группу больных с умеренной коморбидностью (1) вошли 63 пациента, в группу с высокой (2) — 77.

Среди наиболее часто выявляемых заболеваний были хроническая болезнь почек (ХБП) (71 пациент из 109 с известным значением скорости клубочковой фильтрации,  $56,9_{56,9}^{65,1}$   $73,4$  %), ожирение (70 пациентов,  $42,1_{42,1}^{50}$   $57,9$  %), хроническая сердечная недостаточность (66 пациентов,  $39,3_{39,3}^{47,1}$   $55,0$  %), хронический холецистит (62 пациента,  $36,4_{36,4}^{44,3}$   $52,1$  %), СД 2-го типа (46 пациентов,  $25,7_{25,7}^{32,9}$   $40,0$  %), стенокардия напряжения (41 пациент,  $22,1_{22,1}^{29,3}$   $36,4$  %), остеоартроз (39 пациентов,  $20,7_{20,7}^{27,9}$   $35,0$  %), желчнокаменная болезнь (34 пациента,  $17,9_{17,9}^{24,3}$   $30,7$  %). Инфаркт миокарда перенес 21 пациент ( $9,3_{9,3}^{15,0}$   $20,7$  %), ишемический инсульт — 22 пациента ( $10,0_{10,0}^{15,7}$   $21,4$  %). Остальные заболевания выявлялись значительно реже.

На рисунке 1 представлена гистограмма количества заболеваний у обследованных пациентов. Отмечается, что распределение не соответствует нормальному закону (критерий Шапиро–Уилка,  $p = 0,00038$ ) и имеет вид логнормального. Скос распределения вправо говорит о преобладании в выборке пациентов с выраженной полиморбидностью.

**Рисунок 1. Гистограмма распределения количества заболеваний у пациентов**



Сравнение клинического статуса пациентов двух групп приведено в таблице 1. Тяжесть АГ не различалась у пациентов групп умеренной и высокой мультиморбидности. Бессимптомное поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния чаще выявлялись у пациентов второй группы. У пациентов группы высокой мультиморбидности отмечены более высокие уровни сердечно-сосудистого риска. Для пациентов группы умеренной мультиморбидности в сравнении с высокомультиморбидными были характерны более низкие уровни ДАД, а уровень САД значимо не различался.

Отмечается более частое выявление ХБП стадии  $C_1$  (отсутствующего повреждения почек) среди пациентов группы умеренной мультиморбидности на  $17,1_{17,1}^{35,2}$   $51,6$  % и стадии  $C_{3A}$  среди больных группы высокой мультиморбидности на  $8,2_{8,2}^{19,7}$   $30,8$  % (рис. 2). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было ассоциировано с высоким значением ИЧ ( $\tau = -0,32_{-0,57}^{0,07}$ ,  $p = 0,000001$ ). У пациентов как с бессимптомным, так и с клинически выраженным поражением органов-мишеней (ПОМ) выявлялись более поздние стадии ХБП ( $\chi^2 = 21,9$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,005$ ).

К моменту обследования АГТ была инициирована у 137 ( $95,0_{95,0}^{97,9}$   $100,0$  %) пациентов из 140. Ежедневно принимали назначенные препараты 127 пациентов, а 10 — только при повышении АД.

Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых пациентами, приведено в таблице 2.

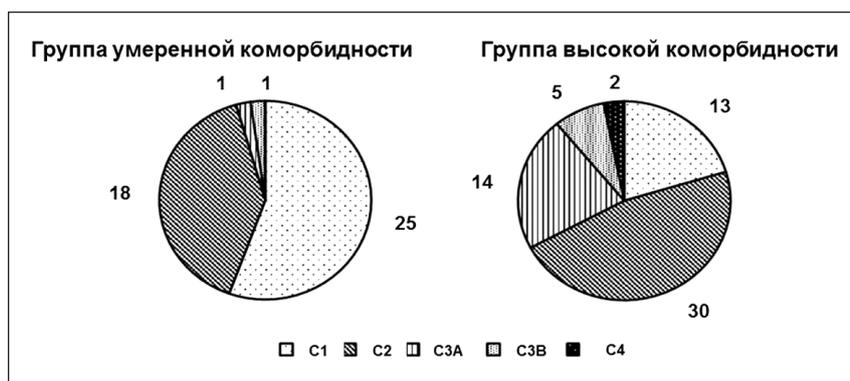
Пациенты с умеренным уровнем мультиморбидности получали меньшее количество антигипертензивных средств, чем высокомультиморбидные. Больше количество препаратов принимали пациенты группы высокой мультиморбидности (рис. 3), категории очень высокого риска, больные с бессимптомным и клинически выраженным ПОМ, а также пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ГРУПП УМЕРЕННОЙ И ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТИ**

Признак	Вся выборка N = 140	Группа 1 N = 63	Группа 2 N = 77	Различие групп 1 и 2
<b>Степень АГ: число пациентов (доля, %)</b>				
1-я степень	16 (6,4 11,4 12,4 %)	8 (4,8 12,7 22,2 %)	8 (3,9 10,4 18,2 %)	$\chi^2 = 0,2$ df = 2 p = 0,91
2-я степень	50 (28,6 35,7 42,9 %)	22 (23,8 34,9 46,6 %)	28 (26,0 36,4 46,8 %)	
3-я степень	74 (45,0 52,9 60,7 %)	33 (39,7 52,4 65,1 %)	41 (44,9 53,2 63,6 %)	
<b>ПОМ: число пациентов (доля, %)</b>				
АГ без ПОМ	37 (20,0 26,4 33,6 %)	30 (34,9 47,6 60,3 %)	7 (2,6 9,1 15,6 %)	$\chi^2 = 27,1$ df = 2 p < 0,00001
Бессимптомное ПОМ	17 (7,1 12,2 17,1 %)	7 (3,2 11,1 19,0 %)	10 (5,2 13,0 20,8 %)	
Ассоциированные состояния	86 (53,6 61,4 68,6 %)	26 (30,2 41,3 52,4 %)	60 (68,8 77,9 87,0 %)	
<b>Кардиоваскулярный риск: число пациентов (доля, %)</b>				
Умеренный	19 (8,6 13,6 19,3 %)	15 (14,3 23,8 34,9 %)	4 (0,0 5,2 10,4 %)	$\chi^2 = 17,2$ df = 2 p = 0,00018
Высокий	34 (17,9 24,3 30,7 %)	20 (20,6 31,8 42,9 %)	14 (10,4 18,2 27,3 %)	
Крайне высокий	87 (54,3 62,1 69,3 %)	28 (33,3 44,4 55,6 %)	59 (67,5 76,6 85,7 %)	
<b>АД, мм рт. ст.: медиана и 95 % ДИ</b>				
САД	133,3 138,0 141,7	130,0 138,3 141,7	131,7 137,7 143,3	p = 0,71
ДАД	81,3 81,7 84,0	81,3 83,3 86,7	80,0 81,7 83,3	p = 0,042

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ПОМ — поражение органов-мишеней; АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Рисунок 2. Выявление различных стадий хронической болезни почек в зависимости от уровня коморбидности**



Степень АГ не была ассоциирована с количеством получаемых пациентами препаратов.

Количество компонентов АГТ находилось в обратной ассоциации со значением СКФ ( $\tau = -0,41 - 0,15_{0,11}$ , p = 0,017).

