

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

Дупляков Д. В. (Самара)

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,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

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,
htn.almazovcentre.ru

18+

SINCE 1995

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

D. V. Duplyakov (Samara)

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)

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,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
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.
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,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 390 Чаулин А. М., Дупляков Д. В.
Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность
- 402 Губарева И. В., Вуколова Ю. Ю.
Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза
- 409 Антропова О. Н., Осипова И. В., Ефремушкин Г. Г.
Ортоstaticкая гипотония и фибрилляция предсердий: есть ли взаимосвязь?
- 415 Панов А. В., Кулешова Э. В., Чернявский М. А., Кудаев Ю. А., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З.
Распространенность поражения и факторы риска у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных для хирургического вмешательства: гендерные особенности
- 427 Гумерова В. Е., Сайганов С. А., Гомонова В. В.
Параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии субклинического каротидного атеросклероза
- 436 Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Ключева Н. З.
Уровни экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS в почках крыс со спонтанной гипертензией при потреблении воды с различным содержанием кальция
- 446 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А., Дьячков С. М.
Гендерный фактор и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у вахтовых рабочих в Арктике

Content:

- 390 Chaulin A. M., Duplyakov D. V.
Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value
- 402 Gubareva I. V., Vukolova Y. Y.
Sortilin as a marker of atherosclerosis: biological and pathophysiological aspects
- 409 Antropova O. N., Osipova I. V., Efremushkin G. G.
Orthostatic hypotension and atrial fibrillation: is there a relationship?
- 415 Panov A. V., Kuleshova E. V., Chernyavsky M. A., Kudaev Yu. A., Lokhovinina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z.
Prevalence of lesion and risk factors in patients with lower extremities atherosclerosis referred for surgical intervention: gender differences
- 427 Gumerova V. E., Sayganov S. A., Gomonova V. V.
Parameters of arterial stiffness in hypertensive patients with and without subclinical carotid atherosclerosis
- 436 Aldekeeva A. S., Plekhanov A. Y., Klyueva N. Z.
NAP-22 and MARCKS mRNA expression levels in spontaneously hypertensive rat kidneys: the effect of drinking water with different calcium contents
- 446 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I., Simonyan A. A., Dyachkov S. M.
Gender and cardiovascular risk in rotational shift workers in the Arctic

Содержание:

- 457 Циберкин А. И., Головатюк К. А., Быкова Е. С., Андреева А. Т., Вашукова М. А., Цой У. А., Каронова Т. Л. **Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19**
- 464 Драпкина О. М., Алмазова И. И., Тельхигова А. А., Джиоева О. Н., Бернс С. А., Шепель Р. Н. **Клинический случай синкопе вазовагального генеза**
- 472 Стаценко М. Е., Стрельцова А. М. **Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени**

Content:

- 457 Tsiberkin A. I., Golovatyuk K. A., Bykova E. S., Andreeva A. T., Vashukova M. A., Tsoy U. A., Karonova T. L. **Hypokalemia and the renin-angiotensin-aldosterone system activity in COVID-19 patients**
- 464 Drapkina O. M., Almazova I. I., Telkhigova A. A., Dzhioeva O. N., Berns S. A., Shepel R. N. **Clinical case of a vasovagal syncope**
- 472 Statsenko M. E., Streltsova A. M. **Metabolic effects of ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease**



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия». В этом номере традиционно представлены как фундаментальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний, так и особенности ведения пациентов на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Факторы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, работающих вахтовым методом в Арктике, рассмотрены в статье Н. П. Шуркевич и соавторов: наиболее значимыми факторами у мужчин оказались повышенный уровень гомоцистеина, увеличение толщины и жесткости сосудистой стенки с последующим атеросклеротическим ремоделированием и большей частотой выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а у женщин — повышение маркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации.

Целый ряд представленных в журнале публикаций посвящен различным аспектам лабораторной (статья И. В. Губаревой) и инструментальной (статья В. Е. Гумеровой) диагностики атеросклероза, а также факторам риска и распространенности поражения у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных для хирур-

гического вмешательства (статья А. В. Панова с соавторами).

Не менее важными являются и экспериментальные данные (статья А. С. Альдекеевой) по оценке изменений во внутриклеточных сигнальных путях в почках в зависимости от поступления экзогенных микроэлементов (кальция), и результаты клинического исследования по оценке влияния антигипертензивной терапии на различные звенья сердечно-сосудистого континуума (статья М. Е. Стаценко, А. А. Стрельцов).

Крайне интересными являются и работы, посвященные ортостатической гипотензии, особенностям электролитного баланса и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при COVID-19, а также поведение сердечных тропонинов при артериальной гипертензии.

Итак, вас ждет увлекательный номер, наслаждайтесь!

С уважением,

д. м. н., профессор,
член редакционного совета
Д. В. Дупляков

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность

А. М. Чаулин^{1, 2}, Д. В. Дупляков^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

Контактная информация:

Чаулин Алексей Михайлович,
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: alekseymichailovich22976@
gmail.com

Статья поступила в редакцию
14.02.21 и принята к печати 21.03.21.

Резюме

Представления о диагностической и прогностической ценности многих биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сердечные тропонины (сTnT и сTnI), значительно меняются с развитием методов их определения. Новые высокочувствительные иммуноанализы могут детектировать минимальные концентрации белковых молекул сердечных тропонинов в биологических жидкостях (несколько нг/л и менее), позволяя выявлять сTnT и сTnI у всех здоровых индивидуумов. Наряду с этим появляются возможности использования сTnT и сTnI как для оценки риска развития ССЗ у здоровых людей, так и для выявления и мониторинга многих ранних патологических состояний, представляющих опасность для сердечно-сосудистой системы и жизни пациентов. К числу таковых патологических состояний относится артериальная гипертензия (АГ), которая является непосредственной причиной развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, инсульта и ряда других ССЗ. В ряде недавних исследований сообщается о возможности использования высокочувствительных сTnT и сTnI при ведении пациентов с АГ. В данной статье мы подробно рассматриваем диагностическое и прогностическое значение сердечных тропонинов при АГ, а также обсуждаем основные возможные механизмы, лежащие в основе повышения сTnT и сTnI при АГ в биологических жидкостях человека.

Ключевые слова: сердечные тропонины, высокочувствительные иммуноанализы, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, гипертонический криз

Для цитирования: Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401

Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value

A. M. Chaulin^{1,2}, D. V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Corresponding author:

Aleksey M. Chaulin,
Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya str., Samara,
443099 Russia.
E-mail: aleksemichailovich22976@
gmail.com

Received 14 February 2021;
accepted 21 March 2021.

Abstract

The understanding of the diagnostic and prognostic value of many biomarkers of cardiovascular diseases (CVD), including cardiac troponins (cTnT and cTnI), is changing significantly with the development of methods for their determination. New highly sensitive immunoassays can detect minimal concentrations of cardiac troponin protein molecules in biological fluids (several ng/L or less), allowing the detection of cTnT and cTnI in all healthy individuals. Along with this, there are opportunities to use cTnT and cTnI both to assess the risk of developing CVD in healthy people, and to identify and monitor many early pathological conditions that pose a risk to the cardiovascular system and the life of patients. These pathological conditions include hypertension (HTN), which is the direct cause leading to coronary heart disease, acute myocardial infarction, stroke, and other CVD. A number of recent studies reported the possibility of using highly sensitive cTnT and cTnI in the management of HTN patients. In this article, we consider in detail the diagnostic and prognostic value of cardiac troponins in HTN, we also discuss the main possible mechanisms underlying the increase in cTnT and cTnI in human body fluids.

Key words: cardiac troponins, highly sensitive immunoassays, cardiovascular diseases, hypertension, hypertensive crisis

For citation: Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401

Введение

Современные представления о специфичности сердечных тропонинов

Среди всех известных миокардиальных белков, образующих регуляторный тропонин-тропомиозиновый комплекс, только сердечный тропонин Т (сТнТ) и сердечный тропонин I (сТнI) имеют уникальные аминокислотные последовательности, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров для лабораторной диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1–3]. Хотя в литературе и имеются данные, опровергающие абсолютную кардиоспецифичность [4–7], в частности, исследование V. Ricchiutti и соавторов (1999), обнаруживших экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) сТнТ в био-

птатах скелетных мышц [4], В. Messner и соавторов (2000), выявивших экспрессию как мРНК сТнТ, так и мРНК сТнI в образцах скелетных мышц, а также исследование F. Apple и соавторов (1998), согласно которому скелетные мышцы человека начинают экспрессировать сТнТ при хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Однако все эти исследования, выполненные до 2000 года, проводились при использовании малоспецифичных иммуноанализов первого-второго поколений, которые нередко давали ложноположительные результаты из-за перекрестных реакций, что и могло послужить причиной ошибочных суждений. Благодаря разработке тропониновых иммуноанализов третьего и четвертого поколений, в дальнейшем практически

не появлялись данные об экспрессии сердечных тропонинов в скелетных мышцах, за исключением статьи исследователя A. Jaffe с соавторами (2011), которые также сообщили о наличии экспрессии сTnT в биоптатах скелетных мышц при некоторых миопатиях, что, по мнению авторов, приводило к ложноположительному увеличению сTnT в сыворотке крови [7]. Однако в недавнем подобном исследовании J. Schmid с коллегами (2018) не подтвердили вышеописанные данные о существовании экспрессии сTnT и сTnI в пораженных миопатиями скелетных мышцах. Хотя исследователи и выявили диагностически значимое повышение в сыворотке крови сTnT у 69% и сTnI у 4% пациентов, но при исследовании биоптатов пораженных скелетных мышц во всех образцах определялись скелетные изоформы тропонинов и ни в одном не обнаружены кардиоспецифические изоформы тропонинов [8]. Эти сведения позволяют полагать, что основными механизмами, ответственными за повышение сTnT и сTnI при скелетных миопатиях, являются ложноположительные реакции, обусловленные наличием перекрестных реакций между диагностическими антителами (антителами против сTnT и сTnI) и молекулами скелетных тропонинов. При этом, судя по данным J. Schmid и соавторов (2008) [8], даже современные высокочувствительные методы определения сTnT и сTnI могут давать ложноположительные результаты. Тем не менее нельзя исключить возможность ложноположительного повышения,

обусловленного мутацией тропонинов, являющихся причиной наследственных миопатий и кардиомиопатий [9]. Изменение структуры белковой молекулы тропонинов, в особенности в эпитопах (антигенных детерминантах), против которых направлены диагностические антитела, будет приводить к изменению антиген-антительного взаимодействия, являющегося принципиально важным этапом иммунохимических методов определения тропонинов.

Есть также сообщения об экспрессии сердечных тропонинов в стенках легочных и полых вен, как у человека, так и у лабораторных животных (свиней, собак, крыс), причем у последних экспрессия тропонинов определяется на более пролонгированных расстояниях от сердца [10–12]. Однако данные о влиянии венозной экспрессии сердечных тропонинов на лабораторную диагностику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отсутствуют и пока носят лишь теоретический характер. Тем самым оснований сомневаться в абсолютной кардиоспецифичности сердечных тропонинов T и I на сегодняшний день крайне мало. Однако, несмотря на абсолютную кардиоспецифичность, существует множество причин — как физиологических, так и патологических состояний, которые сопровождаются повышением сывороточных концентраций сердечных тропонинов по разным механизмам [13–16].

В целом на данный момент условно можно выделить три группы причин повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови (рис.).

Рисунок. Основные причины повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови по [1, 13–16], с изменениями и дополнениями



Таблица 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ cTnT и cTnI
ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНАЛИЗА**

Обозначение иммуноанализа в соответствии с его чувствительностью	Нижний предел определения (минимальная определяемая концентрация), нг/л	Процент измеримых значений (менее 99-го перцентиля) у полностью здоровых пациентов
Низкочувствительные иммуноанализы	500–1000 нг/л	0 %
Умеренно чувствительные иммуноанализы	50–100 нг/л	Менее 50 %
Высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения	Десятки нг/л	50–75 %
Высокочувствительные иммуноанализы 2-го поколения	Десятки нг/л	75–95 %
Высокочувствительные иммуноанализы 3-го поколения	Несколько нг/л	Более 95 %
Высокочувствительные иммуноанализы 4-го поколения («ультрачувствительные»)	Менее 1 нг/л	99–100 %

Стоит отметить, что диагностическая и прогностическая ценность cTnT и cTnI зависит, в первую очередь, от метода их определения и, соответственно, будет существенно отличаться у умеренночувствительных и высокочувствительных методов обнаружения сердечных тропонинов. По мере развития методов определения сердечных тропонинов происходили значимые изменения представлений о биохимии и диагностической/прогностической ценности cTnT и cTnI [1, 15]. Так, например, иммуноанализы первого и второго поколения были низкочувствительными, в связи с чем могли выявлять только крупноочаговые инфаркты миокарда и, как отмечалось выше, имели выраженный недостаток в виде перекрестных реакций диагностических антител (антител против cTnT и cTnI) с молекулами скелетных тропонинов. Кроме того, до появления высокочувствительных иммуноанализов, сердечные тропонины считались строго внутриклеточными молекулами, обнаружение которых в сыворотке крови рассматривалось в качестве диагностического критерия ОИМ [17].

При появлении же первых высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины стали выявляться у значительного числа (как минимум у 50 %) обследованных здоровых лиц (высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения). Последующее совершенствование высокочувствительных иммуноанализов привело к еще более значимому повышению чувствительности («ультрачувствительные иммуноанализы») и возможности выявлять

белковые молекулы сердечных тропонинов практически у всех обследуемых полностью здоровых пациентов (табл. 1).

Благодаря современным методам определения сердечных тропонинов открылись новые возможности использования этих биомаркеров в клинической практике. В частности, hs-cTnT и hs-cTnI могут быть использованы для оценки риска развития ССЗ (ОИМ, инсульта, сердечной недостаточности) (табл. 2) [18, 19], определения прогноза пациентов как с сердечными, так и с внесердечными нозологиями (ХПН, сепсисом, тромбоэмболией легочной артерии, инсультами, онкологическими заболеваниями и другими) [13, 14, 16], выявления латентных форм ИБС при помощи нагрузочных проб (физической или фармакологической нагрузки) с последующим взятием крови и определением тропонинов [20], мониторинга проведения кардиотоксической химиотерапии [21], а также в спортивной медицине/кардиологии [13, 22].

Одной из значимых причин повышения сердечных тропонинов, которая заслуживает отдельного внимания, является артериальная гипертензия (АГ). **Цель настоящей статьи** заключается в обсуждении диагностического/прогностического значения cTnT и cTnI при АГ, а также механизмов, лежащих в основе элевации концентраций cTnT и cTnI в биологических жидкостях при АГ.

АГ оказывает огромное влияние на риск заболеваемости, смертности и качество жизни пациентов во всем мире [23]. АГ является причиной развития

**УРОВНИ hs-cTnI ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	Концентрация hs-cTnI у женщин	Концентрация hs-cTnI у мужчин
Низкий	< 4 нг/л	< 6 нг/л
Умеренный	4–10 нг/л	6–12 нг/л
Высокий	> 10 нг/л	> 12 нг/л

примерно 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) каждый год [24]. В результате в 2013 году АГ была признана фактором риска номер один, связанным со смертностью населения в мире [25]. При этом распространенность АГ в общей популяции может быть гораздо выше, чем считается в настоящее время. Многие пациенты, имеющие высокое артериальное давление (АД), как правило, могут об этом даже не догадываться, что вызывает особое опасение. Так, по данным исследования S. Caligiuri с соавторами (2017), 2% людей из общей популяции имели АД более 180/110 мм рт. ст. и не знали об этом [23].

Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: данные клинических исследований

Поиск клинических исследований для обсуждения диагностической ценности сердечных тропонинов в биологических жидкостях при АГ проводился с использованием ключевых слов “arterial hypertension”, “cardiac troponin I”, “cardiac troponin T”, “saliva”, “urine” по базам данных PubMed/Medline и Embase за последние 10 лет.

В большинстве случаев повышенные уровни тропонинов далеко не всегда свидетельствуют о наличии инфаркта миокарда. Так, в крупном исследовании G. Lindner и соавторов (2014) ретроспективно проанализированы основные причины повышения hs-cTnT у пациентов (n = 1573), поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Из них только у 175 пациентов был подтвержден ОИМ, тогда как у 1389 пациентов причины повышения hs-cTnT не были связаны с ОИМ. Наиболее значимыми причинами повышения hs-cTnT оказались: почечная недостаточность, церебральная ишемия, сердечная недостаточность, АГ и другие. Авторы также сообщают о том, что в 30% случаев причина повышения hs-cTnT осталась неизвестной [26]. Можно предположить, что часть данных случаев была обусловлена ложноположительными результатами и субклиническими повреждениями миокарда при других нозологиях.

В недавних анализах В. Long и соавторов (2020) [27] и W. Masri и соавторов (2017) [28] АГ также упоминается в качестве значимой причины не связанного с ОИМ повышения сердечных тропонинов.

В. Harvell с коллегами (2016), проводя подобный анализ причин повышения hs-cTnI, обнаружил, что АГ занимает 4-е место в структуре причин повышения hs-cTnI (после ОИМ, инфекционной и почечной этиологии) [29]. L. Afonso и соавторы (2011) в своем ретроспективном анализе, включившем 576 пациентов с АГ, обнаружили, что hs-cTnI повышен у 32% из них со средним пиковым уровнем $4,06 \pm 14,6$ нг/мл. Авторы также выявили, что по сравнению с подгруппой пациентов с нормальным уровнем hs-cTnI пациенты в подгруппе с повышенными концентрациями hs-cTnI были старше, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокую частоту сердечных сокращений, а также более высокую распространенность сахарного диабета и отека легких [30].

Согласно литературным данным, примерно у 1–2% пациентов с АГ в течение жизни разовьется гипертонический криз (ГК) [31]. При ГК уровни систолического и диастолического АД превышают отметки в 180 и 120 мм рт. ст. соответственно, создавая высокую угрозу для жизни. Показано, что без лечебного вмешательства уровень смертности при ГК превышает 70% [32]. Среди всех органов-мишеней наиболее часто поражаемой тканью является миокард, что можно выявить при помощи высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов. Так, G. Acosta и соавторы (2020) в недавнем исследовании обнаружили, что у 15% пациентов с ГК отмечается повышение концентрации hs-cTnT выше верхнего референтного уровня или 99-го перцентиля (> 15 нг/л) [33]. Повышенный уровень сердечных тропонинов при ГК предсказывает долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Так, по данным D. Pattanshetty и соавторов (2012), серьезные неблагоприятные сердечные или цереброваскулярные события (МАССЕ) (сочетание инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ГК, отека легких, инсульта или транзиторной ише-

мической атаки) развивались в течение 2-летнего периода наблюдения гораздо чаще у тех пациентов с ГК, которые имели повышенный уровень hs-cTnI (71%), по сравнению с пациентами, у которых уровень hs-cTnI был в пределах нормы (38%). Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем hs-cTnI также чаще выявлялась обструктивная ИБС (отношение шансов (ОШ) 8,97; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,4–55,9; $p < 0,01$) [34]. В другом ретроспективном когортном исследовании, включившем 929 пациентов с ГК, повышенный уровень hs-cTnI зафиксирован примерно у трети пациентов. При этом у пациентов с повышенными уровнями hs-cTnI чаще развивались такие неблагоприятные события, как инфаркт миокарда (66% против 34%; ОШ 4,74; ДИ = 2,74–8,20, $p < 0,001$) и отек легких (50% против 30%; ОШ 2,31; ДИ = 1,24–4,30, $p = 0,007$). Даже после поправки на соответствующие ковариаты (пол, раса, история сахарного диабета, сердечная недостаточность, ХПН и ИБС) прогностическая ценность hs-cTnI в выявлении оставалась значимой [35]. По данным А. Omondi (2017), распространенность повышенного уровня сTnT у пациентов с ГК довольно низка, составляя всего 7%. В течение средних периодов наблюдения 6 месяцев и 1 год смертность в группе пациентов с повышенным уровнем сTnT составила 27% и 32% соответственно, тогда как в группе пациентов с нормальной концентрацией сTnT — всего 5 и 8% соответственно. По данным статистического анализа, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем сTnT, пациенты с ГК и повышенным сTnT имеют более высокий риск смерти в течение 6 месяцев (ОШ 6,4; ДИ = 2,1–19,2) и в течение 1 года (ОШ 3,7; ДИ = 1,4–9,8) [36].

Хроническое субклиническое повреждение миокарда, выявляемое при помощи высокочувствительных тропониновых иммуноанализов, может предшествовать развитию АГ в общей популяции [37–39]. По данным крупного исследования J. McEvoy и соавторов (2015), включившего 6516 здоровых людей, исходные концентрации hs-cTnT в сыворотке крови у них были связаны с риском развития АГ и гипертрофии левого желудочка в течение 6 лет [38]. Тем самым лабораторное исследование крови на hs-cTnT может быть полезным инструментом для амбулаторного мониторинга АД и выявления тех пациентов, кому следует проводить комплекс мероприятий для профилактики АГ. А у пациентов с уже установленной АГ уровень hs-cTnT ассоциирован как с гипертрофией левого желудочка, так и с ухудшением геометрических параметров левого желудочка [39].

Таким образом, сердечные тропонины, определяемые при помощи высокочувствительных имму-

ноанализов, нередко повышаются до развития АГ, при АГ и ГК и имеют прогностическое значение, позволяя выявлять тех пациентов, которым необходимы более тщательное обследование и лечение с целью предотвращения развития у них нежелательных последствий.

Механизмы, ответственные за повышение сердечных тропонинов в сыворотке крови при артериальной гипертензии

В целом в основе повышения сердечных тропонинов при АГ потенциально могут лежать следующие механизмы: 1) усиление процессов апоптоза, обусловленное растяжением миокарда и избыточной активацией адренергической системы; 2) обусловленное повышением АД усиление процессов протеолитической деградации молекул сердечных тропонинов внутри кардиомиоцитов и внеклеточно; 3) повышение мембранной проницаемости из-за перегрузки миокарда; 4) влияние повышенного АД на элиминацию тропонинов путем процессов фильтрации в почках и нарушение функции печени; 5) обусловленная повышенным АД гипертрофия миокарда.

Растяжение стенки миокарда, адренергическая система и апоптоз

АГ способствует перегрузке миокарда, вызывая растяжение его стенок, которое в свою очередь усиливает апоптоз. В экспериментальном исследовании W. Cheng и соавторов (1995) показано, что растяжение миокарда тесно связано с активизацией процессов запрограммированной гибели клеток за счет усиления окислительного стресса (генерации активных форм кислорода) и экспрессии белка Fas [40]. Другим механизмом, усиливающим процессы апоптоза при АГ и ГК, является действие адренергической системы. В экспериментах на изолированных культивируемых кардиомиоцитах *in vitro* показано, что стимуляция бета-адренергических рецепторов норэпинефрином [41, 42] и изопротеренолом [43] вызывает апоптоз по цАМФ-зависимому и NF2-зависимому механизмам соответственно [41–43]. Апоптоз, в свою очередь, может приводить к значимому повышению уровней сердечных тропонинов, даже при отсутствии некротических процессов [44, 45]. В дополнение к этим данным кратковременная перегрузка левого желудочка давлением, смоделированная на лабораторных свиньях путем внутривенного введения фенилэфрина, приводила к усилению апоптоза, но без признаков некроза. При этом уровень hs-cTnT превысил значение 99-го перцентиля уже через 30 минут; через 1 час концентрация тропонина составила 856 ± 956 нг/л, а через 24 часа

уровень тропонинов поднялся до $1,462 \pm 1,691$ нг/л [44]. Подобная резкая динамика прироста концентрации кардиомаркеров, отличающаяся от динамики прироста уровней биомаркеров при ОИМ, обусловлена отсутствием блокировки коронарного кровотока, в связи с чем молекулы сердечных тропонинов попадают в общий кровоток быстрее, в отличие от стойкой окклюзии, характерной для ОИМ (феномен «вымывания»).

Влияние артериального давления на процессы протеолитической деградации сердечных тропонинов внутри кардиомиоцитов и в крови

Одним из возможных механизмов высвобождения сердечных тропонинов при АГ без летального повреждения (разрушения клеточной мембраны) кардиомиоцита являются процессы протеолитической деградации белковых молекул тропонинов на такие мелкие фрагменты, которые, предположительно, смогут пройти через интактную клеточную мембрану. Так, показано, что механическое растяжение кардиомиоцитов, обусловленное перегрузкой давлением и/или объемом, запускает каскад внутриклеточных сигналов, которые приводят к повышению уровня внутриклеточного кальция, увеличению образования внутриклеточного оксида азота и последующей активации ряда внутриклеточных протеиназ, включая матриксную металлопротеиназу-2 (ММП-2) и матриксную металлопротеиназу-14 (ММП-14) [46, 47], которые, в свою очередь, способны внутри клетки расщеплять молекулу тропонина I на более мелкие фрагменты [48, 49], облегчая их высвобождение наружу.

Помимо ММП-2 и ММП-14 за протеолитическую деградацию тропонина I внутри клетки может быть ответственен фермент кальпаин-1. В экспериментальном исследовании на изолированных сердцах крыс (модель Лангендорфа) увеличение преднагрузки вызывало выраженный кальпаин-опосредованный протеолиз молекулы сердечного тропонина I независимо от ишемии миокарда. Ингибирование фермента кальпаина специфическим синтетическим блокатором и устранение повышенной преднагрузки предотвращали деградацию молекулы cTnI [50, 51].

Гипотетически концентрация сердечных тропонинов при АГ и ГК может изменяться из-за процессов расщепления молекул cTnT и cTnI. Так, в недавнем исследовании отечественных биохимиков И. Катруха и соавторов [52] обнаружено, что прокоагулянтный фермент тромбин вызывает протеолитическую деградацию полноразмерной молекулы cTnT на два фрагмента. При этом у пациентов с АГ и ГК отмечается повышенная активность тромбо-

цитов, маркеров свертывающей системы, включая тромбин [53, 54], что потенциально может оказывать влияние на процессы протеолитической деградации молекул сердечных тропонинов.

Описанные процессы расщепления тропонинов внутри- [48–51] и внеклеточно [52] приводят к изменению состава и доступности некоторых антигенных детерминант, на которые могут быть направлены диагностические антитела, что будет приводить к изменению концентрации cTnT и cTnI в крови. Это обстоятельство, пожалуй, является главным фактором, обеспечивающим различие в уровнях сердечных тропонинов, полученных при исследовании одной и той же сыворотки разными тест-системами. Более того, расщепление полноразмерных молекул тропонинов на более мелкие фрагменты будет способствовать тому, что последние в гораздо больших количествах смогут проходить через почечный и гематосаливарный фильтр в мочу и ротовую жидкость. При этом, с одной стороны, может уменьшаться диагностическая ценность тропонинов в сыворотке крови, поскольку они будут быстрее элиминироваться из крови, а с другой, появляются новые возможности диагностики путем использования биологических жидкостей, полученных неинвазивным путем.