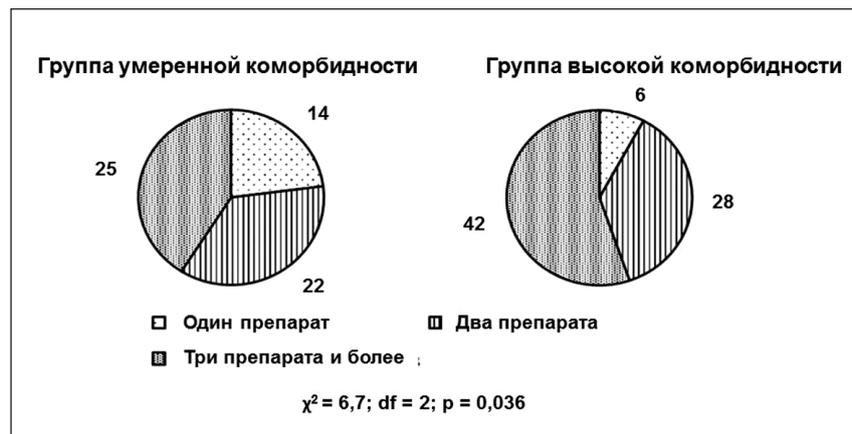
Частота использования антигипертензивных препаратов различных классов в зависимости от уровня коморбидности представлена на рисунке 4.

Частота назначения ИАПФ, БРАП, БМКК и диуретиков не различалась у больных групп мультикоморбидности и умеренной коморбидности (p = 0,61; p = 0,87; p = 0,12; p = 0,17 соответственно).

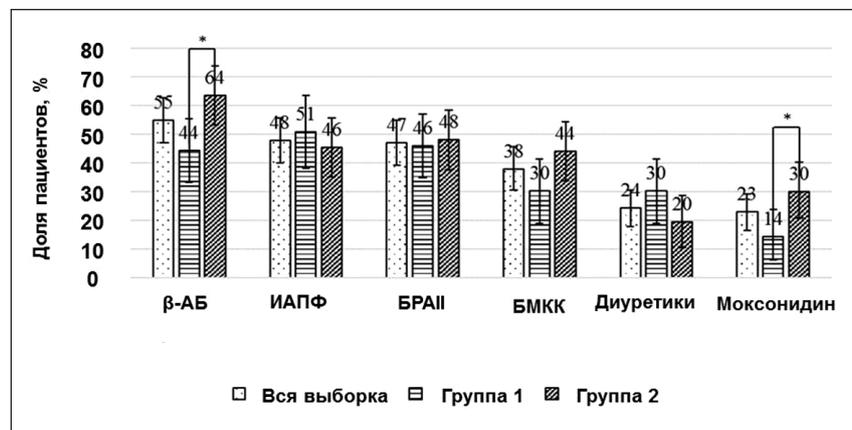
ИАПФ статистически значимо реже назначались пациентам с остеоартрозом (p = 0,001) и больным, нуждающимся в приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (p = 0,005). Выявлена тенденция к более частому назначению БРАП пациентам с остеоартрозом (p = 0,092), а БМКК — пациентам с потребностью в приеме НПВС (p = 0,052).

Прием НПВС снижал частоту достижения целевых значений АД у больных, которым назначались ИАПФ (логлинейный анализ:  $\chi^2 = 32,8$ , df = 2, p = 0,002). Без приема НПВС целевые значения АД достигались у 34 из 56 пациентов, принимавших

**Рисунок 3. Количество антигипертензивных препаратов в зависимости от уровня мультиморбидности**



**Рисунок 4. Частота использования различных классов антигипертензивных средств**



**Примечание:**  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРАП — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов. Представлены доли и 95-процентный доверительный интервал для долей; \* — различия между группами 1 и 2 значимы при  $p < 0,050$ , двусторонний точный критерий Фишера.

ИАПФ, и у 14 из 45 больных, не принимавших препараты данного класса ( $p = 0,005$ ); при использовании НПВС — у 6 из 11 принимавших ИАПФ и у 17 из 28 больных, не принимавших препараты данного класса ( $p = 0,73$ ). Количество антигипертензивных препаратов, получаемых пациентами, нуждающимися и не нуждающимися в приеме НПВС, не различалось ( $\chi^2 = 8,3, df = 4, p = 0,08$ ).

Всего НПВС принимали 39 пациентов, медиана потребности в данной группе препаратов составила  $10_{12}$  дней в месяц. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) принимали 22 пациента (диклофенак — 6, ибупрофен — 5, метамизол натрия — 2, лорноксикам — 3, кетопрофен — 2, кеторолак — 2, ацеклофенак — 1, индометацин — 1); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 — 12 (нимесулид — 10, мелоксикам — 2); кроме того, парацетамол принимали 5 человек, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) не получал ни один пациент.

Частота назначения  $\beta_1$ -АБ была выше у пациентов с более поздними стадиями АГ ( $\chi^2 = 10,1, df = 2, p = 0,006$ ) и у пациентов группы высокой мультиморбидности по сравнению с группой низкой мультиморбидности ( $p = 0,027$ ). Данная группа препаратов чаще назначалась пациентам со стенокардией напряжения ( $p = 0,024$ ) и пациентам, перенесшим сосудистые катастрофы (ОИМ и ОНМК,  $p = 0,039$ ). Частота назначения  $\beta_1$ -АБ не отличалась у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями (БА, ХОБЛ) ( $p = 0,61$ ;  $p = 0,51$  соответственно).

Моксонидин значимо чаще назначался пациентам 2-й группы ( $p = 0,042$ ), пациентам с более поздними стадиями ХБП ( $\chi^2 = 21,2, df = 4, p = 0,00029$ ) и больным хроническим холециститом ( $p = 0,025$ ).

Целевые значения АД достигнуты у 71 пациента ( $50,7_{58,6}\%$ ). Частота достижения целевых значений АД не зависела от количества назначаемых препаратов ( $\chi^2 = 8,6, df = 4, p = 0,07$ ) и не различалась

## КОЛИЧЕСТВО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ\*

Группы пациентов	Количество (доля, %) пациентов, получавших:			Различие групп
	1 препарат	2 препарата	3 и более препаратов	
Все получавшие АГТ N = 137	20 (8,8 14,6 20,4 %)	50 (21,2 36,5 43,8 %)	67 (40,9 48,9 56,9 %)	—
<b>Пациенты различных степеней мультиморбидности</b>				
Группа умеренной мультиморбидности N = 61	14 (13,1 23,0 34,4 %)	22 (24,6 36,0 47,5 %)	25 (29,5 41,0 52,5 %)	$\chi^2 = 6,7$ df = 2 p = 0,036
Группа высокой мультиморбидности N = 76	6 (1,3 7,9 14,5 %)	28 (26,3 36,8 47,4 %)	42 (44,7 55,3 65,8 %)	
<b>Пациенты различной тяжести АГ</b>				
АГ 1–2-й степени N = 65	10 (6,2 15,4 24,6 %)	27 (30,8 41,5 53,8 %)	28 (32,3 43,1 55,4 %)	$\chi^2 = 1,8$ df = 2 p = 0,41
АГ 3-й степени N = 72	10 (5,6 13,9 22,2 %)	23 (22,2 31,9 43,1 %)	39 (43,1 54,2 65,3 %)	
<b>Пациенты с различной тяжестью ПОМ</b>				
АГ без ПОМ N = 35	8 (8,6 22,9 37,1 %)	20 (40,0 57,1 74,3 %)	7 (5,7 20,0 34,3 %)	$\chi^2 = 22,6$ df = 4 p = 0,00015
Бессимптомное ПОМ N = 17	5 (5,9 29,4 52,9 %)	6 (11,8 35,3 58,8 %)	6 (11,8 35,3 58,8 %)	
Ассоциированные состояния N = 85	7 (2,4 8,2 14,1 %)	24 (18,8 28,2 37,6 %)	54 (54,1 63,5 72,9 %)	
<b>Пациенты различных категорий сердечно-сосудистого риска</b>				
Умеренный и высокий риск N = 52	10 (9,6 19,2 30,8 %)	27 (38,5 51,9 65,4 %)	15 (17,3 28,9 42,3 %)	$\chi^2 = 13,6$ df = 2 p = 0,0011
Крайне высокий риск N = 85	10 (4,7 11,8 18,8 %)	23 (17,6 27,1 36,5 %)	52 (51,8 61,2 70,6 %)	
<b>Пациенты с ИБС и без нее</b>				
Пациенты с ИБС N = 70	4 (0,0 5,7 11,4 %)	18 (15,7 25,7 35,7 %)	48 (58,6 68,6 78,6 %)	$\chi^2 = 23,6$ df = 2 p = 0,00001
Пациенты без ИБС N = 67	16 (13,4 23,9 34,3 %)	32 (35,8 47,8 59,7 %)	19 (17,9 28,4 38,8 %)	

**Примечание:** АГТ — антигипертензивная терапия; АГ — артериальная гипертензия; ПОМ — поражение органов-мишеней; ИБС — ишемическая болезнь сердца; \* — в таблице приведены данные только для пациентов с инициированной антигипертензивной терапией.

лась в группах умеренной и высокой мультиморбидности (p = 0,87).

### Обсуждение

Обследованная выборка амбулаторных пациентов с АГ практически на 100% представлена мультиморбидными больными. Медианное значение ИЧ составило 5 баллов, что говорит о снижении

10-летней выживаемости у таких пациентов до 21% [3]. У пациентов с высокой мультиморбидностью ожидаемо регистрировались поздние стадии АГ и более высокий сердечно-сосудистый риск, более низкие значения СКФ и более поздние стадии ХБП.

Практически все пациенты (97,9%) получали АГТ. Отмечается высокая частота использования комбинаций нескольких препаратов, монотерапию

получал только 1 из 7 больных. По результатам исследования ПИФАГОР III в 2010 году, АГТ в режиме монотерапии проводилась у 26% пациентов [7]. Последующее исследование ПИФАГОР IV (2015) обнаружило несколько возросшую частоту использования врачами монотерапии — 30,1% [8]. В настоящем исследовании, проведенном в 2018 году, монотерапия использовалась лишь у 14,6% больных.

Согласно данным эпидемиологических исследований, более чем у 70% больных АГ для достижения целевого уровня АД требуется применение двух антигипертензивных средств и более [9]. Действующие национальные клинические рекомендации предусматривают начало терапии АГ сразу же с комбинации двух препаратов [2]. Использование монотерапии предпочтительно только у пациентов с АГ 1-й степени и низким кардиоваскулярным риском, а также у ослабленных пожилых больных. Исследованная выборка включала, в основном, пациентов категорий высокого и очень высокого риска с АГ 2-й и 3-й степени. Таким образом, наблюдаемые режимы АГТ соответствуют рекомендованным.

Характерно, что большее количество препаратов получали больные с высокими категориями сердечно-сосудистого риска, с клинически выраженным ПОМ и с большим уровнем мультиморбидности. Число антигипертензивных средств не различалось у пациентов, имеющих разные степени АГ. Схожие результаты были получены во всероссийском исследовании эффективности АГТ в реальной практике (2018), где количество компонентов АГТ не отличалось у пациентов с разным уровнем достигнутого АД [10]. Большее количество препаратов назначалось коморбидным больным, но не приводило к лучшему контролю АГ. Субанализ исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2013 годы выявил, что с возрастанием сердечно-сосудистого риска пациенты получали большее количество препаратов, однако увеличение их количества не приводило к повышению эффективности терапии [11]. Опрос врачей в рамках крупного фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV [8] показал, что при выборе АГТ медики учитывают наличие сопутствующей патологии (90,6% опрошенных), степень повышения АД (90,9%), наличие ПОМ (85,4%) и возраст пациентов (78,3%).

Можно заключить, что потребность в увеличении числа антигипертензивных препаратов, назначаемых пациенту в существующей практике, определяется скорее не тяжестью АГ, а уровнем мультиморбидности, наличием ПОМ и кардиоваскулярным риском. В данном исследовании многокомпонентная АГТ была ассоциирована с высоким уровнем мультиморбидности, наличием клинически выраженного

ПОМ, крайне высоким сердечно-сосудистым риском, ИБС и снижением СКФ.

АГТ у обследованных больных базировалась на пяти основных классах препаратов:  $\beta_1$ -АБ (55,0%), ИАПФ (47,9%), БРАП (47,1%), БМКК (37,9%) и диуретиках (30,0%). Дополнительно ряд пациентов получал агонист имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов моксонидин (22,9%). Данная структура терапии соответствует рекомендованной [2]. Пациентам обследованной выборки не назначались клонидин,  $\alpha$ -адреноблокаторы (празозин, доксазозин) и симпатолитики (резерпин). Отмечается снижение частоты назначения данной группы «старых» препаратов по сравнению с 2008 годом (27%, ПИФАГОР III [6]) и с 2015 годом (14%, ПИФАГОР IV [8]).

Частота назначения  $\beta_1$ -АБ была выше в группе высокой мультиморбидности, а также у больных со стабильной стенокардией и пациентов, перенесших сосудистые катастрофы. Схожие результаты были получены в исследовании ПИФАГОР III [7], где после ОИМ пациенты получали  $\beta_1$ -АБ в среднем на 5% чаще. Данное наблюдение согласуется с рекомендациями по дифференцированному подбору АГТ [2].

Пациентам, нуждающимся в приеме НПВС, ИАПФ назначались реже, а принимавшие ИАПФ вместе с НПВС значительно реже достигали целевых значений АД, в связи с чем вполне объяснима выявленная тенденция к более частому назначению таким пациентам БРАП и БМКК.

Негативное влияние приема НПВС на течение АГ хорошо известно [12, 13]. Эффективность средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), может резко снижаться на фоне приема НПВС [13]. Механизмы данного явления связывают с модулирующей активностью простагландинов по отношению к РААС, которая проявляется в регуляции вазоконстрикторного и натрийуретического действия ангиотензина II. Предполагается наличие обратной связи между активностью ангиотензина II или альдостерона с экспрессией генов ЦОГ-2 в корковом веществе почек [14]. Некоторые экспериментальные исследования показали повышение секреции ренина в ответ на селективное ингибирование ЦОГ-2 [14].

Негативный эффект НПВС реализуется прежде всего за счет снижения образования вазодилатирующих простагландинов ( $E_2$  и  $I_2$ ), снижения СКФ, стимуляции секреции ренина, усиления обратной реабсорбции натрия из первичной мочи [13, 14]. Не исключено и прямое токсическое воздействие НПВС на почки [13].

Описано снижение антигипертензивного эффекта ИАПФ, БРАП и  $\beta_1$ -АБ на фоне применения НПВС [12, 14, 15]. Средства этих классов в той или

иной степени обладают способностью ингибировать РААС. Для ИАПФ или БРАП характерна прямая блокада звеньев цепи «ренин — ангиотензин II — рецепторы AT-1 — альдостерон».  $\beta_1$ -АБ же воздействуют на данный каскад опосредованно путем антагонизма с  $\beta_1$ -адренорецепторами клеток темного пятна юкстагломерулярного аппарата почек, за счет чего снижается выработка ренина.

В рандомизированных клинических исследованиях НПВС в меньшей степени ослабляли действие БМКК [12, 13]. В исследуемой выборке имелась тенденция к более частому назначению данного класса препаратов у больных с потребностью в НПВС. Вероятно, врачи амбулаторного звена, клинически регистрируя неэффективность использования ИАПФ у лиц, принимающих НПВС, производили эмпирическую замену препарата на более эффективный.

Ухудшение прогноза сердечно-сосудистых заболеваний при приеме НПВС также обусловлено их способностью повышать риск кровотечений и тромбообразования [16]. В настоящее время считается, что наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности среди НПВС обладает напроксен [12, 13, 16]. Однако в отечественной клинической практике данный препарат назначается крайне редко. Выборка в текущем исследовании на 86,4% состояла из пациентов категорий высокого и крайне высокого кардиоваскулярного риска, однако напроксен не получал ни один пациент, нуждающийся в приеме НПВС. Данный результат схож с итогами всероссийского проекта «ПРИНЦИП», где напроксен был использован лишь у 5 из 53 нуждающихся в приеме НПВС больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [16].