Влияние артериального давления на повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов и высвобождение молекул сердечных тропонинов

Проницаемость клеточной мембраны кардиомиоцитов является важным фактором, определяющим возможность высвобождения внутриклеточных белковых молекул (кардиомаркеров) во внеклеточную жидкость и далее — кровь. В цитоплазме кардиомиоцитов, помимо структурного пула тропонинов, являющегося важным составным элементом тропонинового комплекса, регулирующего процессы сокращения и расслабления сердечной мышечной ткани, присутствует неструктурный (несвязанный) пул тропонинов, который составляет примерно 6–8% для cTnT и 3–8% для cTnI от всей массы тропониновых белков в клетке и не принимает участия в сокращении миокарда [55]. Есть мнение, что молекулы cTnT и cTnI, составляющие эту неструктурную фракцию, могут свободно высвобождаться у полностью здоровых пациентов, обеспечивая нормальную (менее 99-го перцентиля) базовую концентрацию в сыворотке крови. При незначительных и обратимых повреждениях миокарда, которые, к примеру, могут наблюдаться во время психоэмоциональных стрессов [56] и длительных/тяжелых спортивных нагрузок [57], степень повышения cTnT и cTnI, как правило, в норме не превышает 3–5-кратного превышения относительно значений 99-го перцентиля.

Предположительно одну из важных ролей в регуляции растяжения миокарда, мембранной проницаемости и регуляции протеолитической деградации тропонинов внутри кардиомиоцитов играют белки интегрины — трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, связывающие внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. По данным М. Hessel и соавторов (2008), перегрузка миокарда приводит к его растяжению и активации интегринов, функционирующих как механотрансдукторы [58]. При стимуляции интегринов, по мнению исследователей, происходит активация ферментов ММП-2 и кальпаина-1, ведущих к протеолитическому расщеплению тропонина I, а также повышение высвобождения несвязанного пула сердечных тропонинов за счет увеличения мембранной проницаемости [58].

Влияние артериального давления на процессы фильтрации в почках

Поскольку концентрация молекул сердечных тропонинов в сыворотке крови определяется не только степенью высвобождения из кардиомиоцитов, но и степенью элиминации их из кровотока, функциональное состояние почек будет играть важную роль в лабораторной диагностике ССЗ. Хотя ХПН и является одной из частых причин не связанного с ОИМ повышения концентрации сердечных тропонинов [59], а более низкая скорость клубочковой фильтрации ассоциирована с более высокими уровнями hs-cTnT [60], молекулы сердечных тропонинов определялись в моче не у всех пациентов, и диагностическая ценность в этой биологической жидкости была крайне сомнительна [61, 62]. Однако с развитием иммунохимических методов повышенной чувствительности произошли изменения представлений о биологической ценности тропонинов в моче. В частности, в исследовании P. Pervan и соавторов (2017) hs-cTnI обнаружен в утренней порции мочи всех двадцати обследуемых пациентов. Примечательно, что у пациентов с АГ средние уровни hs-cTnI были выше по сравнению со здоровыми индивидуумами (26,59 против 14,95 пг/мл, $p = 0,045$) [63]. Поскольку АД является одним из ключевых факторов формирования скорости клубочковой фильтрации, то более высокое АД, характерное для АГ, вероятно усиливает элиминацию тропонинов из крови через почечный фильтр.

По данным недавнего экспериментального исследования, помимо почек, в элиминации тропонинов из крови важную роль играет печень [64]. Поскольку АГ и заболевания печени имеют немало общих факторов риска и патогенетических механизмов [65], данные патологии протекают сочетанно у многих пациентов, в результате чего нарушения функции

печени могут оказывать потенциальное влияние на уровни сердечных тропонинов.

Перегрузка миокарда объемом и его гипертрофия

АГ сопровождается перегрузкой миокарда и его постепенной гипертрофией, которая коррелирует с концентрацией сердечных тропонинов [37, 66]. Кроме того, у здоровых мужчин уровни сердечных тропонинов выше, чем у женщин [67, 68], что также нашло отражение при установлении уровней 99-го перцентиля (принятого в качестве верхней границы нормы) практически у всех известных к настоящему времени высокочувствительных тест-систем [69]. Более высокие уровни hs-cTnT, hs-cTnI и креатинфосфокиназы у мужчин, по мнению исследователей, связаны с более высокой массой миокарда [67, 70].

Возможности исследования сердечных тропонинов при артериальной гипертензии в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем

В качестве альтернативного диагностического подхода при ряде ССЗ, в том числе ОИМ, сердечной недостаточности и АГ, можно использовать биологические жидкости человека, полученные неинвазивным путем [63, 71–78]. В частности, в исследованиях показано, что уровень hs-cTnI [71, 73] и мозгового натрийуретического пептида [75] при ИБС/инфаркте миокарда и сердечной недостаточности выше, чем у здоровых пациентов соответственно. Учитывая тот факт, что в утренней моче пациентов с АГ уровень hs-cTnI выше, чем в моче нормотензивных пациентов, и прием антигипертензивных препаратов приводит к снижению мочевых концентраций hs-cTnI, измерение hs-cTnI является новым многообещающим инструментом для диагностики и мониторинга пациентов с АГ [63]. Показано, что значения hs-cTnI $> 4,1$ пг/мл в утренней моче у пациентов с сахарным диабетом связаны с развитием краткосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом для подобных целей в амбулаторных условиях исследование мочи более удобно и неинвазивно по сравнению с исследованием крови [76]. Исследование концентрации тропонинов в моче также может использоваться у беременных для выявления преэклампсии и оценке тяжести повреждения миокарда. Исследователи предлагают разработку индикаторных тест-полосок для детекции высокочувствительных тропонинов в моче [78].

Конкретные механизмы, посредством которых молекулы cTnT и cTnI проходят через гломерулярный фильтр, окончательно не известны. Целостные белковые молекулы тропонинов являются довольно

крупными соединениями для беспрепятственного прохождения через составные компоненты почечного и гематосаливарного барьеров. Вместе с тем молекулы тропонинов склонны к протеолитической деградации, как внутри кардиомиоцита, так и внеклеточно, в результате чего образуется множество фрагментов с более низкой молекулярной массой, которые, очевидно, беспрепятственно могут проходить через поры гломерулярного и гематосаливарного барьеров. Дальнейшее уточнение данных механизмов протеолитической деградации и элиминации, как и установление факторов, оказывающих влияние на данные процессы, является важной задачей и предметом дальнейших исследований.

Выводы

АГ является одной из наиболее значимых причин повышения сердечных тропонинов, не связанных с ОИМ. Определение высокочувствительных сердечных тропонинов в сыворотке крови имеет высокую прогностическую ценность, позволяя выявлять пациентов, имеющих более высокий риск развития ССЗ и ряда опасных осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, отека легких). Механизмы, лежащие в основе повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови при АГ, многообразны и включают в себя активацию процессов апоптоза кардиомиоцитов, обусловленных растяжением стенки миокарда и активацией адренергической системы, повышение мембранной проницаемости и усиление процессов протеолитического расщепления тропонинов как внутри, так и вне кардиомиоцита, а также влияние повышенного АД на процессы фильтрации в почках и функцию печени. Исследование высокочувствительных сердечных тропонинов в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем, в частности, в моче, представляет значительный интерес для диагностики и мониторинга АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305–338. doi:10.1016/j.ghart.2018.08.004
2. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020;11(3):75–84 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial

infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84. doi:10.17816/clinpract34284. In Russian]. doi:10.17816/clinpract34284

3. Brinkmann C, Schofer J. 4th universal definition of myocardial infarction 2018: what is new? *Herz*. 2018;43(8):681–688. doi:10.1007/s00059-018-4763-6

4. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):21–2135. doi:10.1093/clinchem/45.12.2129

5. Messner B, Baum H, Fischer P, Quasthoff S, Neumeier D. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(4):544–549. doi:10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK

6. Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, Anderson PA, Ney A, Odland M. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur Heart J*. 1998;19(Suppl N):N 30–N 33.

7. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1819–1824. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.026

8. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540–1549. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.070

9. Дупляков Д. В., Чаулин А. М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):8–17. doi:10.24411/2309-1908-2019-13001 [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):8–17. doi:10.24411/2309-1908-2019-13001. In Russian].

10. Русаков Д. Ю., Ямщиков Н. В., Тулаева О. Н., Суворова Л. А., Метленко О. И. Гистогенез и особенности структурной организации сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен человека. *Морфология*. 2015;148(6):38–42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25010977> [Rusakov DYu, Yamshchikov NV, Tulayeva ON, Suvorova LA, Metlenko OI. Histogenesis and peculiarities of structural organization of the cardiac muscle tissue in the walls of human caval and pulmonary veins. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(6):38–42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25010977>. In Russian].

11. Русаков Д. Ю. Морфофункциональная организация мышечного аппарата стенок полых и легочных вен млекопитающих и человека. *Морфологические ведомости*. 2009;1(2):49–50. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14750511> [Rusakov DYu. Morphofunctional organization of muscular apparatus of walls of caval and pulmonary veins in various species of mammals and human. *Morfologicheskie Vedomosti = Morphological Newsletter*. 2009;1(2):49–50. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14750511>. In Russian].

12. Русаков Д. Ю., Вологодина Н. Н., Тулаева О. Н. Развитие исчерченной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):105–105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105 [Rusakov DY, Vologdina NN, Tulayeva ON. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *J Anatomy Histopathology*. 2015;4(3):105–105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105. In Russian].

13. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):13–23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not

associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):13–23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002. In Russian].

14. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):24–35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*]. 2019;7(2):24–35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003. In Russian].

15. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4061 [Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4061. doi:10.15829/1560-4071-2020-4061. In Russian].

16. Чаулин А. М., Свечков Н. А., Волкова С. Л., Григорьева Ю. В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. Современные проблемы науки и образования. 2020;6. doi:10.17513/spno.30302. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302> [Chaulin AM, Svechkov NA, Volkova SL, Grigoreva YV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Mod Probl Sci Educat*. 2020;6. doi:10.17513/spno.30302. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302>. In Russian].

17. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):472–483. doi:10.1038/nrcardio.2017.48

18. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, Omland T. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(8):949–955. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004

19. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, Passino K, Plebani M. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med*. 2020. doi:10.1515/ccm-2020-1433

20. Samaha E, Brown J, Brown F, Martinez SC, Scott M, Jaffe AS et al. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18–23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013

21. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russ Op Med J*. 2020;9: e0305. doi:10.15275/rusomj.2020.0305

22. Дорофейков В. В., Смирнов М. С., Зырянова И. В., Кашкаров Ю. Ф. Высокочувствительный тропонин — новая эра в диагностике повреждений сердца у спортсменов. *Мир спорта*. 2019;2(75):20–23. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38553175> [Dorofeykov VV, Smirnov MS, Zyryanova IV, Kashkarov YF. High-sensitivity troponin: a new era in the diagnosis of heart damage in athletes (own experience and literature review). *Mir Sporta = World of Sport*. 2019;2(75):20–23. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38553175> In Russian].

23. Caligiuri SP, Austria JA, Pierce GN. Alarming prevalence of emergency hypertension levels in the General Public identified by a hypertension awareness campaign. *Am J Hypertens*. 2017;30(3):236–239. doi:10.1093/ajh/hpw136

24. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513–1518. doi:10.1016/S0140-6736(08)60655-8.

25. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. WHO/DCO/WHO/2013.2 ed. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2013. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y

26. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, Exadaktylos AK. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):335–339. doi:10.1007/s11739-013-1030-y

27. Long B, Long DA, Tannenbaum L, Koefman A. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2020;38(5):998–1006. doi:10.1016/j.ajem.2019.12.007

28. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, Ghazal K, Lebigoit E, Cosson C et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75(4):411–419. doi:10.1684/abc.2017.1262

29. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, Weiss SJ, Oglesbee S, Sarangarm D et al. The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2016;34(2):145–148. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.037

30. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, Badheka A, Ali Kizilbash M, Zmily H et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(8):551–556. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x

31. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, Gennimata V, Chantziara V, Barbetseas I et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):5. doi:10.1007/s11906-014-0515-z

32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006

33. Acosta G, Amro A, Aguilar R, Abusnina W, Bhardwaj N, Koromia GA et al. Clinical determinants of myocardial injury, detectable and serial troponin levels among patients with hypertensive crisis. *Cureus*. 2020;12(1):e6787. doi:10.7759/cureus.6787

34. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*. 2012;30(12):2410–2415. doi:10.1097/HJH.0b013e3283599b4f

35. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, Khan M, Rasool W, Aijaz T et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*. 2019;140:A16333. URL: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.140.suppl_1.16333

36. Omondi A, Villablanca Spinetto P, Kargoli F, Aleksandrovich T, Vlismas P, Uwamungu JC et al. Prevalence and prognostic significance of cardiac troponin-T elevation in patients admitted with hypertensive crises. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1803. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717351926>

37. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *J Am Med Assoc*. 2010;304(22):2503–2512. doi:10.1001/jama.2010.1768

38. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of

- hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364
39. Uçar H, Gür M, Kivrak A, Koyunsever NY, Seker T, Akilli RE et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014;23(4):240–247. doi:10.3109/08037051.2013.840429
40. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2247–2259. doi:10.1172/JCI118280
41. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):713–719. doi:10.1016/s0008-6363(99)00370-3
42. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001;189(3):257–265. doi:10.1002/jcp.10024
43. Dalal S, Connelly B, Singh M, Singh K. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196626. doi:10.1371/journal.pone.0196626
44. Weil B, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906–2916. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.029
45. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021 Sep 2;11(9):914. doi:10.3390/life11090914.
46. Ruwhof C, van der Laarse A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res*. 2000;47(1):23–37. doi:10.1016/s0008-6363(00)00076-6
47. van der Wees CG, Bax WH, van der Valk EJ, van der Laarse A. Integrin stimulation induces calcium signalling in rat cardiomyocytes by a NO-dependent mechanism. *Pflugers Arch*. 2006;451(4):588–595. doi:10.1007/s00424-005-1402-x
48. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*. 2010;85(3):413–423. doi:10.1093/cvr/cvp268
49. Chaulin AM. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(3):250–259. doi:10.21103/Article11(3)_RA2
50. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. doi:10.1161/01.cir.103.16.2035
51. Maekawa A, Lee JK, Nagaya T, Kamiya K, Yasui K, Horiba M et al. Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(10):1277–1284. doi:10.1016/s0022-2828(03)00238-4
52. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094–1100. doi:10.1373/clinchem.2016.266635
53. van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29(5):922–927. doi:10.1097/HJH.0b013e328345023d
54. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(6):368–73. doi:10.1038/jhh.2012.53
55. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*. 1998;44(9):1912–1918.
56. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694–1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070
57. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, Fitzpatrick D, Galloway R, Grimaldi R et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880–884. doi:10.1016/j.jsams.2018.02.005
58. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979–986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
59. Di Lullo L, Barbera V, Santoboni A, Bellasi A, Cozzolino M, De Pascalis A et al. Malattia renale cronica e sindrome coronarica acuta: il ruolo della troponina (Troponins and chronic kidney disease). *G Ital Nefrol*. 2015;32(4):gin/32.4.1.
60. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al; CRIC Study Investigators. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi:10.1186/1471-2369-14-229
61. Ziebig R, Lun A, Hoche B, Priem F, Altermann C, Asmus G et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191–1193. doi:10.1373/49.7.1191
62. Maruta T, Li T, Morrissey J, Blood J, Macy E, Bach R et al. 252: Urinary cardiac troponin I is detectable in patients with myocardial injury using a high-sensitive immunoassay. *Crit Care Med*. 2012;40:1–328. doi:10.1097/01.ccm.0000424470.26633.42
63. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. doi:10.22514/SV133.062017.13
64. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, Starnberg K, Nyström S, Wesén E et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep*. 2020;10(1):6791. doi:10.1038/s41598-020-63744-8
65. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. *Русский медицинский журнал*. 2011;19(5):338–342. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168607> [Kostyukevich OI. Arterial hypertension and liver diseases: in search of a compromise. *Russ Med J*. 2011;19(5):338–342. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168607>. In Russian].
66. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130(18):1607–1616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085
67. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV et al. High sensitivity cardiac troponin and the underdiagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:g7873. doi:10.1136/bmj.g7873
68. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441–1448. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.032
69. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ifcc.org/media/478231/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v122019.pdf>

70. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB et al; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13): e356–e375. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882

71. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814 [Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, Tukhbatova AA, Grigorieva EV, Duplyakov DV. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russ J Cardiol*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814. In Russian].

72. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414 [Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414. In Russian].

73. Бунин В. А., Козлов К. Л., Линькова Н. С., Пальцева Е. М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):13–14 [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Paltseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnyye Problemy Serdecno-Sosudistykh Zabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(S4):13–14. In Russian].

74. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25:4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140. In Russian].

75. Joharimoghadam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71–7. doi:10.5603/KP.a2016.0097

76. Chen JY, Lee SY, Li YH, Lin CY, Shieh MD, Ciou DS. Urine high-sensitivity troponin I predict incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. doi:10.3390/jcm9123917

77. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002.

78. Potkonjak AM, Sabolović Rudman S, Nikolac Gabaj N, Kuna K, Košec V, Stanec Z et al. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2020;144:110252. doi:10.1016/j.mehy.2020.110252

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович — аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, лаборант-исследователь,

НИИ кардиологии СамГМУ, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, ORCID:0000-0002-2712-0227;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет, заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, директор, НИИ кардиологии СамГМУ, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID:0000-0002-6453-2976.

Author information

Aleksey M. Chaulin, Post-graduate Student, Assistant Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University; Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Assistant-researcher, Research Institute of Cardiology of SamSMU, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com. ORCID:0000-0002-2712-0227

Dmitriy V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University, deputy chief medical officer, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Director, Research Institute of Cardiology of SamSMU, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID:0000-0002-6453-2976

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6-07

Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза

И. В. Губарева, Ю. Ю. Вуколова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Контактная информация:
Губарева Ирина Валерьевна,
ФГБОУ ВО Самарский
ГМУ Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: yuliavuk@gmail.com

*Статья направлена в редакцию
26.08.21 и принята к печати 07.09.21.*

Резюме

Проявления субклинического атеросклероза служат независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска, в том числе и у пациентов с артериальной гипертензией. В статье представлен обзор ключевых исследований по изучению патогенетической роли в атерогенезе и стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) пептида сортилина, который принадлежит к семейству вакуолярных сортирующих рецепторов типа I. Циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить ранним биомаркером ССР, что позволяет признать его одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза на субклиническом уровне.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, сортилин

Для цитирования: Губарева И. В., Вуколова Ю. Ю. Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):402–408. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408

Sortilin as a marker of atherosclerosis: biological and pathophysiological aspects

I. V. Gubareva, Y. Y. Vukolova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author:
Yulia Yu. Vukolova,
Samara State Medical University,
Samara, Russia
443099 Samara, Russia,
89 Chapaevskaya street.
Tel.: 8(846)276-35-14.
E-mail: yuliavuk@gmail.com

Received 26 August 2021;
accepted 07 September 2021.

Abstract

Subclinical atherosclerosis is an independent predictor of increased cardiovascular risk, including patients with hypertension. The article provides an overview of the pathogenetic role in atherogenesis and cardiovascular risk stratification of sortilin peptide which belongs to the family of vacuolar sorting receptors of type I. Circulating sortilin impacts both lipid and non-lipid pathogenetic mechanisms of atherogenesis. It can serve as an early biomarker of cardiovascular risk and a potential therapeutic target for dyslipidemia management and atherosclerosis at subclinical level.

Key words: cardiovascular risk, atherosclerosis, sortilin

For quotation: Gubareva IV, Vukolova YY. Sortilin as a marker of atherosclerosis: biological and pathophysiological aspects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):402-408. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место и составляют 56% в структуре общей смертности в Российской Федерации (РФ) и 47% в Европе [1]. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и к моменту проявления клинической симптоматики достаточно выражен. Его ключевыми модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. По данным ЭССЕ-РФ, каждый второй взрослый пациент в РФ имеет гиперхолестеринемию (56,3% среди мужчин, 58,4% среди женщин), каждый четвертый — гипертриглицеридемию (30,8% и 22,8% соответственно), каждый шестой — гиперлипопротеинемии (а) (13,2% и 15,2% соответственно) [2, 3].

Проявления субклинического атеросклероза служат независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска, в том числе и у пациентов с АГ: отсутствие атеросклероза связано с ежегодным риском коронарных событий менее 1%,

субклинический атеросклероз увеличивает риск до 1–3% [4]. Для прогнозирования суммарного фатального 10-летнего риска ССЗ были введены шкалы HeartScore, SCORE [5], шкала риска Американского общества кардиологов [6].

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), которая базируется на выявлении традиционных факторов риска, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но в отношении предсказания индивидуального риска оказывается малоинформативной. В последние годы появился целый ряд биологических маркеров (генетических, биохимических, структурных, функциональных), но до сих пор нет единого мнения об их применении в клинико-диагностической практике, их прогностическая значимость не до конца установлена [7–9].

Применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, участвующие в атерогенезе, может привести к улучшению прогнозирования ССР, что свидетельствует

об актуальности поиска неинвазивных биомаркеров атеросклеротического поражения артерий и оценки его выраженности.

Сортилин (SORT1, Gp95, LDLCQ6, NT3, NTR3, Sortilin 1) принадлежит к семейству вакуолярных сортирующих рецепторов типа I (Vps10p) [10], впервые был обнаружен в ходе биохимического скрининга эндочитарных рецепторов в головном мозге человека и одновременно описан как рецептор нейропептидного нейротензина [11].

Белок сортилин состоит из 833 аминокислот, которые складываются в десятилопастный β -пропеллер с внутренним туннелем [11], и является уникальным среди других членов семейства (SorLA, SorCS 1, SorCS 2 и SorCS 3), поскольку он содержит дополнительные функциональные модули, включая домены для межбелкового взаимодействия (домены фибронектина III типа, повторы типа комплемента) или для pH-зависимого высвобождения лигандов в эндосомах (6-лопастной β -пропеллер) [11].

Сортилин кодируется геном SORT1 в области 1p13.3 хромосомы 1. После транскрипции SORT1 переходит на цепь пре-мРНК и далее выходит из ядра и считывается с образованием пресортилин-полипептидной цепи. Превращение пресортилина в его зрелый рецептор происходит в аппарате Гольджи за счет удаления его N-концевого домена с помощью проконвертазы — фурина [13]. Зрелый сортилин состоит из большого N-концевого фрагмента, внеклеточного домена Vps10p и C-концевого цитоплазматического хвоста.

Сортилин широко экспрессируется в центральной нервной системе, особенно в гиппокампе и коре головного мозга, в спинном мозге, скелетных мышцах, яичках, сердце, плаценте, поджелудочной железе, простате и тонком кишечнике [11], в гепатоцитах, дендритных клетках, НК-клетках, макрофагах, микроглии, моноцитах, гладкомышечных клетках сосудов, в Т- и В-лимфоцитах и адипоцитах [14].

Основная часть белка локализуется во внутриклеточных компартаментах — в основном в аппарате Гольджи, плазматической мембране [14], протеасомах, лизосомах, эндосомах.

Сортилин расщепляется протеазой ADAM10 внутриклеточно и на клеточной поверхности с образованием растворимого домена sSortilin [15].

Сортилин выполняет разнообразные клеточные функции: действует как регулятор сортировки белков, таких как кислотная сфингомиелиназа, катепсин D и H, аполипопротеин B100 (apoB 100) и пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а также участвует в передаче сигналов в качестве корцептора в рецепторных комплексах клеточной поверхности [16, 17].

В дополнение к своим функциям сортировки белка в головном мозге [18] сортилин регулирует липидный обмен и воспаление [19, 20], участвует во многих процессах в зависимости от типа клеток: в развитии болезни Альцгеймера, различных видов рака [21]; ожирения, диабета 2-го типа и других [22, 23].

Последние исследования GWAS (полногеномный поиск ассоциаций, англ. genome-wide association studies, GWAS) привлекли внимание исследователей к изучению полиморфизма генов локуса 1p13 в процессах атерогенеза [24]. Локус 1p13, содержащий ген SORT1, кодирующий белок sortilin, связан с уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме [25], ишемической болезнью сердца (ИБС) [26–28] и широким спектром различных сосудистых субфенотипов, включая ранний инфаркт миокарда [29], аневризму брюшного отдела аорты [30], стеноз [31] и кальцификацию коронарных артерий [32, 33].

Эти ассоциации, вероятно, являются следствием повышения уровня ХС ЛПНП, а сортилин участвует в регуляции секреции и клиренса липопротеинов печени [19, 34]. Использование ингибиторов сортилина у мышей с гиперхолестеринемией, а также нокаутирование гена SORT1 у подопытных животных сопровождалось снижением сыровоточных уровней ХС ЛПНП. Кроме того, у сортилин-дефицитных животных отмечалось снижение концентрации триглицеридов в печени и ослабление стеатоза.

Полиморфизм генов 1 хромосомы значительно влияет на плазменные уровни ХС, и недавно обнаруженные разновидности включают CELSR2/PSRC1/SORT1 (rs646776 и rs599838) [24]. Находясь на поверхности клетки, сортилин связывает ряд белков липидных генов, таких как apoB, ЛПНП и аполипопротеин А-V (apoA-V), чтобы активизировать их эндоцитоз или лизосомную деградацию.

В экспериментальных исследованиях влияния сортилина на липиды получены противоречивые данные. Глобальное удаление сортилина уменьшает секрецию ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени [19, 35] и уменьшает атеросклероз у мышей [20, 36]. Несколько исследований обнаружили связь между сортилином плазмы и различными сердечно-сосудистыми фенотипами, такими как эффективность статинов [37], уровни PCSK9 [34, 37], риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [38] и заболевания периферических артерий [39], но не с ХС ЛПНП [40]. I. Postmus и соавторы (2014) по результатам фармако-генетического метаанализа полногеномного ассоциативного сканирования (ПГАС) 18 596 пациентов выявили, что полиморфизм генов SORT1/

CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 влияет на эффективность и безопасность гиполипидемической терапии [41]. M. Vrablík и соавторы (2012) установили, что полиморфизм генов CELSR2/PSRC1/SORT1 (rs646776 и rs599838), рецепторы ЛПНП и ген PCSK9 не изменяют терапевтический ответ на статины [42]. В еще одном исследовании, связанном с полиморфизмом гена SORT1, группа ученых [43] предположила, что влияние генетических полиморфизмов на уровень липидов может зависеть от возраста пациента: мутантный аллель был значительно сильнее ассоциирован с повышением плазменного уровня генотипа ХС ЛПНП среди молодых людей, чем среди людей старшего возраста [44, 45].

Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза и через дисрегулярный метаболизм PCSK9. Сортилин является альтернативным рецептором PCSK9 и, в отличие от рецепторов ЛПНП и родственных рецепторов, не чувствителен к индуцированной PCSK9 дегградации. PCSK9 может быть фактором, способствующим связи между сортилином, ApoB 100 и апо(a) [34]. Следовательно, возможно, что комплекс сортилин/PCSK9/ApoB 100/апо(a) образуется в комплексе Гольджи и движется по секреторному пути во время биосинтеза липопротеинов.