Моксонидин значимо чаще назначался больным группы высокой коморбидности. Имеются данные о наличии у данного препарата определенных метаболических эффектов, в частности, способности снижать инсулинорезистентность [17], активность симпатoadреналовой системы, а опосредованно — и ренин-ангиотензин-альдостероновой [18]. В крупном исследовании SAMUS [19], посвященном оценке эффективности применения моксонидина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, было показано снижение массы тела пациентов с ожирением на 1,4 кг.

Пациенты с ХОБЛ и БА не имели каких-либо особенностей проводимой АГТ. Следует учитывать, что применение ИАПФ и  $\beta_1$ -АБ у таких пациентов может приводить к повышению гиперреактивности бронхов и усугублению течения респираторного заболевания [15, 20]. В то же время одна из основных причин смерти больных ХОБЛ — сердечно-со-

судистая патология, которая может обостряться на фоне бронхоспазма и прогрессирующей гипоксии [15]. Это делает рациональным применение ИАПФ и  $\beta_1$ -АБ даже при сочетании АГ с респираторным заболеванием, что не противоречит и рекомендациям GOLD [15].

Несмотря на наличие большого разнообразия антигипертензивных средств, фиксированных комбинаций веществ, оригинальных и воспроизведенных препаратов, актуальной остается проблема достижения целевых значений АД. По данным различных исследований, частота достижения целевого АД составляет от 22 до 50% [10]. В текущем исследовании данный показатель составил  $42,9$   $50,7$   $58,6$ %, причем частота достижения целевых значений АД не зависела от количества назначаемых препаратов и была одинаковой в группах высокой и низкой коморбидности. Тем не менее пациентам, имеющим большее количество коморбидных заболеваний, назначалось большее количество средств при получении того же клинического эффекта.

Ограничения настоящей работы обусловлены одномоментным дизайном и коротким сроком набора материала. Условия проведения исследования не позволяли полностью исключить вероятность вторичной АГ у пациентов, не достигавших целевых уровней контроля АД, а также реальную приверженность обсуждаемой группы выполнению полученных рекомендаций.

Таким образом, доступная выборка амбулаторных пациентов, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики, позволила подтвердить результаты многоцентровых исследований и выделить ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Коморбидным пациентам требуется применение большего количества антигипертензивных средств для контроля АГ по сравнению с малокморбидными больными.
2. При подборе АГТ необходимо учитывать общий уровень коморбидности, особенности конкретных сопутствующих заболеваний и лекарственные взаимодействия.
3. Прием НПВС является одним из наиболее частых и легко выявляемых факторов, которые необходимо учитывать при проведении АГТ у коморбидных пациентов.

## Благодарность / Acknowledgments

Авторы выражают искреннюю благодарность Д. А. Акуловой, К. Е. Волковой, М. В. Вьюхиной, Е. В. Гамзовой,

Т. В. Гладких, И. Р. Исламову, Е. М. Красулину, М. В. Мещеряковой, В. В. Чечель за бесценный труд и высокое качество первичных данных. Особую благодарность за консультативную помощь в статистической обработке данных авторы выражают доктору физико-математических наук, профессору А. Н. Вараксину. / The authors would like to thank D. A. Akulova, K. E. Volkova, M. V. Vyukhina, E. V. Gamzova, T. V. Gladkikh, I. R. Islamov, E. M. Krasulin, M. V. Meshcheryakova, V. V. Chechel for their invaluable help and high-quality of the primary data. The authors would also like to thank Professor A. N. Varaksin for the assistance in data statistical processing.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Оганов Р. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. [Oganov RV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boitsov SA et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylaxis*. 2019;18(1):5–66. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. In Russian].
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV [on behalf of experts]. Arterial hypertension diagnostics and treatment. Clinical recommendations. *Sistemnye Gipertenzii = System Hypertensions*. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383.
4. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. 600 с. [Zaks L. Statistical estimation. M.: Statistics, 1976. 600 p. In Russian].
5. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир, 1982. 488 с. [Afifi A. Eisen S. Statistical analysis: computer-based. M.: Mir, 1982. 488 p. In Russian].
6. Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: исследование зависимостей. Под ред. С. А. Айвазяна. М.: Финансы и статистика, 1985. 487 с. [Ayvasyan SA, Yenyukov IS, Meshalkin LD. Applied statistics: associations assessment. Ed. By SA Ayvasyan. M.: Finances and statistics, 1985. 487 p. In Russian].
7. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Д. Ю. Особенности лечения больных артериальной гипертензией в России (по результатам исследования ПИФАГОР III). Артериальная гипертензия. 2010;16(5):449–456. [Leonova MV, Belousov YuB, Shteinberg LL, Galitskii AA, Belousov DYU. Arterial hypertension patients treatment features (in “PIFAGOR III” clinic trial results). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(5):485–92. In Russian].
8. Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Белоусов Ю. Б., Белявская Д. В., Выдрин О. И., Пастернак Е. Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский кардиологический журнал. 2015;1(117):59–66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66. [Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov YuB, Belyavskaya DV, Vydrina OI, Pasternak EYu et al. Arterial hypertension pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV results: doctors commitment. *Russian Cardiology Journal*. 2015;1(117):59–66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66. In Russian].
9. Арутюнов Г. П., Недогода С. В., Гиляревский С. Р., Баранова Е. И., Драпкина О. М., Конради А. О. и др. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение совета экспертов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):63–67. [Arutyunov GP, Nedogoda SV, Gilyarevskiy SR, Baranova EI, Drapkina OM, Konradi AO. Challenging problems of hypertension management: the effect of increased heart rate and comorbidities on the choice of antihypertensive therapy in practice of cardiologist and therapist. The Conclusion of the Expert Council. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(1):63–67. In Russian].
10. Недогода С. В., Сабанов А. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. [Nedogoda SV, Sabanov AV. Target blood pressure achievement in arterial hypertension patients on the antihypertensive therapy background in real clinic practice. *Russian Cardiology Journal*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. In Russian].
11. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Конради А. О., Бойцов С. А. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016;7:17. [Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YuA, Zhernakova YuV, Konradi AO, Boitsov SA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechashchii Vrach = Physician*. 2016;7:17. In Russian].
12. Родионов А. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. Лечащий врач. 2013;2:25–31. [Rodionov AV. Non-steroid anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: problem relevance and patients management tactics. *Lechashchii Vrach = Physician*. 2013;2:25–31. In Russian].
13. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Yakhno NN, Chichasova NV, Alekseeva LI et al. Clinical recommendations “Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) rational using in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2015;9(1):4–23. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. In Russian].
14. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. doi:10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea
15. Конради А. О. Основные проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидностью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010;1(51):37–41. [Konradi AO.

Arterial hypertension treatment main problems in comorbid patients. *Serdts: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachei = Russian Heart Journal*. 2010;1(51):37–41. In Russian].

16. Каратеев А. Е., Лиля А. М., Чурюканов М. В., Скоробогатых К. В., Амелин А. В., Захаров Д. В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение рекомендаций по использованию НПВП: целенаправленное изменение практики). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):485–492. doi:10.14412/1995-4484-2017-485-492. [Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, Skorobogatikh KV, Amelin AV, Zakharov DV et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prescription algorithm efficacy evaluation based on drug complications risk factors analysis in current practice. All-Russian project “PRINCIP” (NSAIDs using recommendations application: purposeful practice changing. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2017;55(5):485–492. doi:10.14412/1995-4484-2017-485-492. In Russian].

17. Михайлов А. А., Шилов А. М., Спасский А. А. Отечественный и зарубежный опыт применения препарата Физиотенз® в лечении «заболеваний цивилизации». *Архив внутренней медицины*. 2012;1(3):41–45. [Mikhailov AA, Shilov AM, Spasskii AA. Drug “Physiotens” using domestic and foreign experience in “civilization diseases” treatment. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2012;1(3):41–45. In Russian].

18. Недогода С. В. Комбинация ингибитора АПФ с агонистом II-имидазолиновых рецепторов: новые возможности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(140):103–108. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-103-108. [Nedogoda SV. Combination of ace inhibitor with agonist of II-imidazoline receptors: new opportunities for antihypertensive therapy. *Russian Cardiology Journal*. 2016;12(140):103–108. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-103-108. In Russian].

19. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669–675. doi:10.1038/sj.jhh.1001676

20. Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С., Сафроненко А. В., Коломацкая О. Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;1(8):32–38. [Chesnikova AI, Safronenko VA, Skarzhinskaya NS, Safronenko AV, Kolomatskaya OE. Arterial hypertension features in comorbid patients. *Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii = Russian South Medical Messenger*. 2017;1(8):32–38. In Russian].

#### Информация об авторах

Изможерова Надежда Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Попов Артем Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Бахтин Виктор Михайлович — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Шамбатов Мураз Акбар оглы — студент VI курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ.

#### Author information

Nadezhda V. Izmozherova, MD, PhD, DSc, Head, Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair, The Ural State Medical University;

Artem A. Popov, MD, PhD, DSc, Head, Hospital Therapy and Emergency Medical Care Chair, The Ural State Medical University;  
Victor M. Bakhtin, MD, PhD Student, Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair, The Ural State Medical University;  
Muraz A. O. Shambatov, 6<sup>th</sup> year Student, of the General Medicine Faculty, The Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:79-055.1:616.14

## Особенности реакции гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

С. В. Летягина<sup>1</sup>, В. М. Баев<sup>2</sup>, Т. Ю. Агафонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю», Пермь, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

### Контактная информация:

Баев Валерий Михайлович,  
ФГБОУ ВО Пермский ГМУ  
им. акад. Е. А. Вагнера  
Минздрава России,  
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,  
Россия, 614990.  
Тел./факс: 8(342)249–91–14.  
E-mail: vmbaev@hotmail.com

*Статья поступила в редакцию  
07.02.20 и принята к печати 02.04.20.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучение особенностей реакции гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). **Материалы и методы.** У 44 мужчин 30–50 лет с неконтролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) выполнена сравнительная оценка динамики систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений, периферического венозного давления (ПВД) бедра, диаметра и площади просвета, скорости кровотока поверхностных и глубоких вен левой ноги в ответ на ортостаз. Оценивали параметры пациентов двух групп: 22 пациента с АГ без ХЗВ, 22 пациента с АГ и ХЗВ. Изучали реакцию на 3-й минуте ортостаза до и после 14-дневной АГТ в стационаре с применением ИАПФ («Периндоприл») и диуретика («Индапамид»). **Результаты.** До лечения обе группы на ортостаз реагировали идентично — снижением САД, ПВД, скорости кровотока и увеличением диаметра, площади просвета всех вен. В результате лечения 40 пациентов достигли уровня САД < 140 мм рт. ст. Из них пациентов без ХЗВ было 19 человек, с ХЗВ — 21 человек. После лечения большинство изучаемых параметров в изучаемых группах отреагировали на ортостаз так же, как и до лечения. Однако между группами отмечены некоторые различия. Для пациентов с АГ и ХЗВ реакция на ортостаз после лечения отличалась снижением САД, отсутствием реакции ДАД, 4-кратным падением ПВД и регистрацией 3 случаев ортостатической гипотензии. После лечения у пациентов с ХЗВ при ортостазе САД и ДАД были значительно ниже, чем у пациентов без ХЗВ ( $p = 0,0014$  и  $p = 0,0028$  соответственно). Разница САД между группами после лечения составила 12 мм рт. ст. (9%), по ДАД — 6 мм рт. ст. (7%). **Заключение.** После 14–15-дневного применения комбинации ИАПФ и диуретика большинство изучаемых параметров в изучаемых группах отреагировали так же, как и до лечения. Для пациентов с АГ и ХЗВ характерной осо-

бенностью реакции на ортостаз является снижение САД, отсутствие реакции ДАД, падение ПДВ в 4 раза и регистрация 3 случаев ортостатической гипотензии.

**Ключевые слова:** мужчины, артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, антигипертензивная терапия, ортостаз

*Для цитирования:* Лetyагина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. Особенности реакции гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(6):699–707. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-699-707

## Hemodynamic reaction to orthostasis in hypertensive men with chronic venous diseases taking a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic

S. V. Letyagina<sup>1</sup>, V. M. Baev<sup>2</sup>, T. Yu. Agafonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital of the Police of Russia on the Perm Edge, Perm, Russia

<sup>2</sup> E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Corresponding author:**

Valerij M. Baev,  
E. A. Vagner Perm State  
Medical University,  
26 Petropavlovskaya street,  
Perm, 614990 Russia.  
Phone/fax: 8(342)249–91–14.  
E-mail: vmbaev@hotmail.com

Received 7 February 2020;  
accepted 2 April 2020.

### Abstract

**Objective.** To assess the hemodynamic reaction to orthostasis in hypertensive men with chronic venous diseases (CVenD) taking a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) and a diuretic. **Design and methods.** We enrolled 44 men aged 30–50 years old with uncontrolled hypertension (HTN) who were taking antihypertensive therapy (AHT). We performed a comparative assessment of the changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate, femoral peripheral venous pressure (PVP), diameter and area of the lumen, blood flow velocity in the superficial and deep veins of the left lower limb in response to orthostasis. The patients were divided into two groups: 22 patients with HTN without chronic venous insufficiency, 22 patients with HTN and chronic venous disease. We studied the reaction at 3 minutes of orthostasis before and after 14 days of AHT in a hospital using ACE inhibitors (Perindopril) and a diuretic (Indapamide). **Results.** Before treatment, the reaction to orthostasis was similar in both groups, we registered a decrease in SBP, PVP, blood flow velocity and an increase in diameter, lumen area of all veins. As a result of treatment, 40 patients reached a level of SBP < 140 mm Hg. Of these, there were 19 patients without CVenD, and 21 patients with CVenD. After treatment, the reaction to orthostasis was similar for the most of the studied parameters. However, there were some differences between the groups. After treatment, patients with HTN and CVenD demonstrated a decrease in SBP, the absence in DBP change, a 4-fold drop in PVP, and orthostatic hypotension was registered in 3 cases. After treatment, in patients with CVenD with orthostasis, SBP and DBP were significantly lower than in patients without CVenD ( $p = 0,0014$  and  $p = 0,0028$ , respectively). The difference in SBP between groups after treatment was 12 mm Hg (9%), according to DBP — 6 mm Hg (7%). **Conclusions.** At baseline and after a 14–15-day use of the combination of ACE inhibitors and a diuretic, the reaction to

orthostasis was similar for most of the studied parameters. In patients with HTN and CVenD, the main features of the reaction to orthostasis included a decrease in SBP, the absence of DBP change, a 4-fold drop in PVP, and orthostatic hypotension registered in 3 cases.

**Key words:** men, hypertension, chronic vein disease, antihypertensive therapy, orthostasis

*For citation: Letyagina SV, Baev VM, Agafonova TYu. Hemodynamic reaction to orthostasis in hypertensive men with chronic venous diseases taking a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):699–707. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-699-707*

## Введение

Ведущим методом эффективной терапии артериальной гипертензии (АГ) является антигипертензивная медикаментозная комбинированная терапия, позволяющая снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и продлить социальную активность пациентов [1, 2]. Основной причиной, затрудняющей медикаментозный контроль за АГ, является наличие у пациентов коморбидной патологии [3]. К малоизученным коморбидным с АГ заболеваниям относятся хронические заболевания вен (ХЗВ). И это несмотря на их высокую распространенность, как в общей популяции — 69% [4], так и среди мужчин с АГ (83%) [5]. Остается неизученным вопрос о влиянии современной антигипертензивной терапии (АГТ) на состояние венозной гемодинамики нижних конечностей у пациентов с АГ и ХЗВ как в покое, так и при нагрузках [6].

**Цель исследования** — изучение особенностей реакции гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика у мужчин с АГ и ХЗВ.