Важно отметить, что как сверхэкспрессия сортилина, так и лечение PCSK9 увеличивали внутриклеточную секрецию ApoB 100 и апо(a) [46, 47], поэтому можно предположить, что между двумя рецепторными путями существует некоторая избыточность. Сортилин действует как шаперонный белок, регулирующий движение PCSK9 по секреторному пути [46].

У экспериментальных мышей с гипоекспрессией гена SORT1 плазменные концентрации PCSK9 были снижены, в то время как при гиперэкспрессии SORT1 концентрация PCSK9 в плазме крови повышалась, вызывая снижение экспрессии рецептора ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПНП в плазме [34].

Существует связь между уровнями сортилина и секрецией PCSK9 в общей популяции, а лечение статинами увеличивает плазменный PCSK9 и снижает уровень сортилина. Исследование, проведенное японскими учеными у 90 пациентов с ИБС [40] при лечении статинами в течение 8 месяцев, показало снижение уровня сортилина в плазме на $12 \pm 2,7\%$. Следовательно, можно предположить, что терапевтическое воздействие на это взаимодействие может модулировать уровни циркулирующего PCSK9 [34, 48]. Таким образом, ингибиторы сортилина являются новым перспективным классом гиполипидемических средств, что нуждается в дальнейшем изучении.

Сортилин влияет на атерогенез независимо от его регуляторной роли в метаболизме липопротеинов. Удаление SORT1 не изменяло уровень ХС в плазме у мышей, но снижало развитие как ранних, так и поздних атеросклеротических поражений. Помимо печени, сортилин также экспрессируется в тканях, которые участвуют в развитии атеросклероза, включая гладкомышечные клетки и макрофаги [20, 33]. Примечательно, что он высвобождается из гладкомышечных клеток в качестве полноразмерного рецептора во внеклеточных везикулах [33], но также высвобождается из тромбоцитов в растворимой форме, включающей весь внеклеточный домен, при активации и дегрануляции [49]. Биологические функции изоформ везикулярных и растворимых рецепторов остаются неизвестными.

Исследования на животных и клетках показывают, что сортилин также оказывает независимое от ХС действие на атеросклероз, где сортилин участвует в воспалении и кальцификации стенки сосуда [20, 33].

Макрофагальный сортилин способствует поглощению ХС ЛПНП переносчиками оттока липидов, образуя пенистые клетки [36], вовлеченные в атерогенез [50]. Иммуномодулирование сортилина посредством образования пенистых клеток потенцирует хроническое системное воспаление, индуцируя атерогенез. Системное воспаление, в свою очередь, приводит к снижению образования сортилина в печени и соответственно к нарушению метаболизма липидов, что способствует атерогенезу и повышению ССР.

Основными действующими компонентами воспалительного процесса являются иммунные клетки (макрофаги, Т- и В-клетки и другое), которые привлекаются в очаг воспаления провоспалительными цитокинами. Исследования подтверждают влияние сортилина на регуляцию секреции цитокинов при различных иммунных процессах посредством интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерферонов I, II, III [51].

Инактивация сортилина у экспериментальных мышей индуцировала дефект секреции ИЛ-6 (цитокинов), снижая при этом воспалительный компонент сосудистых поражений и атеросклероза, независимо от липидного обмена. Провоспалительные цитокины играют решающую роль в прогрессировании бляшек [52]. Следовательно, сортилин может выступать ключевым регулятором воспалительной реакции, усиливающей атерогенез [20].

Исследование С. Goettsch и соавторов [23, 33] продемонстрировало ранее неизвестную функцию сортилина — прямую роль в эктопической кальци-

фикации, посредством функции переноса тканевой неспецифической щелочной фосфатазы в кальцифицирующие внеклеточные везикулы (матричные везикулы), что приводит к высокой минерализации во внеклеточной среде. Кальцификация сердечно-сосудистой системы коррелирует с факторами ССР [53, 54]. Исследования клинической визуализации также выявили пятнистую кальцификацию как маркер бляшек, склонных вызывать острый коронарный синдром [55]. Кроме того, микрокальцификация увеличивает механическое напряжение на поверхности атеромы с тонкой оболочкой, вовлеченной в разрыв бляшки [56, 57]. Результаты исследования C. Goettsch и соавторов (2018) указывают на то, что сортилин может быть терапевтической мишенью для предотвращения кальцификации/микрокальцификации [23].

Литературные данные о роли сортилина в ранней диагностике ИБС противоречивы и малочисленны. Несколько опубликованных исследований, в которых изучался уровень сортилина в небольших группах пациентов с ИБС, обнаружили либо положительную, либо отрицательную корреляцию [22, 49]. В поперечном исследовании с участием 31 пациента с ИБС и 116 здоровых лиц контрольной группы T. J. Oh и соавторы (2017) обнаружили более высокие уровни сортилина в плазме крови у пациентов с ИБС [22]. Напротив, исследование K. Ogawa и соавторов (2016) с участием 91 пациента с ИБС и 189 здоровых лиц контрольной группы показало более низкое содержание сортилина в плазме крови у пациентов с ИБС [49]. В обоих исследованиях для выявления сортилина использовался иммуноферментный анализ (ИФА).

P. L. Møller и соавторы (2021), изучив 1173 пациентов с ИБС и разные методики измерения сортилина, обнаружили, что ни один из традиционных факторов риска ИБС, таких как пол, возраст, курение и употребление статинов, не был связан с уровнем сортилина в плазме крови [58]. Кроме того, не было выявлено связи между уровнем циркулирующего сортилина и показателем кальция в коронарных артериях или тяжестью заболевания. Сортилин не улучшил распознавание обструктивной ИБС при добавлении к модели вероятности клинического предварительного тестирования для ИБС. Авторы пришли к выводу, что исследования, использующие различные методологии для измерения циркулирующего сортилина, следует сравнивать с осторожностью. Хорошо известный локус риска SORT1 для ИБС связан с более низкими уровнями сортилина в крови, измеренными с помощью ИФА; однако размеры эффекта слишком малы, чтобы сортилин мог быть полезным биомаркером ИБС в клинических

условиях у пациентов с болью в груди от низкого до среднего риска.

Таким образом, циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить его ранним биомаркером, что позволяет признать его одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660. 2020.01.000510 [Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Ter Arkh. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660. 2020.01.000510. In Russian].
2. Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Перова Н. В., Гомыранова М. В., Литинская О. А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115-23. In Russian].
3. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
4. Weisler AM, Traditional risk factors for coronary heart disease. JAMA. 2004;291(3):299–300.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987–1003.
6. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935–2959.
7. Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. Clin Chem Lab Med. 2012;50(7):1169–1181.
8. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N et al. Assessing the performance of prediction

models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–138.

9. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2107–2116.

10. Trabjerg E, Abu-Asad N, Wan Z, Kartberg F, Christensen S, Rand KD. Investigating the conformational response of the sortilin receptor upon binding endogenous peptide- and protein ligands by HDX-MS. *Structure*. 2019;27(7):1103–1113.e3. doi:10.1016/j.str.2019.04.006

11. Blondeau N, Béraud-Dufour S, Lebrun P, Hivelin C, Coppola T. Sortilin in glucose homeostasis: from accessory protein to key player? *Front Pharmacol*. 2019;9:1561. doi:10.3389/fphar.2018.01561

12. Andersen OM, Rudolph IM, Willnow TE. Risk factor SORL1: from genetic association to functional validation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;132(5):653–665. doi:10.1007/s00401-016-1615-4

13. Ouyang S, Jia B, Xie W, Yang J, Lv Y. Mechanism underlying the regulation of sortilin expression and its trafficking function. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):8958–8971. doi:10.1002/jcp.29818

14. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, Zheng XL, Peng TH, Lv YC. Sortilin: a novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:11–17. doi:10.1016/j.cca.2016.06.013

15. Strong A, Raeder J. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(3):211–218. doi:10.1007/s11883-012-0248-x

16. Nykjaer A, Willnow TE. Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends Neurosci*. 2012;35(4):261–270.

17. Wahe A, Kasmapour B, Schmaderer C, Liebl D, Sandhoff K, Nykjaer A et al. Golgi-to-phagosome transport of acid sphingomyelinase and prosaposin is mediated by sortilin. *J Cell Sci*. 2010;123(14):2502–2511.

18. Willnow TE, Petersen CM, Nykjaer A. VPS10P-domain receptors — regulators of neuronal viability and function. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(12):899–909. doi:10.1038/nrg2454

19. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, Millar JS, Sachs KV, Li X et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2807–2816. doi:10.1172/JCI163563

20. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, Larsen JV, Palmfeldt J, Falk E et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5317–5322. doi:10.1172/JCI176002

21. Kaddai V, Jager J, Gonzalez T, Najem-Lendom R, Bonnafous S, Tran A et al. Involvement of TNF- α in abnormal adipocyte and muscle sortilin expression in obese mice and humans. *Diabetologia*. 2009;52(5):932–940. doi:10.1007/s00125-009-1273-3

22. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, Kim KM, Moon JH, Lim S et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):92. doi:10.1186/s12933-017-0568-9

23. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):19–25. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310292

24. Kabakova AV, Galyavich AS. Genetic polymorphism and efficiency of lipid-lowering therapy. *Bull Contemporary Clin Med*. 2016;9(3):75–81.

25. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466(7307):714–719. doi:10.1038/nature09266

26. Arvind P, Nair J, Jambunathan S, Kakkar VV, Shanker J. CELSR2-PSRC1- SORT1 gene expression and association with coronary artery disease and plasma lipid levels in an Asian Indian cohort. *J Cardiol*. 2014;64(5):339–346. doi:10.1016/j.jcc.2014.02.012

27. Van Der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433–443. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086

28. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114(9):1241–1257. doi:10.1093/cvr/cvy084

29. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, Mannucci PM et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009;41(3):334–341. doi:10.1038/ng.327

30. Jones GT et al. A sequence variant associated with sortilin-1 (SORT1) on 1p13.3 is independently associated with abdominal aortic aneurysm. *Hum Mol Genet*. 2013;22(14):2941–2947. doi:10.1093/hmg/ddt141

31. Muendlein A, Geller-Rhomberg S, Saely CH, Winder T, Sonderegger G, Rein P et al. Significant impact of chromosomal locus 1p13.3 on serum LDL cholesterol and on angiographically characterized coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):494–499. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.040

32. O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, Kardina SL, Feitosa MF, Hwang SJ et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(25):2855–2864. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974899

33. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1323–1336. doi:10.1172/JCI80851

34. Gustafsen S, Kjolbi M, Njegaard M, Mattheisen M, Lundhede J, Buttenschen N et al. The hypercholesterolemia risk gene SORT1 promotes the secretion of PCSK9. *Cell Metab*. 2014;19(2):310–318. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.006

35. Kjolbi M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjervek AV, Pedersen KM, Madsen P et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of liver lipoprotein export. *The Metab Cell*. 2010;12(3):213–223. doi:10.1016/j.cmet.2010.08.006

36. Patel KM, Strong A, Tohyama J, Jin X, Morales SR, Bilheimer J et al. Macrophage sortilin promotes the absorption of LDL, the formation of foam cells and the development of atherosclerosis. *Circ Res*. 2015;116(5):789–796. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305811

37. Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;227:61–65. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.064

38. Goettsch C, Iwata H, Hutcheson JD, O'Donnell CJ, Chapurlat R, Cook NR et al. Serum sortilin associates with aortic calcification and cardiovascular risk in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1005–1011. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308932

39. Biscetti F, Bonadia N, Santini F, Angelini F, Nardella E, Pitocco D et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):5. doi:10.1186/s12933-019-0805-5

40. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, Kujiraoka T, Iwasaki T, Michishita I. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-

naive patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(7):848–856. doi:10.5551/jat.33407

41. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5:5068. doi:10.1038/ncomms6068

42. Vrablik M, Khubachek Ya, Dlouha D, Lanska V, Rynekrova J, Zlatolavek L. Influence of variants within seven candidate genes on the effectiveness of statin treatment. *Physiol Res.* 2012;61(6):609–617. doi:10.33549/physiolres.932341

43. Shirts BH, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Hunt SC. Assessment of gene interactions with age in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides: the effect of SORT1 polymorphism on LDL cholesterol is age dependent. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):139–141. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.008

44. Затеищиков Д. А., Мишушкина Л. О., Чумакова О. С., Евдокимова М. А., Зотова И. В., Сидоренко Б. А. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. *Кремлевская медицина.* 2014;1:84–91. [Zateishchikov DA, Minushkina LO, Chumakova OS, Evdokimova MA, Zotova IV, Sidorenko BA. Genetic research in cardiology: predicting the risk of adverse outcomes and the problem of personalized treatment. *Kremlin Med.* 2014;1:84–91. In Russian]

45. Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Apr;17(4):496. doi:10.1007/s11883-015-0496-7

46. Clark J, Koschinsky M, Marlys L. Apolipoprotein(a) Secretion is Modulated by Sortilin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, and Microsomal Triglyceride Transfer Protein. 2019. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 6310. URL:https://ir.lib.uwo.ca/etd/6310

47. Coutinho MF, Bourbon M, Prata MJ, Alves S. Sortilin and the risk of cardiovascular diseases. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(10):793–799. English, Portuguese. doi:10.1016/j.repc.2013.02.006

48. Chen C, Li J, Matye DJ, Wang Y, Li T. Hepatocyte sortilin 1 knockout and treatment with a sortilin 1 inhibitor reduced plasma cholesterol in Western diet-fed mice. *J Lipid Res.* 2019;60(3):539–549. doi:10.1194/jlr.M089789

49. Ogawa K, Ueno T, Iwasaki T, Kujiraoka T, Ishihara M, Kunimoto S et al. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2016;249:110–115. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041

50. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim.* 2013;424:245–252. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006

51. Turner MD, Nejay B, Hirst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cellular signaling and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1843(11):2563–2582. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014

52. Libby P, Lichtman A, Hansson GK. Immune effector mechanisms involved in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38(6):1092–1104. doi:10.1016/j.immuni.2013.06.009

53. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129(1):77–86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625

54. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE et al. Calcium density of coronary artery

plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA.* 2014;311(3):271–278.

55. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah ASV, Calvert PA, Craighead FHM et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9918):705–713. doi:10.1016/S0140-6736(13)61754-7

56. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, Cardoso L, Ganatos P, Virmani R et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(40):14678–14683. doi:10.1073/pnas.0606310103

57. Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, Aikawa E, Cardoso L, Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(26):10741–10746. doi:10.1073/pnas.1308814110

58. Møller PL, Rohde PD, Winther S, Breining P, Nissen L, Nykjaer A et al. Sortilin as a biomarker for cardiovascular disease revisited. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:652584. doi:10.3389/fcvm.2021.652584

Информация об авторах

Губарева Ирина Валерьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России;

Вуколова Юлия Юрьевна — ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России.

Author information

Irina V. Gubareva, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Head, Chair of Internal Diseases, Samara State Medical University; ORCID 000–0003–1881–024x;

Julia Yu. Vukolova, MD, Assistant, Chair of Internal Diseases, Samara State Medical University; ORCID 0000–0002–0844–6870.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.313

Ортостатическая гипотония и фибрилляция предсердий: есть ли взаимосвязь?

О. Н. Антропова, И. В. Осипова, Г. Г. Ефремушкин
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Барнаул, Россия

Контактная информация:
Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 40, Барнаул,
Россия, 656038.
Тел.: 8(3852)20–12–79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
30.03.21 и принята к печати 22.06.21.*

Резюме

Ортостатическая гипотензия (ОГ), возможный маркер вегетативной дисфункции, отражает неспособность рефлекторных сердечно-сосудистых механизмов компенсировать падение венозного возврата в вертикальном положении, это проявление структурных и функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы. Недооценивается тот факт, что ОГ имеет значительную прогностическую ценность, поскольку она связана со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Статья посвящена оценке взаимосвязей фибрилляции предсердий (ФП) и ОГ. Рассмотрены патогенетические механизмы ОГ, в том числе у пожилых пациентов. Продемонстрированы аргументы, подтверждающие взаимосвязь ОГ с ФП, цереброваскулярными осложнениями. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение ортостатического гемодинамического ответа следует рассматривать как новый фактор риска ФП. Необходимы исследования для дальнейшего и более детального изучения ассоциации ФП и ОГ, а также тактики ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, фибрилляция предсердий, вегетативная недостаточность, патофизиология

Для цитирования: Антропова О. Н., Осипова И. В., Ефремушкин Г. Г. Ортостатическая гипотония и фибрилляция предсердий: есть ли взаимосвязь? Артериальная гипертензия. 2021;27(4):409–414. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-409-414

Orthostatic hypotension and atrial fibrillation: is there a relationship?

O. N. Antropova, I. V. Osipova, G. G. Efremushkin
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:
Oksana N. Antropova, Altai State
Medical University,
40 Lenin street, Barnaul, Russia,
656038
Tel.: 8(3852)20-12-79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 30 March 2021;
accepted 22 June 2021.

Abstract

Orthostatic hypotension (OH), a possible marker of autonomic dysfunction, reflects the inability of reflex cardiovascular mechanisms to compensate for the fall in venous return in the upright position. This is a manifestation of structural and functional abnormalities of the cardiovascular system. Significance of the orthostatic hypotension is underestimated, while it is associated with all-cause mortality and cardiovascular disease. The article reviews the relationship between atrial fibrillation (AF) and OH. The pathogenetic mechanisms of OH are considered, including various subgroups, e. g. elderly patients. The article also discusses the relationship between OH, AF and cerebrovascular complications. Available evidence suggests that impaired orthostatic hemodynamic response should be considered as a new risk factor for AF. Further research is needed for better understanding of the association between AF and OH, as well as their management.

Key words: orthostatic hypotension, atrial fibrillation, autonomic failure, pathophysiology

For citation: Antropova ON, Osipova IV, Efremushkin GG. Orthostatic hypotension and atrial fibrillation: is there a relationship? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):409-414. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-409-414

Введение

В последние годы к ортостатической гипотензии (ОГ), до сих пор малоизученному проявлению сердечно-сосудистой вегетативной недостаточности, усилилось внимание эпидемиологов и клиницистов [1]. ОГ — довольно распространенное явление, ее частота увеличивается с возрастом от 5% до 30%. Достаточно большие когортные исследования показали, что ОГ предсказывает смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инсульт и инфаркт миокарда, как у населения в целом, так и у пожилых людей [2, 3]. Эти данные подчеркивают важность распознавания ОГ как отдельной патофизиологической единицы и, возможно, как «синдрома», компонента более широкой сердечно-сосудистой дисфункции. Несмотря на наличие многочисленных данных об ассоциациях ОГ с нежелательными явлениями [4], точная природа

прогностической роли ОГ остается неясной. Более того, имеются доказательства причастности вегетативного тонуса как важного механизма, лежащего в основе фибрилляции предсердий (ФП), например, у пациентов с обструктивным апноэ во сне и артериальной гипертензией (АГ). Однако влияние ОГ на развитие ФП исследовано недостаточно [5].

В данном обзоре рассмотрены исследования взаимосвязей ФП и ОГ, использованы поисковые базы PubMed и Medscape за период 2017–2020 годов.

Определение и патофизиологические механизмы ортостатической гипотензии

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению обмороков [6], патологическое снижение артериального давления (АД) характеризуется прогрессирующим и устойчивым снижением систолического АД на 20 мм рт. ст. и более или диастоли-

ческого АД на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным или снижением систолического АД < 90 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста. Эксперты рабочей группы полагают, что добавление абсолютного порогового значения систолического АД 90 мм рт. ст. является полезным, особенно у пациентов с систолическим АД в положении лежа < 110 мм рт. ст. Предложены диагностические критерии ОГ при переходе из положения сидя в положение стоя. Поскольку гравитационный стресс при данной пробе меньше, то и диагностический порог снижения АД также меньше: снижение систолического АД ≥ 15 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 7 мм рт. ст.

Обычно переход из положения лежа на спине в вертикальное положение сопровождается перераспределением внутрисосудистого объема крови, скоплением 300–800 мл венозной крови в нижних конечностях из-за силы тяжести. Это вызывает проходящее снижение венозного возврата, уменьшение сердечного выброса (до 40%) и, наконец, снижение уровня АД [1]. Как следствие, происходит активация рефлексов, регулирующих АД, которые исходят от барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, что приводит к стимуляции симпатической системы и снижению активности парасимпатической системы, увеличиваются частота сердечных сокращений (ЧСС), венозный возврат, сердечная сократимость и тонус сосудов. Таким образом, уровень АД восстанавливается. Увеличение периферического сосудистого сопротивления является основным фактором восстановления АД, при этом увеличение ЧСС может действовать дополнительно. Эти компенсаторные реакции стабилизируют АД за секунды и обычно способны поддерживать АД в пределах нормальных значений. При длительном вертикальном положении активируются дополнительные механизмы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система и повышенная секреция вазопрессина.

Нарушение механизмов адаптации к вертикальному положению на любом уровне может привести к ОГ, которая патофизиологически делится на два подтипа: нейрогенный и ненейрогенный. Нейрогенные ОГ развиваются при повреждении или дисфункции на уровне эфферентной части барорефлекторной дуги; это синдром нейродегенеративных заболеваний (множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, истинная вегетативная недостаточность), автономных нейропатий. Главный механизм ОГ у больных с автономной недостаточностью состоит в том, что при вставании имеет место неадекватно низкая акти-

вация автономной нервной системы, сопровождающаяся неспособностью повысить общее периферическое сопротивление сосудов как артериального, так и венозного отделов, а также неадекватно низким приростом ЧСС и снижением АД. Часто нейрогенная ОГ сопровождается локальной автономной недостаточностью, проявляющейся дисфункцией различных органов (мочевого пузыря, кишечника и половой системы).

Ненейрогенная ОГ развивается на фоне относительно интактной вегетативной нервной системы вследствие гиповолемии, ослабления деятельности сердца, приема ряда медикаментозных средств, перераспределения крови и оттока ее в избыточно расширившиеся кровеносные сосуды какого-нибудь крупного органа. Длительная иммобилизация и пребывание в невесомости также являются причинами ненейрогенных ОГ.

В норме снижение АД рефлекторно вызывает компенсаторное увеличение ЧСС. При нейрогенных ОГ вследствие поражения центральной или периферической нервной системы компенсаторное повышение ЧСС отсутствует или является незначительным. При ненейрогенных ОГ функция автономной нервной системы сохранена и компенсаторное повышение ЧСС выражено. Таким образом, измерение ЧСС в ходе ортостатического теста (обычно > 15 уд/мин) имеет решающее значение для дифференциального диагноза между нейрогенной и ненейрогенной [7].

Антигипертензивные средства (все типы), антидепрессанты и противопаркинсонические препараты могут вызывать ОГ из-за нарушения вегетативной реакции и гиповолемии и препятствовать компенсаторному ответу даже при наличии структурно нормальной вегетативной системы [8, 9]. Кроме того, АГ, независимо от статуса лечения, тесно связана с ОГ, поскольку лица с АГ также часто имеют дисфункцию вегетативной нервной системы, гипертрофию сердца и повышенную артериальную жесткость — условия, которые вместе или по отдельности притупляют реакцию сердечно-сосудистой системы на ортостаз [8].

Старение предрасполагает к ОГ, и у пожилых людей она заслуживает особого внимания. Несколько физиологических изменений, которые могут повлиять на правильную реакцию на ортостаз, могут быть связаны со старением [1]:

- у пожилых людей наблюдается нарушение чувствительности альфа-1-адренорецепторов, ослабляется реакция сердечного ритма, снижается чувствительность барорефлекса и функции вегетативной нервной системы в целом;
- жесткий миокард и сопутствующая диастолическая дисфункция сердца у пожилых людей уско-

ряют уменьшение ударного объема как результат уменьшения преднагрузки, вызванного ортостазом;

- артериальная жесткость может способствовать неадекватной вазоконстрикторной реакции;
- обезвоживание также часто встречается у пожилых людей из-за нарушения реакции на жажду и снижения способности почек для поддержания адекватного внутрисосудистого объема в случае уменьшения потребления жидкости.

Эти физиологические изменения могут привести к снижению внутрисосудистого объема, уменьшению ударного объема и притуплению хронотропного и сосудосуживающего ответа после вставания, что способствует ОГ.

Взаимосвязь ортостатической гипотензии с фибрилляцией предсердий, возможные механизмы

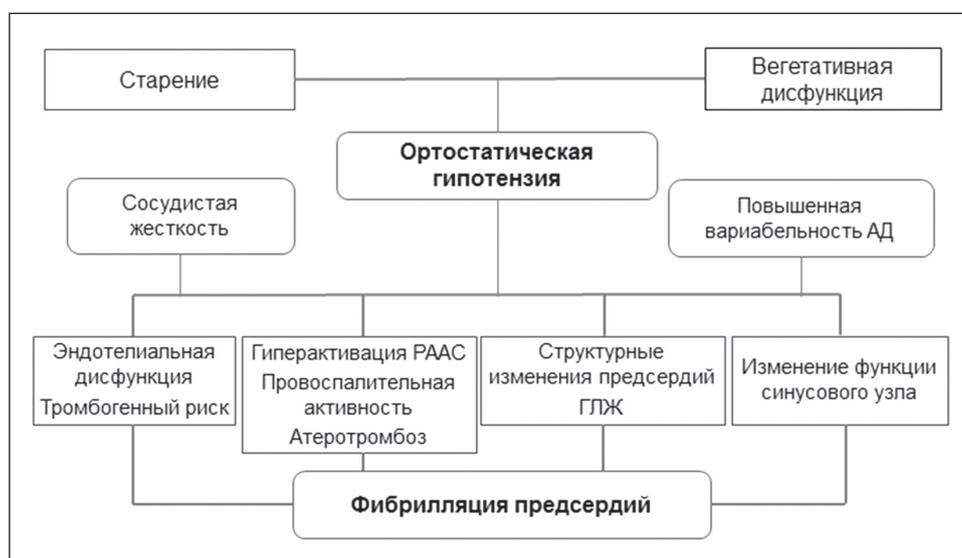
Исследования показали, что нынешнюю эпидемию ФП нельзя объяснить только старением, предшествующими или сосуществующими ССЗ, такими как ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца или сердечная недостаточность, которые, в свою очередь, тесно связаны с традиционными факторами риска (курение, АГ, сахарный диабет и метаболический синдром) [2, 4, 5]. В последние годы в патогенезе ФП все больше внимания уделяется роли вегетативных расстройств [5].

В совокупности результаты трех проспективных когортных исследований [10–12] демонстрируют взаимосвязь ОГ с риском ФП в разных выборках и с разными средними значениями возраста. Так, средний возраст участников для когорт исследований Malmö составлял 46 лет, ARIC — 54 года,

а Framingham Heart Study — 72 года. Обнаружено, что связь между ФП и ОГ сохраняется после поправки на систолическое и диастолическое АД и лечение АГ.