## Материалы и методы

Объект исследования — мужчины трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ и признаками ХЗВ. Объем исследования — 44 человека. Выбывших из исследования пациентов не было. Предмет исследования — параметры гемодинамики. Тип исследования — динамический. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе (до лечения) проанализированы изучаемые параметры в покое и при ортостатической пробе. На втором этапе (после лечения) повторно изучали исследуемые параметры в покое и после ортостатической пробы. На каждом этапе обследованы все 44 пациента, из которых были сформированы две группы: без внешних признаков ХЗВ (22 человека) и с внешними признаками ХЗВ (22 человека).

Критериями включения в исследование были мужчины 30–50 лет с неконтролируемой АГ. Критериями невключения в данное исследование были: наркомания; онкологическая патология; заболевания

эндокринной системы; острые и хронические заболевания органов дыхания; перенесенные вирусные инфекции верхних дыхательных путей в течение последних 2 недель; острые инфекционные заболевания; заболевания почек и мочевыводящих путей; дисплазии соединительной ткани; болезни крови; болезни печени и поджелудочной железы; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка; профессиональные занятия спортом; переломы костей и операции на нижних конечностях; травмы и заболевания центральной нервной системы; сердечные аритмии и нарушения проводимости; симптоматические гипертензии; почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; осложненный гипертонический криз. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя М. Г. Нечаева). Медиана возраста всех 44 пациентов составила 43 (37–46) года, индекс массы тела — 29 (27–31) кг/м<sup>2</sup>, систолическое артериальное давление (САД) — 156 (150–161) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 98 (92–101) мм рт. ст. Продолжительность АГ — 4 (1–7) года. АГ I-й степени зафиксирована у 12 человек, 2-й степени — у 30, АГ 3-й степени — у 2 пациентов. АГ I стадии отмечена у 24 человек, II стадии — у 20 человек (бессимптомное поражение органов-мишеней в виде изолированного утолщения стенки сонных артерий или наличия бляшки отмечено у 10 человек; гипертрофия левого желудочка, как изолированный признак, выявлена у 8 пациентов; сочетанное проявление утолщения стенки сонной артерии и гипертрофии левого желудочка зафиксировано у 2 человек). АГ III стадии (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных болезней, хронических болезней почек) не была зарегистрирована ни у одного пациента. Пациенты с ХЗВ и пациенты без ХЗВ не имели различий по уровню САД, ДАД и частоте сердечных сокращений (ЧСС).

На постоянный прием антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях указали (со слов больных) только 10 пациентов (23%). Препараты, которыми пользовались данные пациенты до данной госпитализации, мы не оценивали.

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018 года [2]. Поскольку наблюдаемые нами пациенты являются сотрудниками органов МВД, то впервые выявленная АГ и неконтролируемая АГ явились основанием для госпитализации и подбора методов лечения.

ХЗВ диагностировали при внешнем осмотре ног в положении стоя согласно критериям и классификации CEAP [7]. ХЗВ были представлены в виде С1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) — 12 пациентов, С2 (варикозно-измененные подкожные вены) — 9 пациентов и С3 (отек) — 1 человек.

Изучали САД, ДАД, ЧСС и параметры периферической венозной гемодинамики нижних конечностей. САД, ДАД и ЧСС измеряли в покое, после 5 минут отдыха (лежа), на левом плече осциллометрическим методом с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017). Параметры ангиосканирования оценивали с помощью ультразвуко-

вого сканера iU 22 xMatrix (Phillips, США, 2014) в левых поверхностных, глубоких и перфорантных венах нижних конечностей в покое, после 5 минут отдыха (лежа), и на 3-й минуте ортостаза. Изучали диаметр ( $\emptyset$ ), площадь сечения вены (S) и скорость кровотока (V) в большой и малой поверхностных венах (МПВ), общей бедренной вене (ОБВ), задней большеберцовой вене (ЗББВ) и перфорантной вене Коккета (ПВК) в стандартных «ультразвуковых окнах» [8]. Периферическое венозное давление (ПВД) определяли на левой большой поверхностной вене с помощью осциллометрического и ультразвукового методов [9]. Изучение ангиоскопических признаков ХЗВ нами не проводилось, так как не являлось целью исследования.

Продолжительность стационарного лечения составила 14–15 дней, что соответствует федеральному стандарту ОМС. АГТ проводилась в течение всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого приема стандартной комбинации лекарств, рекомендованных ESH/ESC от 2018 года [2]: ИАПФ

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОРТОСТАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ БЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН ДО ЛЕЧЕНИЯ**

Параметры/Вены	Покой	Ортостаз	p-значение
	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )		
САД, мм рт. ст.	151 (150–160)	136 (128–148)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	100 (92–100)	94 (89–98)	0,15
ЧСС, уд. в мин	73 (70–84)	80 (70–83)	0,07
ПВД, мм рт. ст.	29 (21–32)	14 (8–18)	< 0,001
<b>БПВ</b>			
$\emptyset$ , мм	3,0 (2,8–3,6)	3,6 (3,2–4,1)	0,005
S, мм <sup>2</sup>	7,3 (6,2–9,8)	9,9 (8,0–13,0)	0,003
V, см/сек	9,9 (8,3–12,8)	7,8 (6,1–9,3)	0,001
<b>МПВ</b>			
$\emptyset$ , мм	2,2 (2,0–2,8)	2,8 (2,1–3,2)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	3,9 (3,2–6,2)	6,3 (3,7–9,1)	< 0,001
V, см/сек	7,3 (6,0–9,4)	7,7 (6,0–8,6)	0,42
<b>ОБВ</b>			
$\emptyset$ , мм	8,1 (7,0–8,6)	14,3 (12,0–15,6)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	5,1 (35,8–58,5)	157,6 (113,1–179,1)	< 0,001
V, см/сек	32,0 (21,2–36,6)	11,2 (8,3–14,3)	< 0,001
<b>ЗББВ</b>			
$\emptyset$ , мм	2,5 (2,2–2,9)	3,4 (2,9–3,8)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	4,9 (3,8–6,5)	9,1 (6,6–11,2)	< 0,001
V, см/сек	7,8 (6,7–9,4)	7,1 (6,1–8,3)	0,053
<b>ПВК</b>			
$\emptyset$ , мм	1,7 (1,6–1,7)	2,0 (1,9–2,0)	0,04
S, мм <sup>2</sup>	2,2 (2,1–2,3)	3,2 (2,9–3,2)	0,04
V, см/сек	8,3 (7,9–9,0)	6,1 (5,1–8,3)	0,04

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПВД — периферическое венозное давление; БПВ — большая поверхностная вена; МПВ — малая поверхностная вена; ОБВ — общая бедренная вена; ЗББВ — задняя большеберцовая вена; ПВК — перфорантная вена Коккета.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ  
ПРИ ОРТОСТАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН ДО ЛЕЧЕНИЯ**

Параметры/Вены	Покой	Оргостаз	p-значение
	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )		
САД, мм рт. ст.	160 (146–160)	140 (124–150)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	97 (90–100)	94 (86–102)	0,73
ЧСС, уд. в мин	78 (72–80)	84 (83–99)	0,001
ПВД, мм рт. ст.	27 (20–33)	14 (5–20)	< 0,001
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	3,7 (3,1–3,9)	4,0 (3,7–4,4)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	10,9 (7,5–11,9)	12,3 (10,6–15,3)	0,003
V, см/сек	9,1 (7,9–9,8)	7,4 (6,8–8,3)	0,02
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,1 (1,8–2,9)	3,1 (2,1–3,3)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	3,5 (2,6–6,6)	7,4 (3,6–8,7)	< 0,001
V, см/сек	7,0 (5,6–8,3)	6,0 (5,7–8,6)	0,37
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	8,9 (8,0–9,5)	14,8 (13,8–17,0)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	62,6 (46,1–71,3)	176,4 (149,6–227,0)	< 0,001
V, см/сек	28,7 (20,4–35,8)	10,3 (8,0–15,9)	< 0,001
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,4 (2,3–2,9)	3,3 (2,8–3,9)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	5,1 (4,0–6,8)	9,0 (6,3–11,9)	< 0,001
V, см/сек	7,9 (6,8–11,3)	7,3 (6,3–9,7)	0,40
<b>ПВК</b>			
Ø, мм	1,9 (1,4–2,2)	2,3 (1,7–2,8)	0,009
S, мм <sup>2</sup>	2,9 (1,6–3,8)	4,2 (2,2–6,2)	0,009
V, см/сек	8,1 (6,2–8,8)	5,8 (5,5–8,0)	0,03

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПВД — периферическое венозное давление; БПВ — большая поверхностная вена; МПВ — малая поверхностная вена; ОБВ — общая бедренная вена; ЗББВ — задняя большеберцовая вена; ПВК — перфорантная вена Коккета.

(«Периндоприл» 8 мг) и диуретика («Индапамид» 1,5 мг). На фоне АГТ, проводимой в стационаре, других лекарственных препаратов не назначали. В результате лечения 40 пациентов достигли показателей первого целевого офисного уровня САД (< 140 мм рт. ст.). Из них пациентов с АГ без ХЗВ было 19 человек, с ХЗВ — 21 человек.

#### Статистический анализ

Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных и качественных параметров) рассчитан с использованием программы BIOSTAT (Версия 4.03, ИД «Практика», Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования (95%), альфа-уровня — порогового уровня статистической значимости (0.01). С помощью программы Statistica 6.1 (серийный номер AXXR 912E 53722FA, StatSoft-Russia, 2009) оценивали нормальность распределения вариационных ря-

дов с помощью критерия Н. Lilliefors, который подтвердил их асимметрию ( $p < 0,05$ ). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q<sub>1</sub>) и третьего (Q<sub>3</sub>) квартилей. Сравнительный анализ между зависимыми группами выполнен с помощью критерия Вилкоксона, между независимыми группами — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

#### Этические вопросы

Этическим комитетом ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 11 от 26.12.2018). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

**Результаты**

В группе пациентов с АГ без ХЗВ до лечения ортостаз сопровождался снижением САД, 2-кратным снижением ПВД, расширением диаметра и увеличением площади просвета почти во всех изучаемых венах (в ОБВ 3-кратным). Это сочеталось со значительным снижением скорости кровотока (в ОБВ 3-кратным), кроме МПВ и ЗББВ, где скорость кровотока не изменилась (табл. 1).

В группе пациентов с АГ и ХЗВ до лечения ортостаз сопровождался снижением САД, 2-кратным снижением ПВД, расширением диаметра и увеличением площади просвета вен, что сочеталось со снижением скорости кровотока везде, кроме МПВ и ЗББВ, где изменений не зафиксировано. В ОБВ отмечены почти 3-кратное увеличение просвета и 3-кратное падение скорости кровотока (табл. 2).

После лечения реакция на ортостаз у пациентов с АГ без ХЗВ сопровождалась повышением ДАД, ростом ЧСС и двукратным снижением ПВД. Отмечены увеличение диаметра, площади просвета

и снижение скорости кровотока во всех венах, кроме ПВК, где динамики не отмечено. Наибольшая динамика изменений отмечена в ОБВ — в 3 раза увеличилась площадь просвета, в 3 раза снизилась скорость кровотока (табл. 3).

После лечения реакция на ортостаз у пациентов с АГ и ХЗВ сопровождалась снижением САД, ростом ЧСС и 4-кратным снижением ПВД. ДАД на ортостаз не отреагировало. При ортостазе в данной группе во всех изучаемых венах зафиксировано увеличение диаметра, площади просвета и снижение скорости кровотока. Не отреагировали на пробу скорость кровотока в МПВ, ЗББВ и площадь просвета ПВК. Наибольшая динамика изучаемых параметров отмечена в ОБВ (табл. 4).

Если до лечения уровни САД, ДАД, ЧСС и параметры венозного кровообращения не различались между группами после вертикализации, то уже после лечения у пациентов с ХЗВ при ортостазе САД и ДАД были ниже, чем у пациентов без ХЗВ ( $p = 0,0014$  и  $p = 0,0028$  соответственно). При этом раз-

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОРТОСТАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ БЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Параметры/Вены	Покой	Ортостаз	p-значение
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	124 (122–132)	130 (118–133)	0,98
ДАД, мм рт. ст.	83 (74–86)	88 (84–93)	0,001
ЧСС, уд. в мин	67 (62–72)	80 (77–88)	< 0,001
ПВД, мм рт. ст.	20,0 (18,0–22,0)	10 (5–10)	< 0,001
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	3,2 (3,0–3,9)	4,0 (3,5–4,4)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	8,3 (7,0–11,6)	12,7 (9,8–15,2)	< 0,001
V, см/сек	8,6 (7,3–11,0)	6,4 (5,4–7,9)	0,004
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,4 (2,0–2,8)	2,9 (2,2–3,5)	0,003
S, мм <sup>2</sup>	4,0 (2,6–5,8)	6,0 (3,9–9,6)	< 0,001
V, см/сек	7,7 (6,8–8,3)	6,5 (5,5–7,5)	0,01
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	8,5 (7,4–9,3)	14,7 (12,9–16,1)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	56,4 (43,0–67,8)	168,6 (130,7–203,6)	< 0,001
V, см/сек	22,0 (14,5–26,7)	8,8 (7,1–1,5)	< 0,001
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,7 (2,3–3,0)	3,9 (3,2–4,3)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	5,5 (4,2–7,0)	12,1 (7,9–14,5)	< 0,001
V, см/сек	8,0 (6,2–8,6)	5,9 (5,1–7,5)	0,01
<b>ПВК</b>			
Ø, мм	1,8 (1,5–1,9)	2,0 (1,7–2,1)	0,06
S, мм <sup>2</sup>	2,4 (1,8–2,7)	3,0 (2,0–3,3)	0,39
V, см/сек	6,1 (5,6–6,6)	5,3 (5,0–6,0)	0,71

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПВД — периферическое венозное давление; БПВ — большая поверхностная вена; МПВ — малая поверхностная вена; ОБВ — общая бедренная вена; ЗББВ — задняя большеберцовая вена; ПВК — перфорантная вена Коккета.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ  
ПРИ ОРТОСТАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Параметры/Вены	Покой	Ортостаз	p-значение
	Me (Q1-Q3)		
САД, мм рт. ст.	122 (114–128)	118 (108–122)	0,009
ДАД, мм рт. ст.	80 (76–82)	82 (74–86)	0,10
ЧСС, уд. в мин	70 (63–73)	86 (69–92)	< 0,001
ПВД, мм рт. ст.	20 (17–20)	5 (5–12)	< 0,001
<b>БПВ</b>			
Ø, мм	4,0 (3,4–4,4)	4,3 (3,8–5,1)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	12,3 (9,0–15,1)	14,3 (11,5–20,4)	< 0,001
V, см/сек	8,6 (7,1–9,1)	6,2 (5,8–7,7)	< 0,001
<b>МПВ</b>			
Ø, мм	2,2 (1,8–2,9)	3,0 (2,3–3,6)	0,001
S, мм <sup>2</sup>	3,9 (2,6–6,6)	7,2 (4,0–10,3)	< 0,001
V, см/сек	7,3 (5,4–8,6)	6,6 (5,0–7,8)	0,29
<b>ОБВ</b>			
Ø, мм	9,6 (9,0–10,1)	15,4 (14,2–17,6)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	71,9 (63,8–80,1)	186,3 (158,4–243,3)	< 0,001
V, см/сек	19,7 (17,1–27,1)	9,2 (8,3–12,6)	< 0,001
<b>ЗББВ</b>			
Ø, мм	2,8 (2,4–3,1)	3,6 (3,2–3,9)	< 0,001
S, мм <sup>2</sup>	6,3 (4,7–7,7)	10,1 (8,2–11,9)	< 0,001
V, см/сек	7,9 (6,7–9,3)	7,1 (6,0–7,9)	0,10
<b>ПВК</b>			
Ø, мм	2,0 (1,6–2,4)	2,1 (1,8–2,7)	0,02
S, мм <sup>2</sup>	3,1 (2,0–4,5)	3,0 (2,6–4,9)	0,10
V, см/сек	7,4 (6,0–9,8)	6,5 (5,5–8,1)	0,003

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПВД — периферическое венозное давление; БПВ — большая поверхностная вена; МПВ — малая поверхностная вена; ОБВ — общая бедренная вена; ЗББВ — задняя большеберцовая вена; ПВК — перфорантная вена Коккета.