Гемодинамические переменные были изучены у 1736 участников Framingham Heart Study в ходе многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, систолическое и диастолическое АД в положении сидя, ЧСС в состоянии покоя, рост, массу тела, курение в настоящее время. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что использование антигипертензивных препаратов, сахарный диабет, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе, ОГ ассоциированы с 1,6-кратным повышением риска развития ФП. Причем наличие ОГ и ортостатическое снижение систолического АД были связаны с более высоким риском повторной ФП в моделях, скорректированных с учетом различных установленных факторов риска ФП [10]. Эти результаты согласуются с результатами популяционных исследований Malmö и ARIC study [11, 12]. В исследовании Malmö присутствие ОГ предсказывало долгосрочную заболеваемость ФП у лиц среднего возраста, причем преимущественно не имеющих ССЗ, но эта связь была выявлена только для пациентов с АГ [11]. В проспективном анализе ARIC обнаружили на 40% более высокий риск ФП среди людей с ОГ по сравнению с теми, у кого ОГ не было, независимо от нескольких потенциальных факторов риска. Сила этой ассоциации с ФП была аналогична ассоциации с сахарным диабетом или АГ [12]. Следует отметить, что в анализе Framingham Heart Study [10] наблюдались значительные различия во взаимосвязи между возрастом ≥ 70 лет и < 70 лет,

Рисунок. Патогенетические взаимосвязи ортостатической гипотензии и фибрилляции предсердий



Примечание: АД — артериальное давление; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

что отражает более высокую вероятность одновременного развития ФП и ОГ в более позднем возрасте. Это можно объяснить общими механизмами, такими как вегетативная дисфункция или жесткость артерий, что чаще встречается у пожилых людей и способствует риску развития ФП и ОГ.

Связь между ОГ и развитием ФП сложна (рис.). Были предложены определенные механизмы для объяснения ассоциаций ОГ с неблагоприятными исходами.

ОГ может вызывать частые эпизоды ишемии миокарда, мозга и почек из-за гипоперфузии, что в долгосрочной перспективе может привести к необратимым повреждениям. Ключевой концепцией является гипотеза о синергической взаимосвязи между ОГ, ФП и цереброваскулярными нарушениями. В исследовании пациентов с подозрением на транзиторную ишемическую атаку ОГ была связана с более высокой смертностью при впервые выявленной ФП [13]. Авторы предлагают для объяснения полученных результатов модель, которая предполагает, что ОГ увеличивает тромбогенный риск во время ФП, что, в свою очередь, увеличивает риск транзиторной ишемической атаки в большей степени по сравнению с отсутствием ОГ. Это подтверждается А. У. Shaikh и соавторами (2016) [14], которые считают, что ОГ связана с эндотелиальной дисфункцией и способствует жесткости артерий и впоследствии приводит к ФП [15]. Жесткость артерий связана с эндотелиальной дисфункцией и повышенным тромбогенным риском [16]; оба компонента связаны с ОГ и ФП. Таким образом, пациенты с ОГ и ФП имеют повышенную жесткость артерий; следовательно, более высокий тромбогенный риск по сравнению с пациентами без ОГ. У пациентов с ФП и подозрением на преходящую ишемическую атаку ОГ может повлиять на прогноз.

Существование ОГ, вариабельности АД и жесткости сосудов, по нашему мнению, представляет собой синдром с важными прогностическими последствиями. Некоторые данные также показывают, что ОГ возникает не изолированно, а в сочетании с вариабельностью АД и жесткостью артерий [17]. Результаты исследования А. Сметер и его коллег (2020) дают основания предположить, что лиц с ОГ в сочетании с вариабельностью АД и жесткостью сосудов следует рассматривать как группу высокого риска [18]. Признано, что вариабельность АД сама по себе является мощным независимым фактором риска ССЗ. Как ОГ, так и вариабельность АД могут быть связаны с вегетативной дисфункцией [19]. Поскольку ОГ связана с вариабельностью АД и отсутствием ночного снижения АД, это состояние, очевидно, имеет прогностическое значение.

Принято считать, что старение является независимым фактором риска жесткости сосудов. Но влияет ли это не только на АД, но и на ОГ? Исследование, проведенное у пожилых людей (возраст 80 лет), показало, что ОГ была связана с повышенной скоростью пульсовой волны, что позволяет рассматривать это состояние как сосудистую ригидность [18]. Кроме того, подтверждена взаимосвязь артериальной жесткости и повышенного пульсового давления с ОГ [20] и ФП [14].

Длительные и повторяющиеся ортостатические реакции могут привести к повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуют сужению сосудов, вызывают протромботическое состояние, ускоряют атеросклероз или нарушение функции сердца и почек [3]. Кроме того, вегетативный тонус может напрямую модулировать активность синусового узла и привести к приступам пароксизмальной ФП [14].

Самые последние исследования позволили выдвинуть гипотезу о патологической модели субстрата предсердий. Старение и сосудистые факторы риска вызывают структурные изменения в клетках предсердий, которые приводят к неспособности клеток предсердий сокращаться, вызывая застой и, следовательно, повышая риск тромбоэмболии, что изменяет сердечно-сосудистые прогностические исходы [21]. Было показано, что ОГ в результате постурального снижения АД и склонность к ночной гипертензии могут привести к гипертрофии левого желудочка [1], которая является одной из основных структурных детерминант ФП.

Одно исследование продемонстрировало, что у пациентов с ОГ имеются повышенные уровни воспалительных биомаркеров в плазме крови [22], что может указывать на сложное взаимодействие между воспалением, вегетативной дисфункцией и атеротромбозом и потенциально может быть связано с патофизиологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи между ОГ и ФП, другими ССЗ [23].

Выводы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение ортостатического гемодинамического ответа следует рассматривать как новый фактор риска ФП. По-видимому, важные прогностические последствия ОГ реализуются при ее сосуществовании с вариабельностью АД и жесткостью сосудов. В настоящее время неизвестно, изменит ли применение методов лечения вегетативных расстройств и ОГ долгосрочный прогноз в отношении заболеваемости ФП, однако такие исследования являются перспективными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Sanidas E et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens*. 2019;21(5):546–554. doi:10.1111/jch.13521
- Pereira T. Orthostatic hypotension and cardiovascular events—closing the link? *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1228–1229. doi:10.1111/jch.13612
- Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848–860. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084
- Min M, Shi T, Sun C, Liang M, Zhang Y, Bo G et al. Orthostatic hypotension and the risk of atrial fibrillation and other cardiovascular diseases: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1221–1227. doi:10.1111/jch.13613
- Prasitlumkum N., Kewcharoen J., Angsubhakorn N. et al. Orthostatic hypotension is associated with new-onset atrial. *Indian Heart Journal*. 2019;(71):320e327. doi:10.1016/j.ihj.2019.07.009
- Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194 [2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194. In Russian].
- Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi:10.1007/s00415-016-8375
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1819. doi:10.1093/eurheartj/ehy037#supplementary-data/
- Venkata C, Ram S. The triad of orthostatic hypotension, blood pressure variability, and arterial stiffness: a new syndrome? *J Hypertens*. 2020;38(6):1031–1032. doi:10.1097/HJH.0000000000002411
- Ko D, Preis SR, Lubitz SA, McManus DD, Vasan RS, Hamburg NM et al. Relation of orthostatic hypotension with new-onset atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(5):596–601. doi:10.1016/j.amjcard.2017.11.036
- Fedorowski A, Hedblad B, Engstrom G, Smith JG, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. *J Intern Med*. 2010;268(4):383–389. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02261
- Agarwal SK, Alonso A, Whelton SP, Soliman EZ, Rose KM, Chamberlain AM et al. Orthostatic change in blood pressure and incidence of atrial fibrillation: results from a bi-ethnic population based study. *PLoS One*. 2013;8(11): e79030. doi:10.1371/journal.pone.0079030
- Alex SM, Jatinder S, Minhas, Briana Coles et al. Clinical relevance of orthostatic hypotension in patients with atrial fibrillation and suspected transient ischemic attack. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(1):93–101. doi:10.1007/s40292-020-00363-4
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, Larson MG, Vasan RS, Hamburg NM et al. Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: the Framingham

Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):590–596. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650

15. Milazzo V, Maule S, Di Stefano C, Tosello F, Totaro S, Veglio F et al. Cardiac organ damage and arterial stiffness in autonomic failure: comparison with essential hypertension'. *Hypertension*. 2015;66(6):1168–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05913

16. Kallistratos M, Poulimenos L, Manolis A. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res*. 2018;128:322–326. doi:10.1016/j.phrs.2017.10.007

17. Ram C, Venkata S. The triad of orthostatic hypotension, blood pressure variability, and arterial stiffness: a new syndrome? *J Hypertens*. 2020;38(6):1031–1032. doi:10.1097/HJH.0000000000002411

18. Cremer A, Boutouyrie P, Laurent S, Gosse P, Tzourio C. Orthostatic hypotension: a marker of blood pressure variability and arterial stiffness: a cross-sectional study on an elderly population: the 3-City study. *J Hypertens*. 2020;38(6):1103–1109. doi:10.1097/HJH.0000000000002374

19. Milazzo V, Maule S, Di Stefano C, Tosello F, Totaro S, Veglio F et al. Cardiac organ damage and arterial stiffness in autonomic failure: comparison with essential hypertension. *Hypertension*. 2015;66(6):1168–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05913

20. Torjesen A, Cooper LL, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Levy D et al. Relations of arterial stiffness with postural change in mean arterial pressure in middle-aged adults: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;69(4):685–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08116

21. Petre I, Onciul S, Iancovici S, Zamfir D, Stoian M, Scărlătescu A et al. Left atrial strain for predicting atrial fibrillation onset in hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(4):331–337. doi:10.1007/s40292-019-00326-4

22. Johansson M, Ricci F, Aung N, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Inflammatory biomarker profiling in classical orthostatic hypotension: insights from the SYSTEMA cohort. *Int J Cardiol*. 2018;259:192–197. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.020

23. Ibrahim NE, Januzzi JL, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1147–1156. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.021

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000-0002-6233-7202; e-mail: antropovaon@mail.ru;

Осипова Ирина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000-0002-6845-6173;

Ефремушкин Герман Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000-0002-6845-6173.

Author information

Oxana N. Antropova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0002-6233-7202; e-mail: antropovaon@mail.ru;

Irina V. Osipova, MD, Head, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0002-6845-6173;

German G. Efremushkin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0002-6845-6173.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6-089

Распространенность поражения и факторы риска у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных для хирургического вмешательства: гендерные особенности

**А. В. Панов, Э. В. Кулешова, М. А. Чернявский,
Ю. А. Кудяев, Н. Л. Лоховина, И. Т. Абесадзе,
М. З. Алугишвили**

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
02.02.21 и принята к печати 22.06.21.*

Резюме

Актуальность. Атеросклеротическое заболевание артерий нижних конечностей (АЗАНК), или атеросклероз периферических сосудов, поражает как мужчин, так и женщин. АЗАНК может сочетаться с поражением иных сосудистых регионов, что определяется как мультифокальный атеросклероз (МФА) и предполагает наиболее тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз больных. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений определяет важность активной вторичной профилактики у пациентов с АЗАНК и МФА. Данные о частоте МФА, особенностях факторов риска (ФР) и их коррекции в зависимости от пола в литературе представлены ограниченно. **Цель исследования** — изучение распространенности атеросклеротического поражения, ФР атеросклероза и степени их коррекции на догоспитальном этапе у мужчин и женщин с АЗАНК, направленных для хирургического лечения. **Материалы и методы.** По данным историй болезни проанализированы результаты обследования 65 мужчин и 26 женщин, последовательно поступивших в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с января 2018 по январь 2019 года. У всех больных выполнены дуплексное сканирование (ДС), рентгеновская или КТ-ангиография артерий нижних конечностей, у 49 пациентов — коронарная ангиография, ДС или КТ-ангиография брахиоцефальных артерий (БЦА) — у 72 больных. **Результаты.** Средний возраст мужчин и женщин значительно не различался. Из ФР наиболее часто встречались артериальная гипертензия и курение в настоящем или прошлом. Курение наблюдалось значительно реже у женщин. Данные о состоянии липидного обмена имелись у 62 больных (68%), уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был определен у 22 (24%). Частота дислипидемии и сахарного диабета (СД) значительно не различалась в обеих группах больных, однако у 9 женщин без СД (50%) обнаружена гипергликемия натощак. Целевой уровень ЛПНП достигнут лишь у 3 мужчин. Два и более ФР выявлялись у 87% больных, по количеству ФР группы мужчин и женщин не различались. Признаки поражения одного артериального бассейна были у 18% больных, двух бассейнов — у 48%, трех — у 28% без различий у мужчин и женщин ($p > 0,05$). В сочетании с АЗАНК у мужчин чаще, чем у женщин, выявлялось поражение коронарных артерий (КА) ($p < 0,05$), частота поражения БЦА значительно не различалась.

лась ($p = 0,02$). Женщины реже, хотя статистически не значимо, получали статины (69% против 84%), бета-адреноблокаторы (46% против 66%), антиагреганты (77% против 84,6%). **Выводы.** Как мужчины, так и женщины, госпитализированные для хирургического лечения АЗАНК, имеют множественные ФР, сравнимые по частоте, за исключением курения. Независимо от пола, у большинства больных выявляются признаки МФА с преобладанием поражения КА у мужчин. Отсутствие значимых различий в количестве ФР и частоте МФА у мужчин и женщин может быть связано с наличием сопоставимых тяжелых клинических проявлений АЗАНК, определяющих показания к реваскуляризации нижних конечностей. Обследование пациентов проводится неполноценно: не у всех больных контролируется уровень холестерина и ЛПНП, у женщин с гипергликемией натощак не проводятся дополнительные исследования для исключения СД и предиабета. Выявлена отчетливая тенденция к менее активной вторичной профилактике у женщин.

Ключевые слова: атеросклеротическое заболевание артерий нижних конечностей, факторы риска, вторичная профилактика

Для цитирования: Панов А. В., Кулешова Э. В., Чернявский М. А., Кудаев Ю. А., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алугшвили М. З. Распространенность поражения и факторы риска у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей, направленных для хирургического вмешательства: гендерные особенности. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):415–426. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-415-426

Prevalence of lesions and risk factors in patients with lower extremities atherosclerosis referred for surgical intervention: gender differences

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

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

Received 2 February 2021;
accepted 22 June 2021.

Abstract

Background. Atherosclerotic disease of the arteries of the lower extremities or peripheral arterial disease (PAD) affects both men and women. PAD can be combined with the damage of other vascular regions, which is defined as multifocal atherosclerosis (MFA) and suggests the most severe course of the disease and an unfavorable prognosis of patients. The high risk of cardiovascular complications determines the importance of active secondary prevention in patients with PAD and MFA. Data on the frequency of MFA, characteristics of risk factors (RF) and their treatment depending on gender are limited in the literature. **Objective.** To study the prevalence of atherosclerotic lesions, RF for atherosclerosis and their treatment at out-patient stage in men and women with PAD referred for surgical treatment. **Design and methods.** According to medical records analyzed the results of a survey of 65 men and 26 women consecutively admitted to the department of cardiosurgery of the Almazov National Medical Research Center from January 2018 to January 2019 for surgical treatment. All patients underwent duplex scanning (DS), X-ray or CT-angiography of the arteries of the lower extremities, 49 patients underwent coronary angiography, and 72 patients underwent DS or CT-angiography of the brachiocephalic arteries (BCA). **Results.** The average age of men and women did not differ significantly. The most common RF

were hypertension and current smoking or the PAD. Smoking was observed less frequently in women. Data on lipid profile were available in 62 patients (68%), the level of low-density lipoproteins (LDL) was determined in 22 subjects (24%). The incidence of dyslipidemia and diabetes mellitus did not differ significantly in both groups, however, fasting hyperglycemia was found in 9 women without diabetes mellitus (50%). The target LDL level was achieved only in 3 men. Two or more RF were detected in 87% of patients; the groups of men and women did not differ in the number of RF. Signs of involvement of one arterial region were found in 18% of patients, two regions — in 48%, three regions — in 28% without differences in men and women ($p > 0,05$). In combination with PAD, men were more likely to have coronary artery (CA) disease than women ($p < 0,05$); the incidence of BCA lesions did not differ significantly ($p = 0,02$). Women less often, although not significant, received statins (69% versus 84%), beta-blockers (46% versus 66%), antiplatelet agents (77% versus 84,6%).

Conclusions. Both men and women hospitalized for surgical treatment of PAD have multiple RF of comparable frequency, with the exception of smoking. Regardless of gender, the majority of patients show signs of MFA with predominant CA disease in men. The absence of significant differences in the number of RF and the frequency of MFA in men and women may be associated with the presence of comparable severe clinical manifestations of PAD, which determine the indications for revascularization of the lower extremities. The evaluation of patients is inadequate: not all patients have controlled cholesterol and LDL levels, tests are not performed in women with fasting hyperglycemia to exclude diabetes mellitus and prediabetes. There is a clear trend towards less active secondary prevention in women.

Key words: atherosclerotic disease of the arteries of the lower extremities, risk factors, secondary prevention

For citation: Panov AV, Kuleshova EV, Chernyavsky MA, Kudaev YuA, Lkhovina NL, Abesadze IT, Alugishvili MZ. Prevalence of lesion and risk factors in patients with lower extremities atherosclerosis referred for surgical intervention: gender differences. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):415–426. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-415-426

Введение

Атеросклеротическое заболевание артерий нижних конечностей (АЗАНК) является широко распространенной патологией: более 200 миллионов человек в мире страдает АЗАНК с разной выраженностью клинических проявлений — от бессимптомных до тяжелой ишемии [1, 2].

За последнее десятилетие общее количество больных с диагностированным АЗАНК выросло более чем на 20% [3], что связывают с глобальным старением, ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире, гиперлипидемией, хронической болезнью почек, курением в странах с низким и средним уровнем дохода [4].

Популяционные исследования и применение современных методов для оценки состояния периферических артерий позволили изменить традиционное представление об АЗАНК как патологии, свойственной преимущественно мужчинам, и установить, что распространенность АЗАНК у женщин такая же, а в некоторых группах больных выше, чем в мужской популяции [5–7].

Общие факторы риска (ФР) развития АЗАНК, включая возраст, курение, СД, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию, одинаковы у мужчин и женщин, однако частота отдельных ФР может различаться в зависимости от пола [8, 9]. Вместе с тем данные о распространенности ФР среди женщин с АЗАНК в литературе представлены ограниченно, а их выявлению и коррекции уделяется недостаточное внимание [10].

АЗАНК ассоциировано с существенным снижением функциональных возможностей пациентов, риском ампутации и увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности даже в отсутствие тяжелой ишемии конечностей, как среди женщин, так и среди мужчин [11, 12]. Через 5 лет у 20% пациентов с перемежающейся хромотой развивается инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, а смертность составляет 10–15%, что дает основание считать АЗАНК эквивалентным ишемической болезни сердца (ИБС) по степени риска [13, 14].

Прогноз больных АЗАНК существенно отягощает одновременное поражение в других артериальных бассейнах — мультифокальный атеросклероз (МФА) [15–17].

Исследования, посвященные МФА, широко проводились в России, однако включали исключительно больных ИБС [18–20].

Несмотря на высокую частоту осложнений и негативное влияние АЗАНК на прогноз, вторичной профилактики по сравнению с другими атеросклеротическими заболеваниями, такими как ИБС или инсульт, по мнению многих авторов, при АЗАНК уделяется меньше внимания, особенно в женской популяции [21–23]. Так, по данным регистра REACH оптимальный контроль ФР у женщин, несмотря на более высокую частоту СД, АГ и гиперхолестеринемии, осуществляется в два раза реже, чем у мужчин [15]. Одним из возможных объяснений этого является недостаток информации о факторах сердечно-сосудистого риска среди женщин с АЗАНК [24].

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности атеросклеротического поражения, ФР атеросклероза и степень их коррекции на догоспитальном этапе у женщин и мужчин с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АНК), направленных для хирургического лечения.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились результаты обследования 91 пациента (65 мужчин и 26 женщин), которые последовательно поступили в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с января 2018 по январь 2019 год.

Анамнестические данные и результаты лабораторных и инструментальных исследований анализировались по данным историй болезни. До хирургического вмешательства у 74 больных выполнено дуплексное сканирование (ДС) АНК, у 76 — КТ-ангиография, у 31 — контрастная рентгенография. В последующем 54 больным была произведена ангиопластика АНК со стентированием, 37 — шунтирование АНК.

Коронарная ангиография выполнена у 49 пациентов (преимущественно у больных, перенесших ИМ или операции реваскуляризации миокарда), ДС экстракраниальных артерий — у 72 больных, КТ-ангиография брахиоцефальных артерий (БЦА) — у 17 из них. Стенозирующим считался стеноз коронарных артерий (КА), БЦА и АНК, равный или превышающий 50%.

При обработке данных использована программа STATISTICA. Средние величины представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me Q1; Q2]. Сравнение частот бинарного признака в несвязанных группах проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении количественных показателей в несвязанных группах использовался критерий Манна–Уитни.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Среди направленных для хирургического лечения АЗАНК мужчины составляли 60%, женщины — 40%. Средний возраст пациентов различался незначимо ($p = 0,09$), однако среди женщин лица в возрасте 70 лет и старше составляли 40,7%, тогда как среди мужчин — 16%.

АГ у мужчин и женщин встречалась одинаково часто. Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) значимо не различалась у мужчин и женщин, но

у последних чаще наблюдались избыточная масса тела и ожирение: величина ИМТ более 30 кг/м² отмечалась у 12 мужчин (18%), из которых у 7 был СД, и 13 женщин (50%), из которых у 9 был СД.

Анамнез курения у мужчин был почти в два раза чаще, чем у женщин ($p = 0,0007$). Доля больных, продолжавших курить до поступления в клинику, значимо не различалась, однако женщины отказывались от курения значимо реже, чем мужчины ($p = 0,019$).

Частота СД у мужчин и женщин не различалась, однако у 9 женщин без СД в анамнезе был обнаружен повышенный уровень глюкозы натощак (более 6,1, но менее 7,0 ммоль/л), при этом у 5 из них ИМТ превышал 30 кг/м².

Данные о состоянии липидного обмена имелись у 62 больных (68%), но уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был определен лишь у 22 (24%). Гиперлипидемия наблюдалась одинаково часто у мужчин и женщин, среднее содержание общего холестерина было одинаковым, однако отмечалась тенденция к более низкому содержанию ЛПНП у женщин. Целевой уровень холестерина ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) был достигнут лишь у 3 мужчин.

Уровень креатинина был значимо выше у мужчин, однако средняя величина скорости клубочковой фильтрации (при расчете по формуле СКД/ЕРІ) у мужчин и женщин не различалась. У 71 больных (78%) скорость клубочковой фильтрации составляла от 60 до 115 мл/мин/1,73 м², у 20 человек (22%) — 14 мужчин и 6 женщин — была менее 60 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, у всех больных АЗАНК, направленных для хирургического лечения, выявлялись ФР в разных сочетаниях.

Один ФР имел место у 12 человек (13%), 2 — у 39 (43%), 3 — у 24 (26%), 4 — у 11 (12%), 5 ФР — у 6 (6,5%). Наиболее часто встречалось сочетание АГ и курения. Распределение больных в зависимости от количества ФР представлено на рисунке 1. По количеству ФР группы мужчин и женщин не различались.

ИМ в анамнезе одинаково часто встречался у мужчин и женщин, но стенокардией чаще страдали мужчины ($p = 0,017$).

В большинстве случаев (22%) диагностировалась стенокардия второго функционального класса и лишь у 3 больных — третьего.

Операции реваскуляризации миокарда — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) — чаще выполнялись у мужчин, 8 из которых перенесли обе операции. Все хирургические и эндоваскулярные вмешательства, за исключением 5 человек, были произведены у больных с ИМ в анамнезе.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

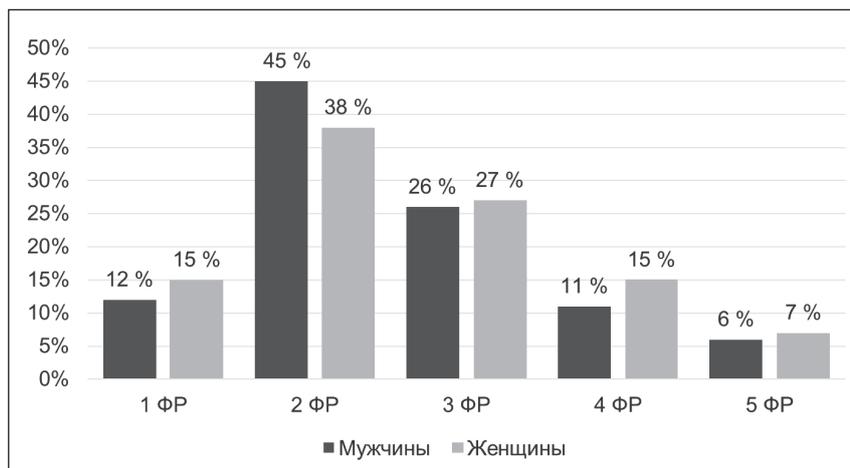
Показатель	Мужчины n = 65	Женщины n = 26	р-значение
Возраст, Ме [LQ; UQ], годы	64 [60; 69]	67 [62; 74]	0,11
ИМТ, Ме [LQ; UQ], кг/м ²	25,9 [22,9; 28,5]	29,6 [21,3; 32,4]	0,22
Анамнез курения, n (%)	54 (83%)	12 (46%)	0,0007
Курят, n (%)	24 (37%)	7 (27%)	0,46
Прекратили курение, n (%)	30 (46%)	5 (19%)	0,019
Стаж курения, годы	35,0 [16,0; 40,0]	32,0 [27,5; 40,0]	0,81
Никогда не курили, n (%)	11 (17%)	14 (54%)	0,0007
Гиперлипидемия, n (%)	11 (27%)	7 (39%)	0,38
ОХС, ммоль/л	4,3 [3,4; 5,1]	4,3 [4,1; 5,1]	0,5
ЛПНП, ммоль/л	2,58 [2,02; 2,95]	1,68 [1,23; 2,12]	0,18
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 [0,85; 1,24]	0,97 [0,96; 0,98]	0,89
ТГ, ммоль/л	1,04 [0,97; 1,44]	1,63 [1,30; 1,95]	0,21
Креатинин, мкмоль/л	84 [72; 100]	69 [65; 83]	0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,5 [63,0; 92,5]	72,5 [63,0; 85,0]	0,31
ФВ ЛЖ, %	55 [48; 62]	63 [59; 66]	0,0001
АГ, n (%)	55 (84%)	19 (73%)	0,24
СД, n (%)	27 (42%)	8 (31%)	0,47
ХСН, n (%)	34 (52%)	10 (38%)	0,25
ИМ, n (%)	25 (38%)	7 (27%)	0,34
Стенокардия, n (%)	31 (48%)	5 (19%)	0,017
ЧКВ, n (%)	25 (38%)	3 (11,5%)	< 0,0001
КШ, n (%)	21 (32%)	2 (7,7%)	0,016
ФП, n (%)	11 (17%)	5 (19%)	0,77
ЖЭ, n (%)	7 (11%)	1 (4%)	0,43
Пароксизмальная тахикардия, n (%)	7 (11%)	1 (4%)	0,43
Инсульт, n (%)	15 (23%)	5 (19%)	0,78
ТИА, n (%)	7 (11%)	2 (7,7%)	0,76
Вмешательства на БЦА, n (%)	10 (15%)	2 (7,7%)	0,49
ХОБЛ, n (%)	22 (34%)	5 (19%)	0,21
Язвенная болезнь, n (%)	27 (42%)	9 (34%)	0,64
Вмешательства на АНК, n (%)	31 (48%)	11 (42%)	0,82

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АНК — артерии нижних конечностей.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 52% мужчин и 38% женщин, однако ХСН высокого функционального класса имела лишь у 2 пациентов (2%), а низкая фракция выброса (менее 40%) — у 5 (5%).

Указания на нарушения ритма были у 32 больных (35%): фибрилляция предсердий у 16 (18%), желудочковая экстрасистолия, требовавшая медикаментозной коррекции, — у 8 (8,8%), пароксизмальная тахикардия у 4 больных (4%): у 3 — суправентри-

Рисунок 1. Количество факторов риска у обследованных больных



Примечание: ФР — факторы риска.

кулярная, у 1 — неустойчивая желудочковая тахикардия. Частота аритмий не различалась у мужчин и женщин.

Инсульт и транзиторные ишемические атаки в анамнезе были одинаково часто у мужчин и женщин. Каротидная эндартерэктомия в прошлом с одинаковой частотой выполнялась у мужчин и женщин ($p = 0,49$).

Частота хронической обструктивной болезни легких и язвенной болезни у мужчин и женщин различалась незначимо ($p = 0,21$).

Операции ревазуляризации нижних конечностей в прошлом перенесли 42 человека (46%), одинаково часто мужчины и женщины. Ампутация на уровне голени, стопы или пальцев стопы ранее была выполнена у 6 больных (6%).

Мультифокальность поражения артериального русла оценивалась на основании анамнестических данных и результатов визуализирующих методов обследования.

Объективным подтверждением клинически значимого атеросклеротического поражения КА считали «твердые признаки» — перенесенный ИМ, операции ЧКВ и КШ, а при отсутствии ИМ и операций ревазуляризации — наличие стенозов КА, равных или превышающих 50%, выявленных при коронарной ангиографии. Учитывая возможный субъективизм при диагностике стенокардии, которая у обследованных больных была представлена преимущественно стенокардией низкого функционального класса, этот синдром не рассматривался как несомненный признак поражения КА.

ИМ перенесли 32 человека (25 мужчин и 7 женщин), у всех в разные сроки была выполнена ревазуляризация миокарда. КШ выполнено также у четырех пациентов без ИМ в прошлом, ЧКВ — у 5 (6 человек без ИМ в прошлом). Среди пациентов

без ИМ и операций ревазуляризации в анамнезе коронарография выполнена у 7 мужчин и 1 женщины, у всех выявлено значимое поражение КА. Таким образом, объективное подтверждение клинически значимого поражения КА было получено у 49 больных (52%).

Клинически значимое поражение БЦА подтверждали данными о перенесенном инсульте и транзиторной ишемической атаке, хирургических и эндоваскулярных вмешательствах и наличием стенозов 50% и более экстрацеребральных артерий, выявляемых при ДС и/или КТ-ангиографии.

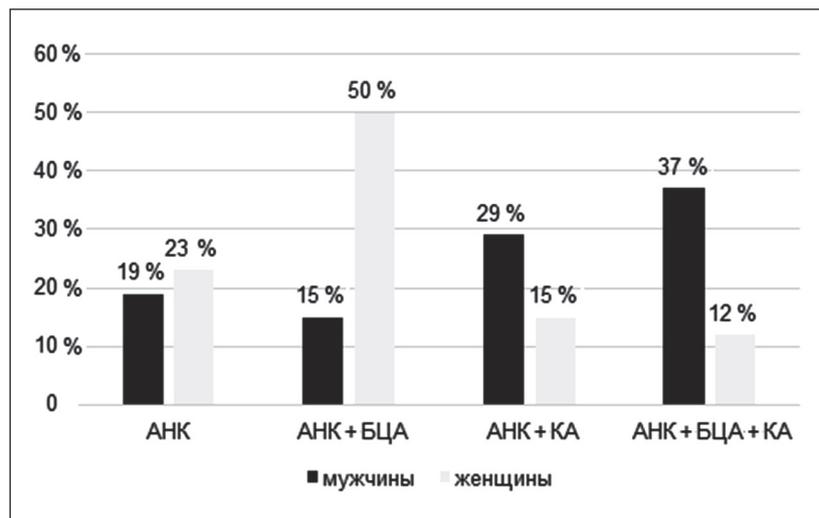
Инсульт и транзиторную ишемическую атаку перенесли 29 человек (22 мужчины и 7 женщин), у 12 из них произведено вмешательство на БЦА. У 21 пациента без инсульта и транзиторной ишемической атаки в прошлом (11 мужчин и 10 женщин) при ДС/КТ-ангиографии были обнаружены значимые стенозы БЦА.

Доля больных с атеросклеротическим поражением различных сосудистых регионов (в процентах) представлена на рисунке 2. Признаки поражения одного артериального бассейна были у 17 больных (18%), двух бассейнов — у 44 человек (48%). Комбинация поражения АНК и БЦА выявлена у 22 больных (24%), АНК и КА — у 22 (24%). Клинически значимое поражение, локализующееся в трех основных сосудистых бассейнах (КА, БЦА и АНК), имело место у 26 больных (28%) и не различалось у мужчин и женщин ($p > 0,05$). В сочетании с АЗАНК у мужчин чаще, чем у женщин, выявлялось поражение КА ($p < 0,05$), частота поражения БЦА значимо не различалась ($p = 0,02$).

Сведения о терапии на догоспитальном этапе представлены в таблице 2.

Статины получали 84% мужчин и 69% женщин, но целевой уровень ЛПНП достигнут лишь у

Рисунок 2. Поражение сосудистых бассейнов у обследованных больных (доля больных в процентах)



Примечание: АНК — артерии нижних конечностей; БЦА — брахиоцефальные артерии; КА — коронарные артерии.

Таблица 2

ПРЕПАРАТЫ, НАЗНАЧЕННЫЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Группа препаратов	Мужчины n = 65	Женщины n = 26	р-значение
ББ, n (%)	43 (66%)	12 (46%)	0,10
БМКК, n (%)	20 (30,7%)	6 (23%)	0,46
Нитраты, n (%)	2 (3%)	2 (7,6%)	0,32
ИАПФ, n (%)	32 (49,2%)	12 (46%)	0,82
БРА, n (%)	19 (29%)	11 (42,3%)	0,32
Диуретики, n (%)	18 (28%)	3 (11,5%)	0,17
Аспирин	55 (84,6%)	20 (77%)	0,38
Клопидогрел	22 (34%)	2 (7,7%)	0,016
Тикагрелор	2 (3%)	0	1,0
Статины	55 (84,6%)	18 (69%)	0,14
Варфарин	6 (9%)	4 (15,4%)	0,46
ПОАК	6 (9%)	3 (15%)	0,74

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

3 мужчин. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II (ИАПФ/БРА) получали 81% пациентов, бета-адреноблокаторы — 60%. Среди больных с наличием ХСН диуретики получали лишь 33% женщин и 69% мужчин. Из антиагрегантов наиболее часто применялся аспирин. Клопидогрел в комбинации с аспирином применялся только у пациентов с ИБС, которые перенесли ЧКВ или острый коронарный синдром в течение года до настоящей госпитализации. В виде монотерапии клопидогрел получали лишь 4 паци-

ента без ИБС, в 2 случаях использовался тикагрелор — у пациентов после ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома. Антикоагулянты получали 19 больных (16 для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий, 3 — в связи с наличием механического протеза клапанов сердца).

Обсуждение

Больные с АЗАНК относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. Частота больших сердечно-сосудистых событий — смерти, ИМ

и ишемического инсульта — у этих больных наиболее высока [15, 25] и одинакова у мужчин и женщин, независимо от наличия или отсутствия симптоматики [26].

Несмотря на неблагоприятный прогноз, по общему мнению, наблюдение и вторичная профилактика при АЗАНК осуществляются хуже, чем при ИБС и цереброваскулярных болезнях [22, 27–30].

Основными ФР развития АЗАНК являются возраст, курение, АГ, СД и дислипидемия, однако гендерные особенности ФР обсуждаются до настоящего времени [26, 31]. В настоящем исследовании изучались ФР атеросклероза и их коррекция на догоспитальном этапе и распространенность атеросклеротического поражения у женщин и мужчин с АЗАНК, направленных для хирургического лечения.

Средний возраст мужчин и женщин значимо не различался, однако лица в возрасте 70 лет и старше среди женщин составляли 38%, а среди мужчин — 18%, что соответствует представлению о более позднем развитии клинических проявлений АЗАНК у женщин [32].

Из ФР АЗАНК среди обследованных больных наиболее часто встречались АГ и курение в настоящем или прошлом. В отличие от мужчин, курение было более редким ФР у женщин. Связь между курением и сердечно-сосудистыми событиями у больных АЗАНК, включая увеличение вероятности острой ишемии конечностей, хорошо известна, при этом установлено, что отказ от курения приводит к быстрому снижению сердечно-сосудистого риска [33–37]. В обследованной группе треть пациентов отказались от курения в разные сроки, однако, несмотря на тяжесть поражения периферических артерий, к моменту госпитализации продолжали курить 38% больных, при этом среди лиц, прекративших курение, женщин было значимо меньше, чем мужчин ($p = 0,019$). Более редкий отказ от курения у женщин по сравнению с мужчинами наблюдался и в исследовании FINRISK [38].

Средняя величина массы тела у пациентов обеих групп не различалась, однако избыточная масса тела и/или ожирение наблюдались у половины женщин, тогда как у 72% мужчин величина ИМТ была менее 30 кг/м². Ожирение является установленным ФР развития атеросклероза и ИБС, однако данные о связи АЗАНК и ИМТ не однозначны [39].

В исследовании M. Maksimovic с соавторами (2020) была установлена отрицательная связь ИМТ с АЗАНК, особенно в группах курящих пациентов, по клиническим характеристикам близким к больным, включенным в настоящее исследование [40].

СД как ФР поражения периферических артерий занимает второе место по значимости после

курения и повышает риск развития АЗАНК почти в 2 раза [41]. Среди обследованных пациентов у 35% диагностирован СД, что вдвое больше, чем в российской популяции больных, включенных в регистр REACH в 2003–2004 годах [42].

По данным указанного регистра, наряду с АГ и гиперхолестеринемией, у женщин с перемежающейся хромотой отмечалась более высокая частота СД [15], однако в настоящей работе подобных различий не было обнаружено. Вместе с тем у 9 женщин без указаний на СД имелся повышенный уровень глюкозы натощак в сочетании с избыточной массой тела и/или ожирением у 5, что требовало дополнительных (но не проведенных) исследований для исключения СД или предиабета, поскольку недиагностированный СД встречается у 5% больных АЗАНК [43]. Высокая частота СД в настоящей серии наблюдений у мужчин и женщин может отражать общую тенденцию повсеместного роста заболеваемости СД, что определяет необходимость детального обследования больных с любыми нарушениями углеводного обмена [44, 45].

Гиперхолестеринемия по данным лабораторных исследований была диагностирована у трети пациентов, принимавших статины, что позволяло говорить о неадекватности гиполипидемической терапии. Данные о неоптимальном применении гиполипидемических средств и низкой частоте достижения целевых уровней липидов у больных АЗАНК неоднократно приводились в литературе [46–48], что подтвердилось и в настоящей работе. Недостаточное внимание к проведению гиполипидемической терапии у больных с АЗАНК проявлялось также отсутствием данных об уровне общего холестерина и ЛПНП: только у 16% больных имелись сведения о содержании ЛПНП, а целевой уровень ЛПНП был достигнут лишь у 3 больных.

Пациенты АЗАНК, направленные для хирургического лечения, характеризовались наличием множественных ФР — у 43% мужчин и 49% женщин имелось три ФР и более.

Важной особенностью больных с клинически выраженным АЗАНК и множественными ФР является мультифокальность атеросклеротического поражения с одновременным вовлечением одного или нескольких сосудистых бассейнов [17]. Уточнение распространенности атеросклероза у пациентов с АЗАНК имеет существенное значение для выбора тактики ведения пациентов, определения интенсивности медикаментозной терапии и своевременных показаний к реваскуляризации. Возрастанию интереса к МФА в последние годы способствовало формирование нового подхода к вторичной профилактике у пациентов с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями — применения прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в комбинации с аспирином. Эффективность такого подхода у широкого круга больных с атеросклеротическим заболеванием артерий различной локализации была убедительно продемонстрирована в исследовании COMPASS у больных с ИБС, АЗАНК и поражением БЦА [49].

В рандомизированном исследовании EUCLID распространенность МФА составила 43,8% [50]. В настоящей работе МФА установлен у 81% мужчин и 74% женщин ($p > 0,05$), что существенно выше, чем в исследовании А. Н. Сумина с соавторами (2014) [51], в котором МФА выявлялся у 18,5% мужчин и 17,6% женщин. Причины этого очевидно заключаются в различиях использованных критериев поражения артерий, а также в составе обследованных больных. В настоящей работе МФА у больных с АЗАНК, направленных для хирургического вмешательства, диагностировался на основании комбинации клинических и инструментальных признаков, тогда как А. Н. Суминым с соавторами (2014) [51] использовались исключительно данные инструментальных исследований и включались больные ИБС, подвергающиеся операции КШ.

Необходимость выявления коронарного атеросклероза у больных с АЗАНК обусловлена тесной ассоциацией сочетания АЗАНК и ИБС с неблагоприятным прогнозом [19, 20, 52]. Поражение КА чаще обнаруживалось у мужчин ($p < 0,05$), что соответствует результатам других исследований, согласно которым коронарная обструкция встречается у 33–76% больных с АЗАНК [53, 54] и преобладает в мужской популяции.

Частота поражения БЦА в настоящей работе превышала приводимую в литературе — 25–30% [55–57], что может быть связано с использованием клинических критериев поражения БЦА наряду с инструментальными данными. У мужчин и женщин поражение БЦА встречалось одинаково часто.

Основными целями лечения АЗАНК являются улучшение прогноза пациента путем модификации образа жизни и ФР и применения антитромботической терапии, уменьшения выраженности симптомов с помощью лечебной физкультуры, фармакологических препаратов и реваскуляризации нижних конечностей [58, 59]. Анализ терапии, проводимой на догоспитальном этапе, показал, что терапия для вторичной профилактики у больных АЗАНК далека от оптимальной. Лишь у 61% пациентов применялись ИАПФ/БАР, в том числе у больных с АГ, ХСН и у лиц, перенесших ИМ. Также отмечена низкая эффективность гиполипидемической терапии, не осуществляется адекватный контроль за уровнем ЛПНП.

Не в полной мере реализуются эффективные методы профилактики тромботических осложнений. Несмотря на рекомендации ESC о предпочтительности применения клопидогрела у больных АЗАНК [58, 60], препарат используется исключительно у больных, перенесших ЧКВ или острый коронарный синдром. В обследованной группе пациентов отмечена тенденция к более редкому назначению статинов, антиагрегантов, бета-блокаторов и диуретиков при ХСН у женщин. Неоптимальная вторичная профилактика у больных с АЗАНК, особенно у женщин, рассматривается как важная проблема [61, 62], для решения которой отечественными исследователями был предложен новый подход — диспансерное наблюдение больных с АЗАНК кардиологом [63].

Настоящая работа имеет ряд ограничений: не у всех пациентов производилось исследование липидного спектра, исследования БЦА и коронарография.

Заключение

АЗАНК относится к тяжелым, прогностически неблагоприятным проявлениям системного атеросклероза. В настоящем исследовании подавляющее число пациентов, как мужчин, так и женщин, госпитализированных для хирургического лечения АЗАНК, имели множественные ФР, сравнимые по частоте, за исключением курения. Выявлялась отчетливая тенденция к менее активной медикаментозной коррекции ФР у женщин.

Независимо от пола, у большинства больных выявлялись признаки мультифокального поражения артериального русла с преобладанием поражения КА у мужчин. Отсутствие значимых различий в количестве ФР и частоте МФА у мужчин и женщин в настоящей работе по сравнению с популяционными исследованиями могло быть связано с тем, что обе группы больных имели сопоставимые тяжелые клинические проявления АЗАНК, которые определяли показания к реваскуляризации нижних конечностей. Для оценки истинной распространенности МФА среди пациентов с АЗАНК могли бы быть полезны стандартные протоколы обследования этих больных с оценкой состояния БЦА и КА перед направлением на хирургическое лечение. Наличие такой информации позволит выявлять пациентов с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и стать основой для повышения активности вторичной профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382(9901):1312–1314.
- Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379–381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033
- Popplewell MA, Fisher O, Benson RA, Garnham A. Atherosclerotic peripheral artery disease: the growing challenge to improve life and limb. *Br J Cardiol*. 2020;27(Suppl 1):S4–S8.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–1340.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45(6):1185–1191.
- Vavra AK, Kibbe MR. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health (Lond)*. 2009;5(6):669–683.
- Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:115–128.
- Higgins P, Higgins A. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol*. 2003;13(1):1–14.
- Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, Kleinman L, Marin M, Faries PL et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1196–1202.
- Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. *Vasc Surg*. 2013;57(Suppl 4):18S–26S.
- Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82(6):1925–1931.
- Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG et al. on behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, and Council on Epidemiology and Prevention. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(11):1449–1472.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026–3049.
- Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH et al. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):317–325.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al. for the REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *J Am Med Assoc*. 2007;297(11):1197–1206.
- van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GMJM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2010;31(8):992–999.
- Paraskevas KI, Geroulakos G, Veith FJ, Mikhailidis DP. Multifocal arterial disease: clinical implications and management. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):412–416.
- Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Безденежных А. В., Москин М. Г., Корок Е. В., Карпович А. В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах. *Кардиология*. 2012;52(6):28–34. [Sumin AN, Gaifulin RA, Bezdenzhnykh AV, Moskin MG, Korok EV, Karpovitch AV et al. Prevalence of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kardiologiya*. 2012;52(6):28–34. In Russian].
- Бернс С. А., Зыкова Д. С., Шмидт Е. А., Юхно Е. С., Чувичкина О. В., Зыков М. В. и др. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2012;52(7):4–8. [Berns SA, Zyкова D, Shmidt EA, Yukhno ES, Chuvichkina OV, Zykov MV et al. Clinical and prognostic significance of multifocal atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Kardiologiya*. 2012;52(7):4–8. In Russian].
- Бернс С. А., Зыкова Д. С., Зыков М. В., Шмидт Е. А., Юхно Е. С., Нагирняк О. А. и др. Роль мультифокального атеросклероза в реализации новых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2013;53(8):15–23. [Berns SA, Zyкова DS, Zykov MV, Shmidt EA, Yukhno ES, Nagirnyak OA et al. The role of multifocal atherosclerosis in realization of new cardiovascular complications during one year after non ST-Elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2013;53(8):15–23. In Russian].
- McBride CL, Akeroyd JM, Ramsey DJ, Nambi V, Nasir K, Michos ED et al. Statin prescription rates and their facility-level variation in patients with peripheral artery disease and ischemic cerebrovascular disease: Insights from the Department of Veterans Affairs. *Vasc Med*. 2018;23(3):232–240.
- Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2293–2300.
- Marbach JA, Almufleh AS, So D, Chong AY. Peripheral artery disease: current diagnosis and management. *Br J Cardiol*. 2020;27(Suppl 1):S9–S14.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Wahlberg E. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(1):39–46.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. EACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *J Am Med Assoc*. 2010;304(12):1350–1357.
- Chi YW, Jaff MR. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(4):475–489.
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
- American Diabetes Association, ADA. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86–S104.
- McBride CL, Akeroyd JM, Ramsey DJ. Statin prescription rates and their facility-level variation in patients with peripheral artery disease and ischemic cerebrovascular disease: Insights from the Department of Veterans Affairs. *Vasc Med*. 2018;23(3):232–240.
- Marbach JA, Almufleh AS, So D, Chong AY. Peripheral artery disease: current diagnosis and management. *Br J Cardiol*. 2020;27(Suppl 1):S9–S14.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Sur. *Circulation*. 2006;113(11):463–654.
- Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg*. 2004;38(6):547–56.

33. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(6):883–895.
34. Conen D, Everet BM, Kurth T, Creager MA, Buring JE, Ridke PM et al. Smoking, smoking cessation and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: A Prospective Study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):719–726.
35. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329–1340.
36. Gerhard M, Baum P, Raby KE. Peripheral arterial-vascular disease in women: prevalence, prognosis, and treatment. *Cardiology.* 1995;86(4):349–555.
37. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(1):13–18.
38. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *Br Med J.* 2016;352:i721.
39. Wildman RP, Muntner P, Chen J, Sutton-Tyrrell K, He J. Relation of inflammation to peripheral arterial disease in the national health and nutrition examination survey, 1999–2002. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1579–1583.
40. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Maksimovic J, Jorga J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. *J Med Biochem.* 2020;39(2):215–223.
41. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8):e1020–e1030.
42. Панченко Е. П., Беленков Ю. Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология.* 2008;48(2):17–24. [Panchenko EP, Belenkov Yu N. Characteristic and outcomes of atherothrombosis in ambulatory patients in Russian Federation (according to materials of the international register REACH). *Kardiologiya.* 2008;48(2):17–24. In Russian].
43. Панченко Е. П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(6):91–94. [Panchenko EP. Cardiovascular risk factors and their control in early XXI century (REACH registry data). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(6):91–94. In Russian].
44. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323.
45. Giannopoulos S, Armstrong EJ. Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(3):131–137. doi:10.1080/14779072.2020.1736562
46. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(2):79–87.
47. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto Sh et al. on Behalf of the REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864–2872.
48. Doppeide J, Papac L, Schindewolf M, Baumgartner I, Drexel H. Poor attainment of lipid targets in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Clin Lipid.* 2018;12(3):711–717.
49. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor in outpatient with atherothrombosis. *J Am Med Assoc.* 2006;295(2):180–189.
50. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, Rockhold FW, Baumgartner I, Berger JS et al. Polyvascular disease and risk of major adverse cardiovascular events in peripheral artery disease: a Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239.
51. Сумин А. Н., Корок Е. В., Райх О. И., Гайфулин Р. А., Безденежных А. В., Барбараш О. Л. Психосоматические и гендерные особенности мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014;76(2):74–80. [Sumin AN, Korok EV, Reich OI, Gaifulin RA, Bezdenezhnykh AV, Barbarash OL. Psychosomatic and gender characteristics of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachey = Heart: a Journal for Medical Practitioners.* 2014;76(2):74–80. In Russian].
52. Duran NE, Duran I, Gürel E, Gündüz S, Göl G, Biteker M et al. Coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Heart Lung.* 2010;39(2):116–20.
53. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, Roussillon KC, Keeley EC. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):736–40.
54. Gutierrez JA, Bhatt DL, Banerjee S, Glorioso TJ, Josey KP, Swaminathan RV et al. Risk of obstructive coronary artery disease and major adverse cardiac events in patients with noncoronary atherosclerosis: Insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (CART) Program. *Am Heart J.* 2019;213:47–56.
55. Mostaza JM, González-Juanatey JR, Castillo J, Lahoz C, Fernández Villaverde JM, Maestro-Saavedra FJ. Prevalence of carotid stenosis and silent myocardial ischemia in asymptomatic subjects with a low ankle-brachial index. *J Vasc Surg.* 2009;49(1):104–108.
56. Jahromi AS, Clase CM, Maggisano R, Bailey R, Safar HA, Cinà CS. Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;50(2):292–298.
57. den Brok MG, Kuhrij LS, Roozenbeek B, van der Lugt A, Hilken PH, Dippel DW et al. Prevalence and risk factors of symptomatic carotid stenosis in patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke in the Netherlands. *Eur Stroke J.* 2020;5(3):271–277.
58. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML EL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816.
59. Marbach JA, Almueh AS, So D, Chong AY. Peripheral artery disease: current diagnosis and management. *Br J Cardiol.* 2020;27(Suppl 1): S9–S14.
60. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano Ch et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis

and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477.

61. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 (Suppl S): S5–67.

62. Cheanvechai V, Harthun NL, Graham LM, Freischlag JA, Gahtan V. Incidence of peripheral vascular disease in women: is it different from that in men? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(2):314–317.

63. Сумин А. Н., Косова М. А., Медведева Ю. Д., Щеглова А. В., Макаров С. А., Артамонова Г. В. и др. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом нижних конечностей с позиции кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(140):58–63. [Sumin AN, Kosova MA, Medvedeva YuD, Scheglova V, Makarov S, Artamonov GV et al. Outpatient follow-up of the lower extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;12(140):58–63. In Russian].

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;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, руководитель НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: chernyavskiy_ma@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;

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

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

Author information:

Aleksey V. Panov, MD, PhD, DSc, Professor, 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;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, PhD, DSc, Head, Department of Vascular and Interventional Surgery Almazov National Medical Research Centre, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Yuriy A. Kudaev, MD, Cardiologist, Department of Cardiosurgery, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kudaevyua@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;

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

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

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.13.002.2-004.6

Параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии субклинического каротидного атеросклероза

В. Е. Гумерова, С. А. Сайганов, В. В. Гомонова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гумерова Виктория Евгеньевна,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Кирочная ул., д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
Тел.: 8(812)303–50–01.
E-mail: vvoron1@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию
30.07.20 и принята к печати 22.04.21.*

Резюме

Цель исследования — оценка взаимосвязи между изменениями параметров жесткости артериальной стенки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и различной степенью выраженности атеросклеротического процесса. **Материалы и методы.** Обследовано 127 человек. Все пациенты разделены на 3 группы: группа пациентов с АГ без выявленного атеросклероза (42 человека), группа с АГ и субклиническим атеросклерозом (СА) (52 человека) и контрольная группа (КГ), в которую включались здоровые люди без АГ и СА, ишемической болезни сердца (33 человека). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование экстракраниальных сегментов сонных артерий. Всем участникам было проведено суточное мониторирование артериального давления с оценкой параметров сосудистой жесткости. **Результаты.** У пациентов всех групп с АГ выше среднесуточная скорость распространения пульсовой волны в аорте (срСРПВао24) ($11,3 \pm 1,5$; $12,3 \pm 1,8$ м/с; $p < 0,05$), среднесуточное пульсовое (срПАД24) ($46,4 \pm 9,8$; $45,6 \pm 10,6$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) и центральное пульсовое артериальное давление (срПАДао24) ($35,5 \pm 8,5$; $34,9 \pm 8,5$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), индекс ригидности артерий (ASI) (141 (127; 159); 139 (128,5; 160,5) мм рт. ст.; $p < 0,05$) по сравнению с КГ [срСРПВао24 $10,4 \pm 1,3$ м/с; срПАД24 $39,9 \pm 6,5$ мм рт. ст.; срПАДао24 $30,9 \pm 5,4$ мм рт. ст.; ASI 126 (118; 138) мм. рт. ст.]. У пациентов с АГ и СА значимо выше срСРПВао24 по сравнению со всеми группами ($p < 0,05$). Не было выявлено различий между всеми группами, включая КГ, в значениях индекса аугментации ($-32,5$ ($-45, -12$) %; -22 ($-36, -12$) %; -37 ($-50, -17$) %; $p = 0,25$). Амбулаторный индекс ригидности был выше в КГ ($0,5 \pm 0,2$) по сравнению с группой АГ ($0,4 \pm 0,2$; $p = 0,05$) и не отличался значимо от группы АГ и СА ($0,4 \pm 0,2$; $p = 0,3$). При повышении значения срСРПВао24 выше $11,15$ м/с частота выявления атеросклеротической бляшки (АСБ) увеличивается в 4,3 раза (2,3–8,2). **Заключение.** У пациентов с АГ изменены значения параметров жесткости артерий по сравнению со здоровыми лицами. При повышении значений скорости распространения пульсовой волны в аорте выше $11,15$ м/с частота обнаружения АСБ увеличивается в 4,3 раза. У пациентов с АГ и СА отмечаются более высокие показатели артериальной

жесткости. Учитывая данную ассоциацию, последние могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития атеросклероза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, субклинический атеросклероз

Для цитирования: Гумерова В. Е., Сайганов С. А., Гомонова В. В. Параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии субклинического каротидного атеросклероза. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(4):427–435. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-427-435

Parameters of arterial stiffness in hypertensive patients with and without subclinical carotid atherosclerosis

V. E. Gumerova, S. A. Sayganov, V. V. Gomonova
North-Western State Medical University named after
I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Victoria E. Gumerova,
North-Western State Medical
University named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya street, St Petersburg,
191015 Russia.
Phone: 8(812)303–50–01.
E-mail: vvoron1@yahoo.com

Received 30 July 2020;
accepted 22 April 2021.