личие медиан между группами после лечения по САД составило 12 мм рт. ст., по ДАД — 6 мм рт. ст. Данное снижение сочеталось с регистрацией 3 случаев ортостатической гипотензии (снижение САД на  $\geq 20$  мм рт. ст.), что не отмечено у пациентов без ХЗВ. Других различий параметров после пробы между группами не отмечено.

### Обсуждение

Необходимо отметить идентичность реакции гемодинамики на ортостаз до лечения в обеих группах, как по направленности, так и по степени выраженности: отмечены снижение САД и ПВД, расширение диаметра и увеличение площади просвета в поверхностных, глубоких и перфорантных венах. Однако после лечения в группах выявлены некоторые различия в реакции на ортостаз (как по направленности, так и по выраженности). Особенности реакции на ортостаз после лечения у пациентов с АГ и ХЗВ были: снижение САД (в группе без ХЗВ не отме-

чено реакции), отсутствие реакции ДАД (в группе пациентов без ХЗВ было повышение) и 4-кратное падение ПДВ (в группе с АГ без ХЗВ зафиксировано 2-кратное падение ПВД). Значительное снижение ПВД, более низкие САД и ДАД, случаи ортостатической гипотензии у мужчин с АГ и ХЗВ мы можем объяснить анатомическими и функциональными особенностями вен нижних конечностей. Поверхностные вены являются емкостными венами, где имеется большое количество клапанов, глубокие — скоростными (магистральными) венами. Как мы предполагаем, терапия в данной группе пациентов привела к ослаблению симпатической реакции барорецепторов и недостаточной активации вазоконстрикторных механизмов в ответ на ортостаз [10], в том числе емкостных вен нижних конечностей. Дополнительным патофизиологическим механизмом можно считать исходное преобладание парасимпатической активности автономной нервной системы у пациентов с АГ и ХЗВ [11] (медиатором является

вазодилататор — ацетилхолин) и повышенный метаболизм брадикинина (являющегося мощным вазодилататором), выявленный в воспаленных стенках и клапанах вен при ХЗВ [12, 13].

Нами показано, что значительное снижение АД и ПВД у мужчин с АГ и ХЗВ увеличивает объем депонированной крови в венах нижних конечностей, усугубляет течение хронической венозной недостаточности [14], приводит к ортостатической гипотензии [15, 16].

Практическую значимость данной работы мы видим в своевременном и адекватном использовании компрессионной терапии ХЗВ с началом применения ИАПФ и диуретика у пациентов с АГ и ХЗВ. Простота диагностики ХЗВ при внешнем осмотре только облегчит врачу принятие решения о целесообразности безопасного для здоровья комбинированного лечения.

### Заключение

Реакция гемодинамики на ортостаз у пациентов с АГ без ХЗВ и пациентов с АГ и ХЗВ до начала АГТ является идентичной. Все изучаемые параметры одинаково изменяются как по направленности, так и по степени выраженности — снижением САД, ПВД, скорости венозного кровотока и увеличением диаметра, площади просвета поверхностных, глубоких и перфорантных вен.

После 14–15-дневного применения комбинации ИАПФ и диуретика большинство параметров вен в изучаемых группах изменяются так же, как и до лечения. Для пациентов с АГ и ХЗВ характерными особенностями реакции на ортостаз на фоне АГТ являются снижение САД, отсутствие реакции ДАД и падение ПВД в 4 раза. После пробы у пациентов с АГ и ХЗВ зарегистрированы более низкий уровень САД, ДАД и случаи ортостатической гипотензии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 816 с. ISBN: 978–5–9704–5397–1. [Cardiology. National guideline. Ed. Shlyakhto EV. M.: GEOTAR-Media, 2020. P. 816. ISBN:978–5–9704–5397–1. In Russian].
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Чесникова В. А., Сафроненко А. И., Скаржинская Н. С., Сафроненко А. В., Коломацкая О. Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский Вестник Юга России*. 2017;8(1):32–38. doi:10.21886/2219-8075-2017-1-32-38. [Chesnikova AI, Safronenko VA, Skarzhinskaya NS,

Safronenko AV, Kolomatskaya OE. Features of arterial hypertension in patients with comorbidity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(1):32–38. doi:10.21886/2219-8075-2017-1-32-38. In Russian].

4. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(6):752–758. doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.033

5. Вагапов Т. Ф., Баев В. М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. *Практическая медицина*. 2018;16(6):201–204. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204. [Vagapov TF, Baev VM. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. *Pract Med*. 2018;16(6):201–204. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204. In Russian].

6. Bevilacqua M, Vago T, Rogolino A, Conci F, Santoli E, Norbiato G. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(4):494–499. doi:10.1097/00005344-199610000-00003

7. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): “gold standard” and limits. *Phlebology*. 2012;27(1suppl):114–118. doi:10.1258/phleb.2012.012s19

8. Чуриков Д. А., Кириенко А. И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. М.: Литтерра, 2016. 176 с. ISBN: 978–5–4235–0235–5. [Churikov DA, Kirienko AI. Ultrasound diagnosis of vein diseases. M.: LitTerra. 2016. 176 p. ISBN:978-5-4235-0235-5. In Russian].

9. Шумилина М. В., Махмудов Х. Х., Мукасева А. В., Стрелкова Т. В. Способ измерения венозного давления. Патент РФ № 2480149. 2013. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2480149>. [Shumilina MV, Makhmudov KhKh, Mukaseeva AV, Strelkova TV. Patent “Method of measuring venous pressure”. 2013. № 2480149. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2480149>. In Russian].

10. Epstein SE, Beiser GD, Stampfer M, Braunwald E. Role of the venous system in baroreceptor-mediated reflexes in man. *J Clin Invest*. 1968;47(1):139–152. doi:10.1172/JCI105704

11. Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А. Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):52–55. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-52-55. [Baev VM, Vagapov TF, Shmeleva SA. Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases’ signs. *Russ J Cardiology*. 2019;(1):52–55. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-52–55. In Russian].

12. Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3:203. doi:10.4172/2329-9517.1000203

13. Rabelo ER, Rohde LE, Schaan BD, Rubira MC, Ruschel KB, Plentz RDM et al. Bradykinin or acetylcholine as vasodilators to test endothelial venous function in healthy subjects. *Clinics*. 2008;63(5):677–682. doi:10.1590/S 1807–59322008000500017

14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. doi:10.17116/flebo20187031146. [Diagnostics and treatment of chronic venous disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2018;12(3):146–240. doi:10.17116/flebo20187031146. In Russian].

15. Mar PL, Raj SR. Orthostatic hypotension for the cardiologist. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(1):66–72. doi:10.1097/HCO.0000000000000467

16. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrol Ther.* 2017;13(1):55–67. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.003

#### **Информация об авторах**

Летягина Светлана Витальевна — врач ультразвуковой диагностики ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю», e-mail: Sveet.L@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1635-7149;

Баев Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: vmbaev@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-9283-8094;

Агафонова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: agaf74@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9935-0040.

#### **Author information**

Svetlana V. Letyagina, MD, Specialist in Ultrasound Diagnostics, Hospital of the Police of Russia in Perm Region, e-mail: Sveet.L@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1635-7149;

Valery M. Baev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, E.A. Vagner Perm State Medical University, e-mail: vmbaev@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-9283-8094;

Tatyana Yu. Agafonova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, E.A. Vagner Perm State Medical University, e-mail: agaf74@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9935-0040.