Abstract

Objective. To assess the relationship between arterial stiffness parameters in hypertensive patients with and without atherosclerotic lesions. **Design and methods.** We included 127 subjects who were divided into 3 groups: patients with hypertension (HTN) without atherosclerosis (n = 42); patients with HTN and subclinical atherosclerosis (SA) (n = 52) and control group which consisted of individuals without HTN, SA, or coronary artery disease (n = 33). All groups matched by age and gender. All subjects underwent following examinations: ultrasonography of extracranial segments of carotid arteries, 24-hour blood pressure monitoring with the assessment of arterial stiffness parameters. **Results.** In subjects with HTN compared to controls, pulse wave velocity in aorta (PWVao) was significantly higher ($11,3 \pm 1,5$; $12,3 \pm 1,8$ vs $10,4 \pm 1,3$ m/s; $p < 0,05$), as well as pulse pressure (PP) ($46,4 \pm 9,8$; $45,6 \pm 10,6$ vs $39,9 \pm 6,5$ mmHg; $p < 0,05$), central pulse pressure (PPao) ($35,5 \pm 8,5$; $34,9 \pm 8,5$ vs $30,9 \pm 5,4$ mmHg; $p < 0,05$), and arterial stiffness index (ASI) (141 (127, 159); 139 (128,5, 160,5) vs 126 (118, 138) mmHg; $p < 0,05$). In subjects with HTN and SA, PWVao was significantly higher compared to other groups ($p < 0,05$). No significant difference in augmentation index was found ($-32,5$ ($-45, -12$); -22 ($-36, -12$); -37 ($-50, -17$); $p = 0,25$). Ambulatory arterial stiffness index was higher in controls ($0,5 \pm 0,2$) compared to HTN group ($0,4 \pm 0,2$; $p = 0,05$), while HTN and SA group did not differ significantly ($0,5 \pm 0,2$; $p = 0,3$). PWVao above 11,15 m/s is associated with 4,3 (2,3–8,2) times higher rate of atherosclerosis plaque detection. **Conclusions.** In HTN patients, arterial stiffness is changed compared to healthy individuals. PWVao above 11,15 m/s is associated with 4,3 (2,3–8,2) times higher rate of atherosclerosis plaque detection. In patients with HTN and SA arterial stiffness is higher, which might have additional predictive value in risk stratification.

Key words: hypertension, arterial stiffness, subclinical atherosclerosis

For citation: Gumerova VE, Sayganov SA, Gomonova VV. Parameters of arterial stiffness in hypertensive patients with and without subclinical carotid atherosclerosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(4):427–435. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-427-435

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Существенный вклад в смертность от ССЗ вносит артериальная гипертензия (АГ) [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 44,2% населения Российской Федерации от 25 до 64 лет страдают АГ [2]. АГ ведет к ремоделированию сосудистой стенки, развитию эластофиброза и атеросклероза, возрастанию артериальной жесткости (АЖ) [3]. Известно, что АГ является важнейшим нелипидным фактором риска развития атеросклеротического процесса. Кроме того, при повышении АЖ увеличивается постнагрузка на левый желудочек и ухудшается коронарная перфузия [4]. В конечном итоге все эти механизмы приводят к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), которая является ведущей причиной смерти среди ССЗ у взрослых и важнейшей проблемой современной медицины [5]. По данным исследования INTERHEART выявлено, что 22% случаев острого инфаркта миокарда ассоциированы с АГ [6]. Повышение жесткости артерий у пациентов с АГ ведет к повышению числа коронарных событий и повторных чрескожных вмешательств, что подтверждает важную роль жесткости артерий в прогрессировании атеросклеротического процесса в коронарных артериях [7]. Пациенты с выявленной ИБС обычно получают многокомпонентное лечение и находятся под диспансерным наблюдением, в отличие от пациентов с отсутствием клинических проявлений.

Большинству сердечно-сосудистых событий предшествует субклинический атеросклероз (СА), диагностика которого до сих пор затруднена. Показано, что при наличии каротидной атеросклеротической бляшки (АСБ), сужающей просвет < 50%, риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2 раза [8]. Пациенты с АСБ > 50% относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [9], тогда как риск у пациентов с менее значимой АСБ чаще всего остается недооцененным.

Известно, что многие пациенты, умершие от ССЗ, не имели предшествующих симптомов и относились к низкому или среднему риску по традиционно используемым шкалам оценки риска [10]. Учитывая такую высокую распространенность АГ в популяции, частое развитие сердечно-сосудистых катастроф у людей с умеренным и низким риском по традиционно используемым шкалам оценки, высокую смертность от ИБС и других сердечно-сосудистых событий, большое клиническое значение приобретают исследования, позволяющие выявлять пациентов, находящихся на стадии субклинического поражения, что важно для рестратификации риска, коррекции или инициации терапии, что в перспек-

тиве дает возможность профилактики сердечно-сосудистой смертности.

Оценка параметров АЖ позволяет выявить ССЗ до возникновения клинических проявлений. В последнее время увеличение жесткости артериальной стенки начинают относить к независимым предикторам развития сердечно-сосудистых катастроф и самостоятельным факторам высокого риска [11, 12]. Для оценки АЖ используют ряд параметров, самым распространенным из которых является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), измеренная на каротидно-фemorальном участке. Связь между СРПВ и риском сердечно-сосудистых осложнений доказана во множестве исследований [13]. В настоящее время широко применяется оценка параметров АЖ при помощи суточного мониторинга артериального давления (СМАД), основанного на контурном анализе пульсовой волны. При помощи данного метода можно определить не только СРПВ в аорте, но и менее изученные, суррогатные маркеры АЖ: индекс аугментации (AIx), систолическое артериальное давление (АД) в аорте, индекс ригидности артерий (ASI), амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI) и другие.

На данный момент высокой значимостью обладают исследования, способствующие выявлению лиц с субклиническими маркерами изменений сосудистой стенки, до развития сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования — оценить взаимосвязи между изменениями параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с наличием и отсутствием каротидного СА на фоне АГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская Покровская больница» (Санкт-Петербург). Всего было обследовано 127 человек. Все пациенты были распределены в 3 сопоставимые по возрасту и полу группы. В первую группу вошли 33 здоровых человека (23 мужчины и 10 женщин) со средним возрастом $54,6 \pm 8,4$ года. Вторую группу составили 42 пациента с АГ без АСБ в сонных артериях (30 мужчин и 12 женщин), возраст которых в среднем был равен $53,3 \pm 7,6$ года.

В третью группу были включены 52 пациента с АГ и каротидным СА. В группе было 37 мужчин и 15 женщин, возраст которых в среднем составил $56,5 \pm 7,95$ года.

Пациенты всех групп были с анамнезом АГ (кроме контрольной группы (КГ)) и получали эффективную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы

рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов) с достижением целевых значений АД. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, гемодинамически значимыми пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью, аневризмой грудного отдела аорты, системными заболеваниями соединительной ткани, нарушениями ритма сердца, противопоказаниями к выполнению СМАД и женщин в репродуктивном возрасте из-за защитного действия эстрогенов на артериальную стенку [14].

После получения информированного согласия всем пациентам рассчитывали 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, затем выполняли ультразвуковое исследование экстракраниальных сегментов сонных артерий на аппарате Philips CX 50 (США) в В-режиме с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) проводилось в продольной плоскости по задней стенке сосуда в следующем порядке: 1) измерение ТКИМ в трех точках дистальной части общей сонной артерии на протяжении 10 мм с расчетом среднего значения; 2) одно измерение в бифуркации; 3) одно измерение в проксимальном отделе внутренней сонной артерии. АСБ определяли как локальное утолщение стенки артерии более чем на 50% по сравнению с окружающими участками, или локальное утолщение стенки более чем 1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда [15]. Критерием диагностики СА служило выявление АСБ (степень стеноза $\leq 50\%$) [9].

Всем пациентам было выполнено СМАД с оценкой параметров сосудистой жесткости при помощи монитора АД VPlab с функцией Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). В ходе исследования оценивали следующие параметры периферического АД: среднесуточное систолическое АД, среднесуточное диастолическое АД, среднесуточное пульсовое АД.

Параметры центральной гемодинамики и сосудистой жесткости рассчитывали путем оценки формы осциллометрической кривой при помощи математических формул, заложенных в программе Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Были получены показатели среднесуточного систолического АД в аорте, среднесуточного диастолического АД в аорте, среднесуточного пульсового АД в аорте. Среднесуточная скорость распространения пульсовой волны в аорте (срСРПВао24) определялась по формуле, заложенной в программе Vasotens 24:

$$PWV_{a0} = K \times (2 \times L) / RWTT,$$

где PWV_{a0} — скорость распространения пульсовой волны в аорте, $RWTT$ — время распростране-

ния отраженной волны, L — длина ствола аорты, K — коэффициент для нормирования полученного значения PWV_{a0} таким образом, чтобы оно совпадало с СРПВ в аорте на каротидно-феморальном сегменте. За длину ствола аорты (L) принималось расстояние от яремной вырезки грудины до верхнего края лобкового симфиза.

Среднесуточный индекс аугментации рассчитывался как соотношение давления аугментации и амплитуды пульсовой волны, выраженный в процентах. Известно, что AI_x зависит от частоты сердечных сокращений [16], поэтому значения показателя приведены к частоте сердечных сокращений = 75 уд/мин. Среднесуточный индекс ригидности артерий определялся по методике, согласно которой верхняя часть сглаженного «колокола» (по уровню 80% от максимума) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, принимается за величину ASI. Среднесуточный амбулаторный индекс жесткости артерий измерялся расчетным путем по уровню систолического и диастолического АД.

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica for Windows (версия 10, лицензия BXXR 310F964808FA-V). Для качественных переменных определяли абсолютное число наблюдений и частоты, сопоставление которых проводилось с помощью непараметрических методов хи-квадрат, критерия Фишера. Для количественных показателей производилась проверка на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали их средние значения, стандартное отклонение или, в случае распределения, отличного от нормального, медиану, верхний и нижний квартили, а также минимальные и максимальные величины. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические критерии — t-критерий Стьюдента (в случае двух групп) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В случае распределения, отличного от нормального, использовались критерии Манна–Уитни (в случае сравнения двух групп) и критерий Краскела–Уоллиса (в случае 3 и более групп). Для выявления порогового уровня исследуемых параметров использовался метод построения классификационных деревьев. Статистически значимый уровень отличия определяли как $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики всех групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатель		КГ (n = 33)	АГ (n = 42)	АГ + СА (n = 52)	р-значение, mult
Пол	Мужчины, n (%)	23 (69,7)	30 (71,4)	37 (71,2)	0,4
	Женщины, n (%)	10 (30,3)	12 (28,6)	15 (28,9)	
Возраст, годы		54,6 ± 8,4	53,3 ± 7,6	56,5 ± 8	0,5
SCORE (%)		2 (1; 4)	3 (1; 4)	3 (2; 6)	0,8

Примечание: КГ — контрольная группа; АГ — артериальная гипертензия; СА — субклинический атеросклероз; SCORE — шкала для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	КГ	АГ	АГ + СА	р-значение, mult	р-значение, попарно
срСАД ₂₄ , мм рт. ст.	116,3 ± 7,3	131,1 ± 11,9	127,8 ± 14,8	< 0,001	1–2 < 0,001; 1–3 < 0,001; 2–3 = 0,2
срДАД ₂₄ , мм рт. ст.	76,6 ± 5,3	84,7 ± 7	81,7 ± 9,6	< 0,001	1–2 < 0,001; 1–3 = 0,006; 2–3 = 0,09
срПАД ₂₄ , мм рт. ст.	39,9 ± 6,5	46,4 ± 9,8	45,6 ± 10,6	0,002	1–2 = 0,002; 1–3 = 0,006; 2–3 = 0,7
срСАДао ₂₄ , мм рт. ст.	108,9 ± 6,4	122 ± 11	118,8 ± 12,7	< 0,001	1–2 < 0,001; 1–3 < 0,001; 2–3 = 0,2
срДАДао ₂₄ , мм рт. ст.	77,9 ± 5,1	86,5 ± 6,9	83,6 ± 9,7	< 0,001	1–2 < 0,001; 1–3 = 0,002; 2–3 = 0,1
срПАДао ₂₄ , мм рт. ст.	30,9 ± 5,4	35,5 ± 8,5	34,9 ± 8,5	< 0,05	1–2 = 0,002; 1–3 = 0,02; 2–3 = 0,7

Примечание: КГ — контрольная группа; АГ — артериальная гипертензия; СА — субклинический атеросклероз; срСАД₂₄ — среднее систолическое артериальное давление за 24 часа; срДАД₂₄ — среднее диастолическое артериальное давление за 24 часа; срПАД₂₄ — среднее пульсовое артериальное давление за 24 часа; срСАДао₂₄ — среднее систолическое давление в аорте за 24 часа; срДАДао₂₄ — среднее диастолическое давление в аорте за 24 часа; срПАДао₂₄ — среднее пульсовое артериальное давление в аорте за 24 часа.

Среди обследуемых всех групп преобладали мужчины (табл. 1). Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,4$) и возрасту ($p = 0,5$).

Результаты оценки риска развития фатальных случаев ССЗ по шкале SCORE представлены в таблице 1. Большинство пациентов КГ и групп с АГ относились к низкому и умеренному риску по шкале SCORE и значимо не отличались по этому показателю ($p = 0,8$).

При оценке показателей СМАД периферическое и центральное систолическое, диастолическое и пульсовое АД во всех группах с АГ было значимо

выше по сравнению с КГ ($p < 0,05$); между группами пациентов с АГ значимых различий не было (табл. 2).

При оценке показателей сосудистой жесткости срСРПВао₂₄ была статистически значимо ниже у лиц из КГ по сравнению с пациентами с АГ и АГ с СА ($10,4 \pm 1,3$ м/с в группе контроля против $11,3 \pm 1,5$ и $12,3 \pm 1,8$ м/с во 2-й и 3-й группах; $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Более того, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с АГ и СА срСРПВао₂₄ была самой высокой и значимо отличалась от группы АГ ($p = 0,01$) (рис. 1).

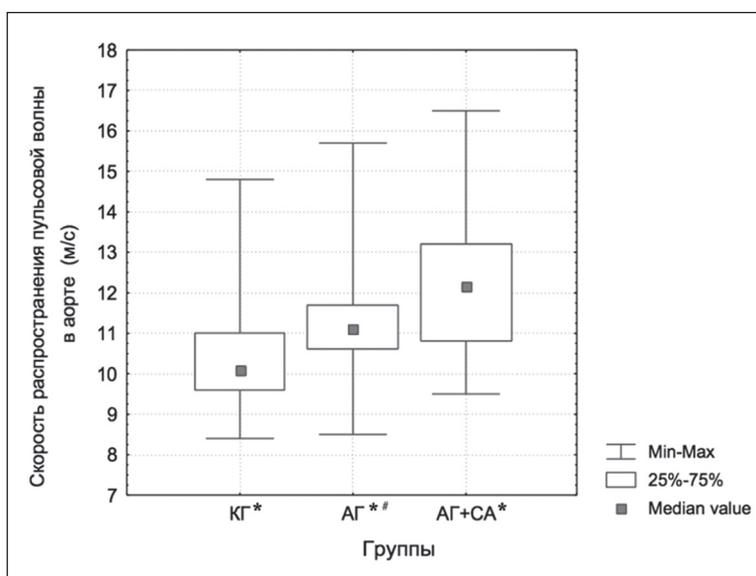
При приведении показателя к систолическому АД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений = 60 уд/мин (срСРПВао24100–60) КГ и группа АГ значительно не отличались между собой ($9,7 \pm 1,1$ и $10,1 \pm 1,7$ м/с; $p = 0,3$), срСРПВао24100–60 оставалась самой высокой у пациентов с АГ и СА ($11,1 \pm 2,2$ м/с) и значительно отличалась от всех остальных групп ($p < 0,05$).

Методом построения классификационных деревьев выявлено пороговое значение срСРПВао24, существенно увеличивающее вероятность обнаружения АСБ при ультразвуковом исследовании экстракраниальных сегментов сонных артерий. Установлено, что при повышении значения срСРПВао24 выше

11,15 м/с частота выявления АСБ увеличивается в 4,3 раза (2,3–8,2). При повышении срСРПВао24 более общепринятой величины 10 м/с частота обнаружения АСБ увеличивается в 2,7 раза (1,2–6,2) (рис. 2).

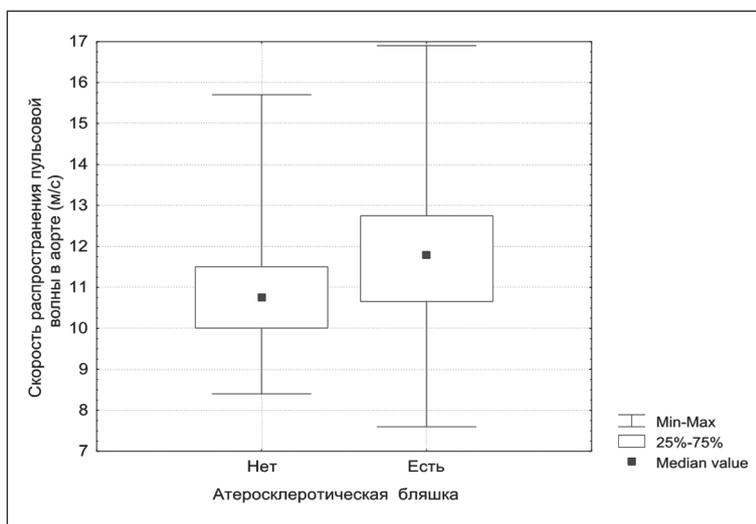
При оценке индекса аугментации не было выявлено значимых различий при сопоставлении всех групп. Отмечена тенденция к различию AIx между КГ и группой АГ в сочетании с СА ($p = 0,07$). Индекс ригидности артерий значимо ниже был у лиц КГ ($p < 0,05$) по сравнению со всеми группами пациентов с АГ. Амбулаторный индекс ригидности артерий был выше в КГ ($0,5 \pm 0,2$) по сравнению с группой АГ ($0,4 \pm 0,2$; $p = 0,05$) и не отличался от группы АГ и СА ($0,4 \pm 0,2$; $p = 0,3$) (табл. 3).

Рисунок 1. Скорость распространения пульсовой волны в аорте



Примечание: КГ — контрольная группа; АГ — артериальная гипертензия; СА — субклинический атеросклероз; * — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой с артериальной гипертензией и субклиническим атеросклерозом.

Рисунок 2. Диаграмма размаха распределения скорости распространения пульсовой волны в аорте в зависимости от наличия атеросклеротической бляшки



ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ

Параметр	КГ	АГ	АГ и СА	p-значение, mult	p-значение, попарно
СРПВ _{ао24} , м/с	10,4 ± 1,3	11,3 ± 1,5	12,3 ± 1,8	0	1–2 < 0,001; 1–3 < 0,001; 2–3 = 0,01
СРПВ _{ао24} _{100–60} , м/с	9,7 ± 1,1	10,1 ± 1,7	11,1 ± 2,2	0	1–2 = 0,3; 1–3 < 0,05; 2–3 < 0,05
АІх (%), приведенный к ЧСС 75 уд/мин	–37 (–50; –17)	–32,5 (–45; –12)	–23 (–36,5; –13)	0,25	1–2 = 0,3; 1–3 = 0,07; 2–3 = 0,2
АСІ, мм рт. ст.	126 (118; 138)	141 (127; 159)	139 (128,5; 160,5)	0,001	1–2 < 0,001; 1–3 = 0,006; 2–3 = 0,6
ААСІ	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,05	1–2 = 0,05; 1–3 = 0,3; 2–3 = 0,7

Примечание: КГ — контрольная группа; АГ — артериальная гипертензия; СА — субклинический атеросклероз; СРПВ_{ао24} — средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте за 24 часа; СРПВ_{ао24}_{100–60} — средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте за 24 часа, приведенная к систолическому артериальному давлению = 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений = 60 уд/мин; АІх — индекс аугментации; ЧСС — частота сердечных сокращений; АСІ — индекс ригидности артерий; ААСІ — амбулаторный индекс ригидности артерий.

Обсуждение

Результаты данного исследования позволяют говорить о необходимости пересмотра отношения к пациентам с выявленным СА до развития у них сердечно-сосудистых событий.

Коварность СА проявляется в сложности его своевременной диагностики, поэтому так важно оценивать не только данные традиционных визуализирующих методов исследования, но и другие признаки, указывающие на наличие распространенного атеросклеротического процесса.

К таким признакам можно отнести маркеры сосудистой жесткости.

Наше исследование показало, что пациенты с признаками каротидного СА имеют значимо более высокие показатели параметров АЖ при сопоставимом риске по шкале SCORE с другими группами. Существуют данные, что увеличение СРПВ на 1 м/с повышает на 15% риск сердечно-сосудистой смертности [12], а у пациентов с АГ возрастание СРПВ на 5 м/с связывают с уменьшением продолжительности жизни на 10 лет [17]. СРПВ предположительно является более сильным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие факторы риска [18]. Кроме того, стойкое повышение СРПВ в аорте во время лечения АГ связывают с увеличением сердечно-сосудистого риска [11]. При исследовании соотношения между параметрами жесткости артерий и частотой выявления каротидной АСБ

нами определено пороговое значение срСРПВ_{ао24}, при котором частота выявления АСБ увеличивается в 4,3 раза, что позволяет уточнить роль показателя в определении кардиоваскулярного риска.

СРПВ в аорте определяется по времени распространения отраженной волны. При повышении жесткости сосудистой стенки отраженная волна приходит в аорту не в диастолу, а в конце систолы. Таким образом, систолическое АД в аорте повышается, а диастолическое АД в аорте снижается, и, следовательно, увеличивается пульсовое АД. При увеличении пульсового АД ускоряется повреждение уже измененных стенок артерий и поражение органов-мишеней [11]. Формируется «порочный круг»: увеличение пульсового АД ускоряет повреждение артериальной стенки, что ведет к прогрессированию атеросклеротических процессов, повышается сосудистая жесткость, что, в свою очередь, ведет к возрастанию пульсового АД. Во Фрамингемском исследовании было показано, что повышение пульсового АД является лучшим предиктором возникновения ИБС, чем показатель систолического АД. В нашем исследовании установлено, что пациенты с АГ имеют более высокие значения пульсового АД и параметров АЖ по сравнению со здоровыми лицами.

Основополагающими детерминантами АЖ являются возраст и уровень АД [19]. В проведенном исследовании пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, не было выявлено статистически

значимой разницы между всеми группами с АГ по систолическому АД.

Следует учитывать, что пациенты с АГ во всех группах длительно получали лечение медикаментозными препаратами, в основе которого была комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антагониста кальция или диуретика, что могло отразиться на параметрах АЖ.

Таким образом, повышение значений параметров АЖ наблюдается во всех группах с АГ. У пациентов с АГ и СА значимо выше СРПВ в аорте по сравнению со всеми остальными исследуемыми группами, несмотря на сопоставимость групп по величинам АД и возрасту. Тем не менее таких пациентов чаще всего продолжают относить к группе низкого и умеренного риска до выявления у них признаков субклинического поражения артерий и развития сердечно-сосудистых осложнений. Ультразвуковое исследование экстракраниальных сегментов сонных артерий и оценку параметров сосудистой жесткости наиболее целесообразно выполнять пациентам, имеющим низкий и умеренный риск по шкале SCORE, учитывая полученные результаты при применении метода классификационных деревьев. Выявление повышенных значений параметров АЖ позволяет избежать недооценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У пациентов с АГ изменены значения параметров жесткости артерий по сравнению со здоровыми лицами.

2. СРПВ в аорте выше 11,15 м/с ассоциирована с высокой вероятностью наличия субклинического каротидного атеросклероза.

3. У пациентов с АГ и СА отмечаются более высокие показатели АЖ. Учитывая данную ассоциацию, последние могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития атеросклероза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *J Am Med Assoc.* 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043

2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence,

awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 Study). *Rat Pharmacother Cardiol.* 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].

3. Недогода С. В., Чаляби Т. А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Болезни сердца и сосудов.* 2006;4:21–32. [Nedogoda SV, Chalyabi TA. Arterial stiffness and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular disease and targets for pharmacotherapy. *Bolezni Serdtsa i Sosudov = Diseases of Heart and Vessels.* 2006;4:21–32. In Russian].

4. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med.* 2010;15(6):461–468. doi:10.1177/1358863X10382946

5. Бойцов С. А., Зайратьянц О. В., Андреев Е. М., Самородская И. В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(6):100–107. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107. [Boytsov SA, Zayratians OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):100–107. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107. In Russian].

6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9

7. Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Matsuno S, Funada R, Tanaka S et al. Role of arterial stiffness and impaired renal function in the progression of new coronary lesions after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2013;28(1):56–62. doi:10.1007/s12928-012-0135-y

8. Zhang Y, Fang X, Hua Y, Tang Z, Guan S, Wu X et al. Carotid artery plaques, carotid intima-media thickness, and risk of cardiovascular events and all-cause death in older adults: a 5-Year Prospective, Community-Based Study. *Angiology.* 2018;69(2):120–129. doi:10.1177/0003319717716842

9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

10. Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(10):599–604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114

11. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Мильягин 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 YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, 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].

12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061

13. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063

14. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):675–685. doi:10.1111/j.1472-8206.2010.00817.x

15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. doi:10.1159/000343145

16. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T. Carotid-femoral pulse wave velocity: impact of different arterial path length measurements. *Artery Res.* 2010;4(1):27–31. doi:10.1016/j.artres.2009.11.001

17. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens.* 2009;27(3):461–467. doi:10.1097/hjh.0b013e3283220ea4

18. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченков И. И., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015;12(2):43–48. doi:10.26442/SG29073. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Kopchenov II, Guseva TF, Bondarec OV. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2015;12(2):43–48. doi:10.26442/SG29073. In Russian].

19. Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторинговании артериального давления. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):119–124. doi:10.17116/terarkh2016889119-124. [Korneva VA, Kuznetsova TY. Assessment of arterial wall stiffness by 24-hour blood pressure monitoring. *Ter Arkh.* 2016;88(9):119–124. doi:10.17116/terarkh2016889119-124. In Russian].

Информация об авторах

Гумерова Виктория Евгеньевна — ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сайганов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Гомонова Вероника Валерьевна — заместитель главного врача по терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Author information

Victoria E. Gumerova, MD, Assistant, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sergey A. Sayganov, MD, PhD, Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Veronika V. Gomonova, MD, Deputy chief physician, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:57.084.1

Уровни экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS в почках крыс со спонтанной гипертензией при потреблении воды с различным содержанием кальция

А. С. Альдекеева¹, А. Ю. Плеханов^{2,3}, Н. З. Клюева⁴

¹ Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт аналитического приборостроения Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт” — ПИЯФ», Гатчина, Россия

³ Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Клюева Наталия Зиновьевна,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И. П. Павлова» РАН,
наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 199034.
E-mail: natklueva@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
28.04.20 и принята к печати 29.04.21.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние уровня потребления кальция с питьевой водой на экспрессию мРНК белков NAP-22 и MARCKS в корковом и мозговом слоях почек крыс со спонтанной гипертензией. **Материалы и методы.** Работа выполнена на самцах крыс линии SHR (n = 8) и самцах крыс линии WKY (n = 8), в возрасте 90 дней. Исследование проводили на образцах ткани из коркового и мозгового слоев почек. Уровни экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Обнаружено, что при достаточном поступлении в организм экзогенного кальция с питьевой водой экспрессия мРНК белков NAP-22 и MARCKS в почках крыс со спонтанной гипертензией находится на уровне, характерном для нормотензивных крыс. При потреблении питьевой воды с недостаточным содержанием кальция этот показатель существенно снижается у обеих линий крыс, причем в большей степени при спонтанной гипертензии, особенно в мозговом веществе. **Заключение.** Генетически детерминированные нарушения обмена кальция в клетках почек крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и их влияние на процессы внутриклеточной сигнализации сильнее проявляются при сниженном поступлении экзогенного кальция.

Ключевые слова: SHR, почки, NAP-22, MARCKS, содержание кальция в питьевой воде

Для цитирования: Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Клюева Н. З. Уровни экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS в почках крыс со спонтанной гипертензией при потреблении воды с различным содержанием кальция. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):436–445. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-436-445

NAP-22 and MARCKS mRNA expression levels in spontaneously hypertensive rat kidneys: the effect of drinking water with different calcium contents

A. S. Aldekeeva¹, A. Y. Plekhanov^{2,3}, N. Z. Klyueva⁴

¹ Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute, Kurchatov Centre, Gatchina, Russia

³ Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalya Z. Klyueva,
Pavlov Institute of Physiology,
6 Makarova embankment, St Petersburg,
199034 Russia.
E-mail: natklyueva@mail.ru

Received 28 April 2020;
accepted 29 April 2021.

Abstract

Objective. The aim of study was to assess the effect of the level of calcium intake with drinking water on NAP-22 and MARCKS mRNA expression in cortical and medullar kidney layers of spontaneously hypertensive rats. **Design and methods.** The study involved 90-day-old SHR (n = 8) and WKY (n = 8) strain rats of both sexes. We assessed tissue samples from cortical and medullar kidney layers. NAP-22 and MARCKS mRNA expression levels were determined by RT-PCR. **Results.** Sufficient drinking water calcium intake was associated with similar the expression of NAP-22 and MARCKS mRNA in kidneys of spontaneously hypertensive and normotensive rats. Consumption of drinking water with insufficient calcium content it decreases in both rat strains, being more evident in spontaneously hypertensive rats, especially in the medullar layer. **Conclusions.** Our results show that genetically determined impairments of calcium metabolism in cells of spontaneously-hypertensive rats (SHR line) and their effect on intracellular signaling processes are more evident with the reduced intake of exogenous calcium.

Key words: SHR, kidney, NAP-22, MARCKS, calcium content in drinking water

For citation: Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Klyueva NZ. NAP-22 and MARCKS mRNA expression levels in spontaneously hypertensive rat kidneys: the effect of drinking water with different calcium contents. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):436–445. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-436-445

Введение

В предыдущих исследованиях нами были обнаружены различия в уровнях экспрессии мРНК белков — основных субстратов протеинкиназы С (ПКС) MARCKS (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) и NAP-22 (neuronal axonal membrane protein-22) в корковом и мозговом слоях почек как у крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR), так и у их нормотензивного контроля (линия WKY) [1].

Такие различия могут быть связаны с характерными для крыс со спонтанной гипертензией генетически детерминированными нарушениями обмена кальция в клетке [2], приводящими к повышению

уровня несвязанного кальция в цитозоле [3]. Так как функционирование ПКС и ее основных субстратов тесно связано с функционированием кальциевых каскадов внутриклеточной сигнализации в клетке, особый интерес представляет изучение их обмена в клетках крыс линии SHR.

В патогенезе артериальной гипертензии, в том числе у крыс линии SHR, важная роль отводится почкам. Так, утверждается [4], что выраженность гипертензивных повреждений в почках крыс линии SHR зависит от давления. При этом первоначальные повреждения сосудов ведут к потере авторегуляции и гипертрофии артерий в юкстамедуллярной коре,

остальные структуры коркового слоя относительно защищены. Согласно цитируемой работе, прогрессирующая гипертрофия артериол вызывает гломерулярный коллапс, что в дальнейшем приводит к атрофии трубочек.

Однако в более поздних исследованиях [5] было показано, что у крыс линии SHR повреждения в почках развиваются медленнее, чем полагали ранее, и что у них, в отличие от крыс линии Stroke-Prone, гломерулярные капилляры частично защищены сохранившейся почечной сосудистой авторегуляцией.

Таким образом, в соответствии с последними исследованиями [6], крысы линии SHR в большей степени являются экспериментальной моделью легкой или средней степени тяжести артериальной гипертензии у людей, при которой риск гипертензивного нефросклероза невысок, а повреждения в почках развиваются преимущественно в прекапиллярных кровеносных сосудах и интерстиции.

Ранее было показано, что на формирование артериальной гипертензии у крыс линии SHR также оказывает влияние количество кальция, поступающего с водой и пищей [7].

В связи с этим особый интерес представляет изучение экспрессии мРНК белков MARCKS и NAP-22 [8–11], которая отражает особенности внутриклеточной сигнализации на фоне генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетке, характерных для крыс линии SHR. Также важно исследовать влияние на эти процессы нормализованного и сниженного потребления кальция.

Цель исследования — оценить влияние уровня потребления кальция с питьевой водой на экспрессию мРНК белков NAP-22 и MARCKS в корковом и мозговом слоях почек крыс со спонтанной гипертензией.

Материалы и методы

В исследованиях использовали крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и крыс линии

WKY в качестве нормотензивного контроля. Крысы содержались группами в клетках со свободным доступом к корму (комбикорм ЛБК-120 для лабораторных животных ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», с содержанием кальция 0,48–0,76%) и воде в условиях 12-часового светового дня. Животные каждой линии были разделены на 2 группы. Первая группа (SHR+Ca и WKY+Ca) на протяжении двух поколений получала воду с содержанием Ca^{2+} , соответствующим рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (80 мг/л). Для этого к водопроводной воде добавляли $CaCl_2$ до искомой конечной концентрации. Вторая группа (SHR-Ca и WKY-Ca) получала маломинерализованную водопроводную воду Санкт-Петербургского водоканала с содержанием Ca^{2+} 8 мг/л.

Во втором поколении из каждой группы случайным образом отбиралось по 8 самцов в возрасте 90 дней для последующих исследований. К этому возрасту у крыс стабилизируется масса тела, а у крыс линии SHR формируется устойчивая гипертензия с систолическим артериальным давлением (АД) более 170 мм рт. ст., но еще не выявляются специфические морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе [12].

Систолическое АД измеряли у каждой крысы с помощью окклюзионной манжетки и электронометра ELEMA трижды непосредственно перед опытом и учитывали среднее (медианное) значение. В группе SHR при потреблении воды с различным содержанием кальция АД изменялось незначительно и составляло (среднее \pm ошибка среднего) $181,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. при нормальном потреблении кальция против $184,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. при дефиците кальция (табл. 1). В группе WKY при пониженном потреблении кальция АД значительно повышалось ($136,0 \pm 1,7$ против $123,2 \pm 0,8$ мм рт. ст., $p = 0,00002$), что в целом соответствует опубликованным данным [13]. Различия в значениях АД при недостатке кальция в питьевой воде в цитируемой работе, по сравнению с нашими наблюдениями, может быть обусловлено

Таблица 1

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС ЛИНИЙ SHR И WKY

Линия	Кальций	Среднее значение АД (мм рт. ст.) с 95 % ДИ	Разность средних	p-значение
SHR	–	181^{184}_{187}	$-0,7^3_{6,7}$	0,10
	+	178^{181}_{184}		
WKY	–	132^{136}_{140}	$8,7^{13}_{16,8}$	0,00002*
	+	121^{123}_{125}		

Примечание: АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал.

ПРАЙМЕРЫ, ЗОНДЫ И ПРОДУКТЫ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

Ген	Праймеры и зонды	Последовательность (5'-3')
NAP-22	rNAP22-F2	AACTCCAAGATGGGAGGCAAG
	rNAP22-R2	CAGCCTTCTTGTCTTTGTCTT
	rNAP-22 probe ROX	(ROX)CTACAATGTGAACGACGAGAAGGCCA(BHQ-2)
	Длина продукта ПЦР	88 п.н.
MARCKS	MarcksRAT_F58	TCGCTGCGGTCTTGGAGAACT
	MarcksRAT_R58	ACACCAACCCAAGGCTCTTTGTT
	MarcksRAT_PR68	(Cy5)TGCACCCATGCTGGCTTCTTCAACAAAG(BHQ-2)
	Длина продукта ПЦР	97 п.н.
β -актин	Rat_ACTB_u	AGCCATGTACGTAGCCATCCA
	Rat_ACTB_l	TCTCCGGAGTCCATCACAATG
	Rat_ACTB_Pr_up2	(FAM)TGTCCTGTATGCCTCTGGTCGTACCAC(RTQ1)
	Длина продукта ПЦР	81 п.н.

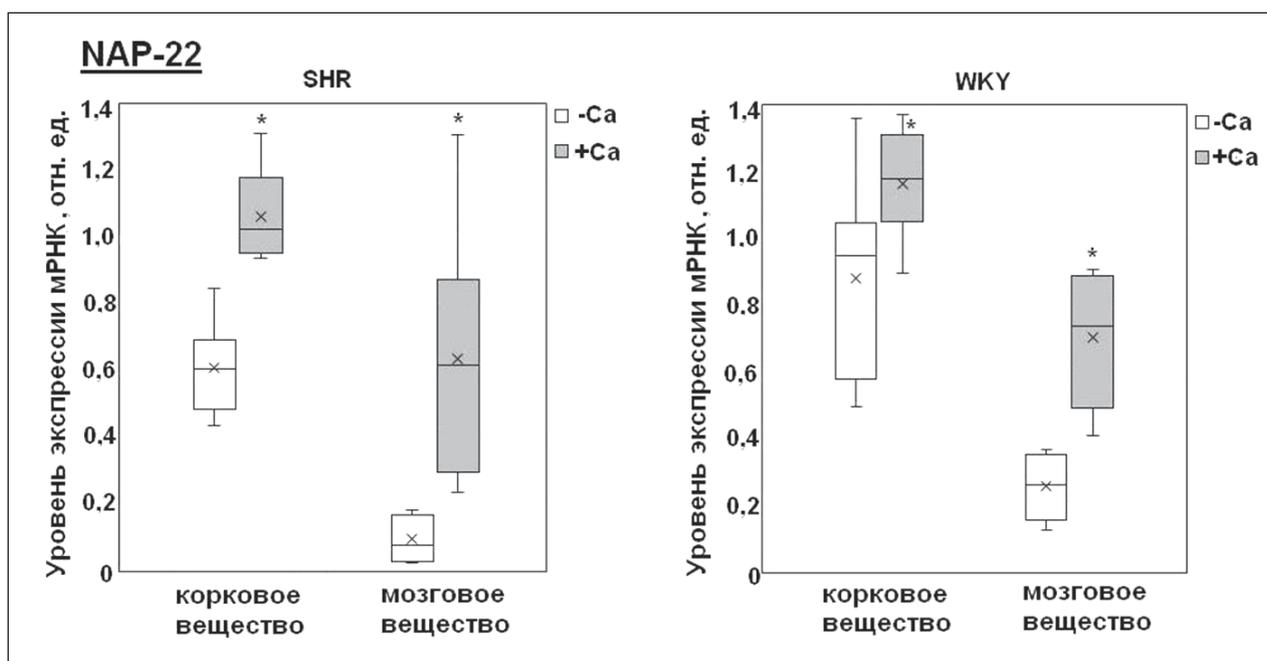
Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция.

составом корма, в частности, уровнем содержания в нем несвязанного кальция [7].

Для определения уровней экспрессии мРНК белков NAP-22 и MARCKS животные были декапитированы под легким эфирным наркозом с последующим забором образцов ткани почек из коркового и мозгового слоев. Из полученных образцов ткани крыс обеих линий была выделена валовая мРНК с помощью набора Quick-RNA™ MiniPrepKit (ZymoResearch, США) согласно инструкции произ-

водителя. Далее был осуществлен синтез комплементарной ДНК с помощью набора реагентов «ОТ-1» для обратной транскрипции (СИНТОЛ, Россия). Уровни экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS определяли методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени (ОТ-ПЦР) с реакционной смесью «ПЦР-микс» (СИНТОЛ, Россия) на амплификаторе АНК-32 (ФГБУН «Институт аналитического приборостроения РАН», Россия). В качестве референ-

Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 (в относительных единицах) в корковом и мозговом веществе почек крыс линий SHR и WKY при пониженном (-Ca) и нормальном (+Ca) поступлении экзогенного кальция



Примечание: Крестик внутри каждого прямоугольника — среднее по выборке. Горизонтальная линия несколько выше или ниже крестика — медиана. Верхняя и нижняя границы прямоугольника — 1-й и 3-й квартили. Горизонтальные линии на концах «усов» — наибольшее и наименьшее значения в выборке. Звездочкой указаны значимые различия при различном потреблении кальция (табл. 3).

РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ мРНК NAP-22 И MARCKS В СТРУКТУРАХ ПОЧЕК ПРИ РАЗЛИЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ КАЛЬЦИЯ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

Маркер	Линия	Структура	Кальций	Среднее значение (отн. ед.) с 95 % ДИ	Разность средних с 95 % ДИ	р-значение
NAP-22	SHR	KB	+	$1,05_{0,94}^{1,16}$	$0,45_{0,31}^{0,59}$	0,00016*
			–	$0,60_{0,49}^{0,71}$		
		MB	+	$0,63_{0,33}^{0,93}$	$0,55_{0,27}^{0,82}$	
			–	$0,08_{0,03}^{0,14}$		
	WKY	KB	+	$1,16_{1,03}^{1,29}$	$0,28_{0,03}^{0,53}$	0,028*
			–	$0,88_{0,64}^{1,12}$		
		MB	+	$0,69_{0,52}^{0,86}$	$0,44_{0,28}^{0,62}$	0,00016*
			–	$0,25_{0,17}^{0,33}$		
MARCKS	SHR	KB	+	$0,87_{0,64}^{1,10}$	$0,23_{-0,06}^{0,51}$	0,074
			–	$0,64_{0,43}^{0,85}$		
		MB	+	$0,57_{0,29}^{0,85}$	$0,45_{0,19}^{0,72}$	
			–	$0,12_{0,03}^{0,21}$		
	WKY	KB	+	$0,73_{0,64}^{0,82}$	$0,07_{-0,02}^{0,17}$	0,16
			–	$0,66_{0,60}^{0,72}$		
		MB	+	$0,47_{0,22}^{0,72}$	$0,15_{-0,13}^{0,42}$	
			–	$0,32_{0,15}^{0,49}$		

Примечание: ДИ — доверительный интервал; KB — корковое вещество; MB — мозговое вещество. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) отмечены звездочкой (*).

са для нормирования результатов амплификации использовали ген β -актина. Поскольку опытную и нормировочную кДНК амплифицировали совместно («в одной пробирке»), а результат выражали в относительных единицах опыт/референс, необходимости в нормировании количества кДНК перед осуществлением ПЦР не было. Праймеры и зонды для генов NAP-22, MARCKS и β -актина были синтезированы компанией СИНТОЛ (Россия) (табл. 2). Условия проведения ПЦР: 1. 95 °С 300 с — 1 цикл; 2. 60 °С 40 с, 95 °С 15 с — 50 циклов. Уровень экспрессии исследуемого гена рассчитывался относительно нормировочного гена по формуле $2^{-\Delta\Delta CT}$.

Работа выполнена с использованием животных из биобанка ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН в соответствии с принципами Базельской декларации, Международными стандартами по работе с лабораторными животными и с разрешения комиссии по биоэтике ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» РАН.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения, представленного в открытом доступе на сайтах statskingdom.com и graphpad.com (последнее — для вычисления разности средних и доверительного интервала: graphpad.com/quickcalcs/ttest1/? Format=SD). Различия между выборками оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия полагали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. (При незначительном превышении выбранного уровня значимости и, если при этом распределение в обеих выборках было близко к нормальному в тесте Шапиро–Уилка, различия в выборках дополнительно оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.)

Результаты

На рисунке 1 представлены экспериментальные данные об экспрессии мРНК NAP-22. Дефицит потребления кальция с питьевой водой приводит к снижению экспрессии мРНК NAP-22 во всех ис-

РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ мРНК NAP-22 И MARCKS
МЕЖДУ КОРКОВЫМ И МОЗГОВЫМ СЛОЯМИ ПОЧЕК

Маркер	Кальций	Линия	Структура	Среднее значение (отн. ед.) с 95 % ДИ	Разность средних с 95 % ДИ	p-значение
NAP-22	+	SHR	KB	$0,94^{1,05}_{1,16}$	$0,13^{0,42}_{0,72}$	0,012*
			MB	$3,33^{0,63}_{0,93}$		
		WKY	KB	$1,03^{1,16}_{1,29}$	$0,27^{0,47}_{0,66}$	
			MB	$0,52^{0,69}_{0,86}$		
	-	SHR	KB	$0,49^{0,60}_{0,71}$	$0,40^{0,52}_{0,62}$	0,00016*
			MB	$0,03^{0,08}_{0,14}$		
		WKY	KB	$0,64^{0,88}_{1,12}$	$0,39^{0,63}_{0,86}$	
			MB	$0,17^{0,25}_{0,33}$		
MARCKS	+	SHR	KB	$0,64^{0,87}_{1,10}$	$-0,03^{0,30}_{0,63}$	0,050*
			MB	$0,29^{0,57}_{0,85}$		
		WKY	KB	$0,64^{0,73}_{0,82}$	$0,02^{0,26}_{0,50}$	
			MB	$0,22^{0,47}_{0,72}$		
	-	SHR	KB	$0,43^{0,64}_{0,85}$	$0,31^{0,52}_{0,73}$	0,00016*
			MB	$0,03^{0,12}_{0,21}$		
		WKY	KB	$0,60^{0,66}_{0,72}$	$0,18^{0,34}_{0,50}$	
			MB	$0,15^{0,32}_{0,49}$		

Примечание: ДИ — доверительный интервал; KB — корковое вещество; MB — мозговое вещество. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) отмечены звездочкой (*).

следованных структурах почки как у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, так и в нормотензивном контроле (линия WKY) (табл. 3).

Межструктурные различия (табл. 4). При дефиците кальция корковое вещество почек экспрессирует значимо больше мРНК NAP-22 по сравнению с мозговым веществом. При нормальном потреблении кальция эти различия также остаются значимыми.

Межлинейные различия (табл. 5). В структурах почек у спонтанно-гипертензивных крыс при дефиците кальция экспрессия мРНК NAP-22 в целом ниже, чем в соответствующих структурах у контрольных нормотензивных крыс линии WKY. Отмеченные межлинейные различия становятся незначимыми при нормальном потреблении кальция с питьевой водой.

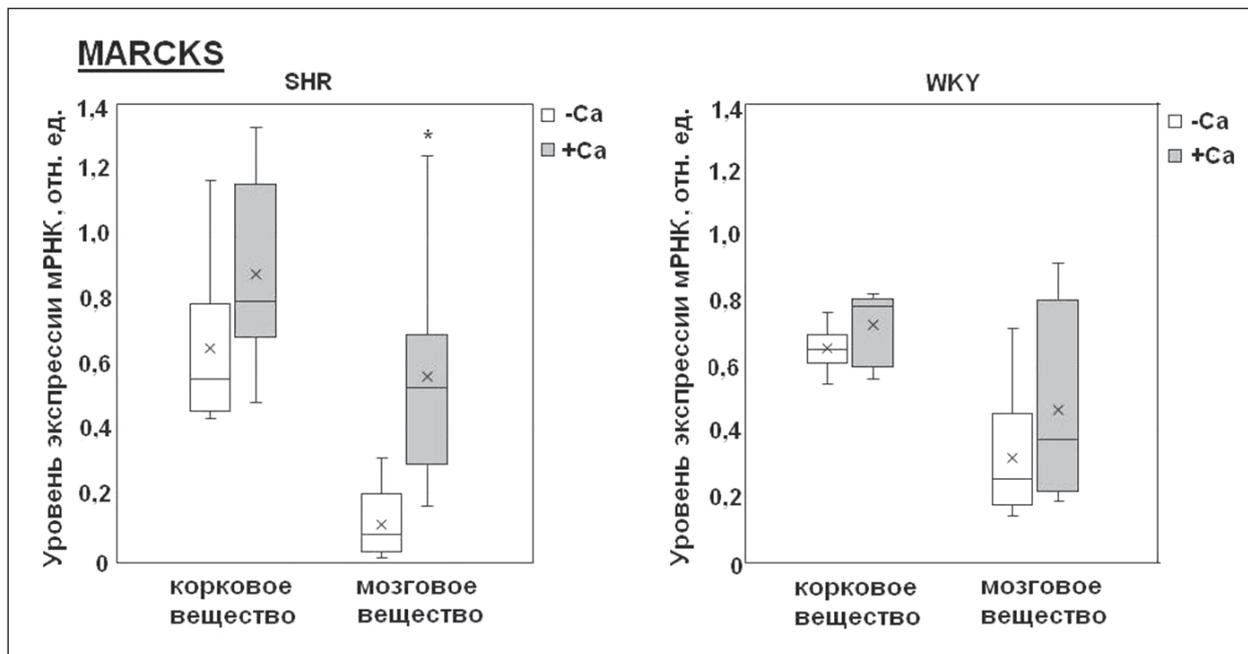
На рисунке 2 представлены экспериментальные данные об экспрессии мРНК MARCKS. При дефиците потребления кальция с питьевой водой экспрессия мРНК MARCKS в почках спонтанно-

гипертензивных крыс линии SHR обнаруживает тенденцию к понижению. Значимое снижение экспрессии отмечено для мозгового вещества. Уровень значимости $p = 0,074$, полученный для коркового вещества, при увеличении выборки может оказаться менее 0,05, следовательно, и в этой структуре есть основание предполагать ту же тенденцию (табл. 3).

Межструктурные различия (табл. 4). При дефиците кальция корковое вещество почек экспрессирует значимо больше мРНК MARCKS по сравнению с мозговым веществом. Восполнение дефицита кальция сглаживает межструктурные различия до пограничного значения выбранного уровня значимости (линия SHR, $p = 0,05$) или до незначимого уровня (линия WKY).

Межлинейные различия в экспрессии мРНК MARCKS при дефиците кальция обнаруживаются только в корковом слое почек ($p = 0,018$), однако и эти различия нивелируются при восполнении недостатка кальция в питьевой воде (табл. 5).

Рисунок 2. Уровень экспрессии мРНК MARCKS (в относительных единицах) в корковом и мозговом веществе крыс линий SHR и WKY при пониженном (-Ca) и нормальном (+Ca) поступлении экзогенного кальция



Примечание: Крестик внутри каждого прямоугольника — среднее по выборке. Горизонтальная линия несколько выше или ниже крестика — медиана. Верхняя и нижняя границы прямоугольника — 1-й и 3-й квартили. Горизонтальные линии на концах «усов» — наибольшее и наименьшее значения в выборке. Звездочкой указаны значимые различия при различном потреблении кальция (табл. 3).

Обсуждение

С молекулярной точки зрения NAP-22 и MARCKS — это белки со сходной структурой, содержащие один и тот же набор функциональных доменов и различающиеся молекулярной массой (22 кДа у NAP-22 против 80 кДа у MARCKS) и количеством актинсвязывающих областей (одна у NAP-22 и две у MARCKS) [8]. Их универсальные функции, осуществляемые практически во всем организме под контролем ПКС, сводятся к регуляции высвобождения полифосфоинозитидов из клеточной мембраны в цитоплазму [8], регуляции концентрации кальмодулина [8–10] и модификации актинового цитоскелета [8, 11]. В этом отношении изучаемые белки, а также MAL («легкий» MARCKS) представляются функционально аналогичными. И наши данные подтверждают этот тезис.

В частности, эпителиальные натриевые каналы в восходящей части петли Генле, с повышенной активностью которых связывают повышенное АД, положительно регулируются дифосфоинозитидами. Показано, что «легкий» MARCKS снижает активность этих каналов [14]. При этом солевая нагрузка снижает экспрессию этого белка, что делает молекулы дифосфоинозитидов более доступными для активации эпителиальных натриевых каналов. Таково одно из возможных объяснений известного явления повышения АД при солевой нагрузке.

Описанные результаты согласуются с нашими данными по NAP-22 и MARCKS. В самом деле, факторы, способствующие повышению АД, такие как солевая нагрузка [15] и пониженное поступление кальция с питьевой водой (табл. 3), понижают экспрессию мРНК NAP-22 и отчасти MARCKS, аналогично MAL в цитируемой публикации. Любопытно, что, по нашим данным (табл. 3), снижение экспрессии MARCKS (ближайшего аналога MAL) при воздействии фактора, способствующего повышению АД, наблюдалось только в мозговом веществе почек, где расположены именно петли Генле.

С другой стороны, из представленных здесь данных можно сделать вывод о большей вовлеченности NAP-22 (по сравнению с MARCKS) в патологические процессы, происходящие в почках взрослых крыс при недостаточном потреблении кальция. Как мы здесь показываем, у взрослых крыс со спонтанной гипертензией и в нормотензивном контроле при дефиците поступления кальция с питьевой водой наблюдалось снижение уровня экспрессии мРНК NAP-22. В значительно меньшей степени это относится к MARCKS (наблюдается только в мозговом веществе крыс линии SHR, табл. 3).

Итак, длительное потребление воды с дефицитом кальция даже у нормотензивных крыс может приводить к повышению АД (табл. 3, [13]) и, как мы здесь видим, к снижению экспрессии изучаемого

МЕЖЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ мРНК NAP-22 И MARCKS

Маркер	Кальций	Структура	Линия	Среднее значение (отн. ед.) с 95 % ДИ	Разность средних с 95 % ДИ	p-значение
NAP-22	+	KB	WKY	$1,16_{1,03}^{1,29}$	$0,11_{-0,05}^{0,27}$	0,16
			SHR	$1,05_{0,94}^{1,16}$		
		MB	WKY	$0,69_{0,52}^{0,86}$	$0,06_{-0,25}^{0,37}$	0,65
			SHR	$0,63_{0,33}^{0,93}$		
	-	KB	WKY	$0,88_{0,64}^{1,12}$	$0,28_{0,04}^{0,52}$	0,065* ¹⁾
			SHR	$0,60_{0,49}^{0,71}$		
MB		WKY	$0,25_{0,17}^{0,33}$	$0,17_{0,08}^{0,26}$	0,0047*	
		SHR	$0,08_{0,03}^{0,14}$			
MARCKS	+	KB	WKY	$0,73_{0,64}^{0,82}$	$-0,14_{-0,37}^{0,09}$	0,6
			SHR	$0,87_{0,64}^{1,10}$		
		MB	WKY	$0,47_{0,22}^{0,72}$	$-0,10_{-0,44}^{0,24}$	0,57
			SHR	$0,57_{0,29}^{0,85}$		
	-	KB	WKY	$0,66_{0,60}^{0,72}$	$0,02_{-0,18}^{0,22}$	0,49
			SHR	$0,64_{0,43}^{0,85}$		
		MB	WKY	$0,32_{0,15}^{0,49}$	$0,20_{0,03}^{0,37}$	0,018*
			SHR	$0,12_{0,03}^{0,21}$		

Примечание: ДИ — доверительный интервал; KB — корковое вещество; MB — мозговое вещество; ¹⁾ — 0,028 по Стьюденту (в сравниваемых выборках распределение значений близко к нормальному: $W_1 = 0,9$; $W_2 = 0,7$). Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) отмечены звездочкой (*).

мых белков. Вполне закономерно предположить, что NAP-22, подобно MAL [14] (и, вероятно, по тому же механизму), участвует в регуляции АД у взрослых крыс. Дополнительное исследование, позволяющее провести корреляционный анализ зависимости АД от экспрессии NAP-22, вероятно, поможет высказать более уверенное утверждение. Справедливости ради следует заметить, что при спонтанной гипертензии (линия SHR) нормальное потребление кальция тоже сопровождается более интенсивной экспрессией NAP-22, но не нормальным АД.

К тому же, как мы показывали ранее [15], еще задолго до стойкого повышения АД, уже на ранних стадиях постнатального онтогенеза (от 5-го до 30-го дня после рождения), уровень экспрессии мРНК NAP-22 зависит и от наследственных факторов (SHR/WKY), и от потребления кальция. При этом, как и у взрослых животных, у крысят линии WKY недостаток поступления кальция с питьевой водой приводил к снижению экспрессии мРНК NAP-22 (не вызывая, однако, повышенного

АД). Любопытно, что у крысят SHR наблюдалось обратное: при дефиците кальция в питьевой воде экспрессия мРНК NAP-22 была более выражена. Таким образом, по меньшей мере, NAP-22 участвует не только в регуляции АД, но и в формировании АД на ранних этапах.

В настоящем исследовании мы отмечаем, что в почках взрослых крыс экспрессия мРНК NAP-22 и MARCKS в мозговом веществе в целом ниже, чем в корковом (табл. 3), что соответствует нашим ранее опубликованным данным [1], полученным на животных, потреблявших петербургскую водопроводную воду с низким содержанием кальция. Тем не менее, как показано в другой нашей работе [15], такие межструктурные различия устанавливаются лишь ко времени перехода детенышей на дефинитивное питание (примерно к 30-му дню постнатального развития). На более ранних этапах развития мозговое вещество экспрессирует NAP-22 в целом даже более интенсивно, чем корковое, причем поразному в зависимости от линии животных и режима потребления кальция.

Заметим, что и у взрослых крыс при восполнении недостатка кальция распределение MARCKS между слоями почек становится почти однородным (табл. 3). Особенно это касается крыс WKY, у которых при этом наблюдается и нормальное АД. Таким образом, по меньшей мере, для MARCKS выраженная неоднородность распределения между слоями почки в норме, по-видимому, не характерна.

Итак, при потреблении питьевой воды с нормальным содержанием кальция экспрессия мРНК изучаемых регуляторных белков в почках крыс линий SHR и WKY незначительно зависит как от наследственности (табл. 5), так и (в меньшей степени) от исследуемой структуры почки. Иными словами, достаточное потребление кальция является фактором, стабилизирующим экспрессию мРНК этих белков кальциевого каскада внутриклеточной сигнализации.

Недостаточное же поступление кальция в организм вызывает существенное снижение экспрессии мРНК NAP-22 и MARCKS, более ярко выраженное при спонтанной гипертензии, особенно в мозговом веществе. Это должно приводить [8] к увеличению цитоплазматической концентрации полифосфоинозитидов (а значит, и диацилглицерина и инозиттрифосфата), свободного кальмодулина и, парадоксальным образом, кальция.

Логичным путем компенсации неизбежно возникающих при этом метаболических нарушений было бы снижение активности ПКК: нефосфорилированные NAP-22 и MARCKS заякорены в клеточной мембране и препятствуют выходу полифосфоинозитидов в цитоплазму. И действительно, экспрессия ПКК снижается при спонтанной гипертензии [16, 17]. Другой логичный путь — повышение экспрессии NAP-22 и MARCKS [14].

Таким образом, более высокий уровень экспрессии мРНК исследуемых белков при потреблении питьевой воды с нормальным содержанием кальция у крыс SHR говорит об их возможном участии в компенсаторных процессах, противодействующих развитию патологических изменений в выделительной системе при спонтанной гипертензии, и повышение их экспрессии можно рассматривать как благоприятный показатель.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при достаточном поступлении в организм экзогенного кальция с питьевой водой экспрессия мРНК белков NAP-22 и MARCKS в почках крыс со спонтанной гипертензией находится на уровне, характерном для нормотензивных крыс. При потреблении же питьевой воды с недостаточным со-

держанием кальция этот показатель существенно снижается у обеих линий крыс, причем в большей степени при спонтанной гипертензии, особенно в мозговом веществе.

Таким образом, генетически детерминированные нарушения обмена кальция в клетках почек крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и их влияние на процессы внутриклеточной сигнализации сильнее проявляются при сниженном поступлении экзогенного кальция. При этом повышение экспрессии белков — мажорных субстратов ПКК при восполнении дефицита потребления экзогенного кальция — можно рассматривать как проявление компенсаторных процессов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в ФГБУН «Институт аналитического приборостроения РАН» в рамках Государственного задания 075–00780–19–02 по теме № 0074–2019–0013 Министерства науки и высшего образования РФ. / The work was carried out in the Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences within the framework of the Governmental Task 075–00780–19–02, the topic № 0074–2019–0013 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Альдекеева А. С., Крайнова Ю. С., Руденко Е. Д., Ключева Н. З. Экспрессия мРНК белков MARCKS и NAP-22 в различных слоях почек крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):435–440. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-435-440 [Aldekeeva AS, Krainova YS, Rudenko ED, Klyueva NZ. MARCKS and NAP-22 proteins mRNA expression in renal cortex and renal medulla of rats with spontaneous hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):435–440. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-435-440. In Russian].
2. McCarron DA, Hatton D, Roullet JB, Roullet C. Dietary calcium, defective cellular Ca²⁺ handling, and arterial pressure control. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72(8):937–944.
3. Cox RH, Fromme S. Expression of calcium channel subunit variants in small mesenteric arteries of WKY and SHR. Am J Hypertens. 2015;28(10):1229–1239. doi:10.1093/ajh/hpv024
4. Hultström M. Development of structural kidney damage in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2012;30(6):1087–1091. doi:10.1097/HJH.0b013e328352b89a
5. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD et al. Animal models of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2019;73(6):e87–e120. doi:10.1161/HYP.000000000000090
6. Griffin KA. Hypertensive kidney injury and the progression of chronic kidney disease. Hypertension. 2017;70(4):687–694. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08314

7. Чурина С. К. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы). Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1988;74(11):1615–1621 [Churina SK. Ecological and physiological aspects of arterial hypertension formation in Leningrad (facts and hypotheses). *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova = Physiol Zh SSSR named after I. M. Sechenov*. 1988;74(11):1615–1622. In Russian].

8. Laux T, Fukami K, Thelen M, Golub T, Frey D, Caroni P. GAP43, MARCKS, and CAP23 modulate PI(4,5) P(2) at plasmalemmal rafts, and regulate cell cortex actin dynamics through a common mechanism. *J Cell Biol*. 2000;149(7):1455–1472. doi:10.1083/jcb.149.7.1455

9. Maekawa S, Sato C, Kitajima K, Funatsu N, Kumanogoh H, Sokawa Y. Cholesterol-dependent localization of NAP-22 on a neuronal membrane microdomain (raft). *J Biol Chem*. 1999;274(30):21369–21374.

10. Hartl M, Schneider RA. Unique family of neuronal signaling proteins implicated in oncogenesis and tumor suppression. *Front Oncol*. 2019;9:289. doi:10.3389/fonc.2019.00289

11. Fong LWR, Yang DC, Chen CH. Myristoylated alanine-rich C kinase substrate. (MARCKS): a multirole signaling protein in cancers. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(4):737–747. doi:10.1007/s10555-017-9709-6

12. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OH. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation*. 1995;91(1):161–170.

13. Чурина С. К., Есчанова Г. Т., Ключева Н. З., Рыжов Д. Б. Гипертензивная активность плазмы крови крыс линии WKY, содержащихся в условиях дефицита кальция в питьевой воде. Бюлл. эксп. биол. мед. 1993;115(2):137–141 [Churina SK, Eschanova GT, Kliueva NZ, Ryzhov DB. Hypertensive activity of blood plasma of WKY rats with a calcium deficiency in drinking water. *Biull Exp Biol Med*. 1993;115(2):137–143. In Russian].

14. Montgomery DS, Yu L, Ghazi ZM, Thai TL, Al-Khalili O, Ma HP et al. ENaC activity is regulated by calpain-2 proteolysis of MARCKS proteins. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(1):C42–C53. doi:10.1152/ajpcell.00244.2016

15. Альдекеева А. С., Корнева Н. А., Руденко Е. Д., Ключева Н. З. Экспрессия мРНК NAP-22 в почках крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и нормотензивных крыс (линия WKY) в раннем постнатальном онтогенезе в условиях нормального поступления экзогенного кальция и его дефицита. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):401–405. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-401-405 [Aldekeeva AS, Korneva NA, Rudenko ED, Klueva NZ. Expression of NAP 22 mRNA in kidney of spontaneously hypertensive rats (SHR line) and normotensive rats (WKY line) in early postnatal ontogenesis under normal exogenous calcium intake and its deficit. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):401–405. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-401-405. In Russian].

16. Escriba PV, Sanchez-Dominguez JM, Alemany R, Perona JS, Ruiz-Gutierrez V. Alteration of lipids, G proteins, and PKC in cell membranes of elderly hypertensives. *Hypertension*. 2003;41(1):176–182. doi:10.1161/01.HYP.0000047647.72162

17. McCarron DA, Hatton D, Roullet JB, Roullet C. Dietary calcium, defective cellular Ca²⁺ handling, and arterial pressure control. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994;72(8):937–944.

Информация об авторах

Альдекеева Анна Сергеевна — инженер 1-й категории лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения РАН», ORCID: 0000–0001–5076–4058;

Плеханов Антон Юрьевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биополимеров ФГБУН «НИЦ “Курчатовский институт” — ПИЯФ», ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», ORCID: 0000–0002–2459–4849;

Ключева Наталия Зиновьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, ORCID: 0000–0001–7638–6104.

Author information

Anna S. Aldekeeva, Engineer of the 1st Category, Laboratory of Methods and Devices of Immune and Genetic Analysis, Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0001–5076–4058;

Anton Y. Plekhanov, PhD in Biology Sciences, Researcher, Laboratory of Biopolymers, Petersburg Nuclear Physics Institute, Kurchatov Centre, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–2459–4849;

Natalya Z. Klyueva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0001–7638–6104.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1-055(98)

Гендерный фактор и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у вахтовых рабочих в Арктике

Н. П. Шуркевич¹, А. С. Ветошкин^{1,2}, Л. И. Гапон¹,
А. А. Симонян¹, С. М. Дьячков¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

² Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург»,
Новый Уренгой, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический
научный центр, Томский националь-
ный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: 8(3452) 20-42-37.
Факс: 8(3452) 20-53-49.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию
03.03.21 и принята к печати 20.05. 21.*

Резюме

Цель исследования — изучить гендерный фактор во взаимосвязи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в условиях вахты в Арктике. **Материалы и методы.** В течение 6 дней сентября 2019 года в заполярном поселке Ямбург (68 с.ш.) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно обследовано 213 человек, из которых, согласно критериям отбора, отобрано 180 человек, из них 99 мужчин и 81 женщина, сопоставимые по возрасту: мужчины — 48 (41,5; 58,5) лет, женщины — 49 (43,6; 58,1) лет ($p = 0,441$); по числу лет работы вахтой: мужчины — 16,5 (9,0; 26,4) лет, женщины — 16,3 (8,5; 26,9) лет ($p = 0,635$); по числу лиц с артериальной гипертензией: мужчины — 49,5%, женщин — 43,9% ($p = 0,344$) и нормотензивных лиц ($p = 0,544$). Офисное систолическое артериальное давление (АД) в группе мужчин составило 149,4 (119,1; 180,2) мм рт. ст., в группе женщин — 149,6 (128,5; 178,5) мм рт. ст. ($p = 0,250$); офисное диастолическое АД 80,4 (63,1; 103,3) и 78,5 (66,4; 95,1) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,579$). Выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) с определением наличия/отсутствия атеросклеротической бляшки (АСБ), расчетом показателей локальной эластичности СА и бедренных артерий; исследованы сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, скорость пульсовой волны. Проведены суточное мониторирование АД по стандартной методике; эхокардиография с оценкой вероятности наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по шкале H2FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) в баллах. Проведено биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина, С-пептида, инсулина, уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (п-МНУП). Изучены факторы риска (ФР): курение, избыточная масса тела, физическая активность, уровень воспринимаемого стресса. **Результаты.** Из традиционных ФР у мужчин значимо чаще, чем у женщин, выявлены: избыточная масса тела ($p = 0,039$), курение ($p = 0,013$); средний уровень самооценки психосоциального стресса ($p < 0,0001$). По результатам мультивариантного анализа определено, что для мужчин характерны более высокие значения следующих показателей по отношению к показателям у женщин: модуля упругости Петерсона Ер

(внутренних сонных артерий) справа (отношение шансов (ОШ) = 1,003; 95 % доверительный интервал (ДИ) [1,001; 1,005], $p = 0,009$); гомоцистеина (ОШ = 1,191; 95 % ДИ [1,067; 1,341], $p = 0,003$); суточного диастолического АД (ОШ = 1,136; 95 % ДИ [1,044; 1,244], $p = 0,004$); индексов массы миокарда желудочков (ОШ = 1,038; 95 % ДИ [1,014; 1,066], $p = 0,003$) и более низкие: холестерина липопротеинов высокой плотности (ОШ = 0,115; 95 % ДИ [0,029; 0,392], $p = 0,001$); СРБ (ОШ = 0,894; 95 % ДИ [0,815; 0,958], $p = 0,005$); п-МНУП (ОШ = 0,989; 95 % ДИ [0,982; 0,995], $p = 0,001$). По риску развития СНсФВ, оцененной по шкале H2EPHF, мужчины и женщины значимо не различались ($p = 0,303$), что не исключает гендерные особенности в формировании структурно-функциональных изменений левого желудочка. **Заключение.** Наиболее значимыми факторами высокого риска развития ССЗ у мужчин являются повышенный уровень гомоцистеина, как предиктор сосудистого повреждения, увеличение толщины и жесткости сосудистой стенки с последующим атеросклеротическим ремоделированием и большей частотой выявления АСБ в СА, у женщин — повышение маркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации, определяющих высокий риск формирования структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка. Выделение гендерно специфических рисков может быть направлено на персонализированную профилактику и раннюю диагностику ССЗ у лиц в условиях арктической вахты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, арктическая вахта, гендерные различия, факторы риска

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симомян А. А., Дьячков С. М. Гендерный фактор и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у вахтовых рабочих в Арктике. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):446–456. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-446-456

Gender and cardiovascular risk in rotational shift workers in the Arctic

N. P. Shurkevich¹, A. S. Vetoshkin^{1,2}, L. I. Gapon¹,
A. A. Simonyan¹, S. M. Dyachkov¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National
Research Medical Center, Russian Academy
of Sciences, Tyumen, Russia

² Health Service LLC “Gazprom Dobycha Yamburg”,
Noviy Urengoy, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite street, Tyumen,
625026 Russia.
Phone: 8(3452)20–42–37.
Fax: 8(3452)20–53–49.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 3 March 2021;
accepted 20 May 2021.

Abstract

Objective. To study gender differences in potential risk factors (RF) for cardiovascular diseases in rotational shift workers in the Arctic. **Design and methods.** Out of 213 examined patients, 183 individuals were enrolled in groups within 6 days of September 2019, in the polar settlement of Yamburg (68 N), on the basis of Health Service LLC “Gazprom Dobycha Yamburg” medical unit. They were comparable by age: 99 were males (M) aged 48 years (41,5; 58,5) and 81 were females (F) aged 49 years (43,6; 58,1) ($p = 0,441$); by number of years of rotational shift work: 16,5 (9,0; 26,4) years in M and 16,3 (8,5; 26,9) years in F ($p = 0,635$); by number of individuals with hypertension: 49,5% were M, 43,9% were F ($p = 0,344$) and normotensive individuals ($p = 0,544$). Office blood pressure was 149,4 (119,1; 180,2) mmHg in M group, 149,6 (128,5; 178,5) mmHg in F group ($p = 0,250$). All patients underwent ultrasound examination of carotid arteries (CA) for the detection of atherosclerotic

plaque (ASP), and assessment of local stiffness parameters of CA and femoral arteries (FA); cardio-ankle vascular index, and pulse wave velocity. In addition, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography with calculation of HFpEF probability using H2FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure); blood tests (lipid spectrum, levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine, C-peptide, insulin, brain natriuretic propeptide (NT-pro-BNP)) were performed. The following RF were assessed: smoking, physical activity, and perceived stress level. **Results.** Overweight ($p = 0,039$), smoking ($p = 0,014$) were more common in M than in F. Low self-esteem level of psychosocial stress was more frequently registered in F: 93 % vs 54 % ($p < 0,0001$), while mean level was more often found in M: 46 % vs 7 % ($p < 0,0001$). In M group, there was a significant increase in homocysteine ($p < 0,001$), which was associated with higher stiffness index β in CA ($p = 0,004$) and FA ($p = 0,004$), Peterson's elastic modulus E_p CA ($p = 0,009$), higher detection rate of ASP in CA ($p = 0,021$). F group showed significant increase in hs-CRP ($p = 0,03$), and NT-pro-BNP, ($p < 0,001$). Odds ratio of gender-related indicators showed association of male sex with arterial stiffness, formation of ASP in CA, while female sex was associated with markers of systemic inflammation and neurohumoral activation. There were no significant differences between M and F regarding HFpEF probability, assessed by H2FPEF score ($p = 0,303$). **Conclusions.** Our data will allow for identifying the most significant factors with high gender-specific cardiovascular risk in rotating shift-workers in the Arctic which can play role in cardiovascular prevention and early diagnosis with the focus on economic efficiency.

Key words: hypertension, rotational shift work in the Arctic, gender differences, risk factors

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Simonyan AA, Dyachkov SM. Gender and cardiovascular risk in rotational shift workers in the Arctic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):446–456. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-446-456

Введение

Установлено, что градиент распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается с юга на север, что объясняется влиянием экологически обусловленного пищевого поведения населения, низкой температурой окружающей среды и ее влиянием на уровень артериального давления (АД), воздействием на организм человека в условиях Севера хронического стресса [1]. Эти факторы создают дополнительный фон к основным факторам риска (ФР) развития ССЗ. Уже несколько десятилетий ССЗ считаются мужскими заболеваниями, однако исследования последних лет показывают, что они чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [2]. Наиболее значимыми ФР ССЗ, не зависящими от пола, являются артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного и липидного обмена, избыточная масса тела, низкая физическая активность, малоподвижный образ жизни и эмоциональный стресс. Известны также ССЗ, ассоциированные с полом, однако частота и значимость каждого ФР и их влияние на развитие и исходы ССЗ у женщин и мужчин различны [3].

В последнее время появились данные, которые признают новые, потенциально независимые ФР исключительно для женщин. В частности, часто встречающиеся эндокринные нарушения и ранняя менопауза связаны с ускоренным развитием ССЗ, в том числе формированием хронической сердечной недостаточности [4]. В связи с высокой распространенностью ССЗ в условиях высоких широт у лиц,

практикующих вахтовый метод работы, нами изучены факторы, потенциально влияющие на профиль ССЗ у мужчин и женщин.

Цель исследования — изучить гендерный фактор во взаимосвязи с риском развития ССЗ в условиях вахты в Арктике.

Материалы и методы

В течение 6 дней сентября 2019 года в заполярном поселке Ямбург (68 с. ш.) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно обследовано 213 человек, из которых, согласно критериям отбора, отобрано 180 человек, из них из них 99 мужчин и 81 женщина, сопоставимых по возрасту: мужчины — 48 (41,5; 58,5) лет, женщины — 49 (43,6; 58,1) лет ($p = 0,441$); по числу лет работы вахтой: мужчины — 16,5 (9,0; 26,4) лет, женщины — 16,3 (8,5; 26,9) лет ($p = 0,635$); по числу лиц с АГ: мужчины — 49,5 %, женщины — 43,9 % ($p = 0,344$) и нормотензивных лиц ($p = 0,544$); индексу массы тела ($p = 0,583$). Офисное систолическое АД (САД) в группе мужчин составило 149,4 (119,1; 180,2) мм рт. ст., в группе женщин — 149,6 (128,5; 178,5;) мм рт. ст. ($p = 0,250$), офисное диастолическое АД (ДАД) 80,4 (63,1; 103,3) мм рт. ст. и 78,5 (66,4; 95,1) мм рт. ст. соответственно, ($p = 0,579$) (табл. 1). Среди обследованных лиц с АГ регулярную антигипертензивную терапию получали только 27 % мужчин и 33 % женщин ($p = 0,426$). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПО УРОВНЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
ВОЗРАСТУ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ СТАЖА РАБОТЫ ВАХТОЙ**

Пол	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p-значение
Возраст, годы	48,8 (41,5; 58,5)	49,7 (43,6; 58,1)	0,5167
Стаж вахты, годы	16,5 (9,0; 26,4)	16,3 (8,5; 26,9)	0,6350
САД, мм рт. ст.	149,4 (119,1; 189,5)	149,6 (128,5; 178,5)	0,2501
ДАД, мм рт. ст.	80,4 (63,1; 103,3)	78,5 (66,4; 95,1)	0,5799
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,1; 33,4)	30,0 (17,1; 33,7)	0,3831

Примечание: Данные имеют нормальное распределение. М — мужчины; Ж — женщины; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; p — критерий значимых различий между группами (критерий Манна–Уитни). Данные представлены в виде М (доверительный интервал — 95%; + 95%).

Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379–2005]. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет; время работы 8–10 часов только в дневные часы, режим вахты 1:1 (1 месяц работы — 1 месяц отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (города Тюмень или Уфа). Факторы исключения: ожирение более I степени; хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, включая наличие транзиторных ишемических атак; сахарный диабет всех типов.

Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК [5], действующими на момент проведения исследования. Выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) с определением наличия (отсутствия) атеросклеротической бляшки (АСБ) [6], утолщения комплекса интима-медиа [7]. С помощью ультразвукового исследования оценены показатели артериальной жесткости крупных артерий согласно рекомендованному подходу [8]. Проведено дуплексное сканирование в М-режиме общих сонных артерий (ОСА), внутренних сонных артерий (ВСА) и бедренных артерий (БА). Определяли модуль упругости Петерсона (Ер) — изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда на 100% при фиксированной длине сосуда: $E_p = (DP \times Dd) / AD$; индекс жесткости β (Sip — stiffness index) — величина, обратная растяжимости, определяющая способность стенки сосуда к сопротивлению деформации: $Sip = \ln [(P_s \times Dd) / (P_d \times AD)]$, где P_s — САД, P_d — ДАД [8]. Проведена эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens с использованием общепринятых методик согласно рекомендациям Европейского общества эхокардио-

графии [9]. Критерии диагноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) оценивали по рекомендациям ОССН/РКО/РНМОТ (2017) [10]. Для оценки структурных и функциональных изменений сердца и подсчета вероятности СНсФВ использовали шкалу H2FPEF с подсчетом в баллах: Heavy (индекс массы тела > 0,30 кг/м² — 2 балла); Hypertensive (наличие АГ — 1 балл, применение ≥ 2 антигипертензивных препарата — 2 балла); Atrial Fibrillation (наличие фибрилляции предсердий — 3 балла); Pulmonary Hypertension (величина систолического давления в легочной артерии > 35 мм рт. ст. — 1 балл); Elder (возраст > 60 лет — 1 балл); Filling Pressure (величина E/e' (отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана > 9–1 балл) [11]. При оценке вероятности СНсФВ по шкале H2FPEF использовали классификацию: оценка H2FPEF (0–1) — низкая вероятность (< 20%), маловероятная СНсФВ; оценка H2FPEF (2–5) — промежуточная вероятность СНсФВ; оценка H2FPEF (6–9) — высокая вероятность СНсФВ (> 90%). Прогностическая ценность оценки СНсФВ по шкале H2FPEF была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [12].

Проведено суточное мониторирование АД с помощью регистраторов фирмы VPLab («Петр Телегин», Россия) по стандартной методике. Исследованы эластические свойства (ригидность) сосудистой стенки с определением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) [13] с оценкой скорости пульсовой волны (СПВ) на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с автоматическим определением показателей. Расчет данных показателей осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4 конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов с пороговыми значениями СЛСИ < 9, СПВ < 10 м/с [5]. Проведено биохими-

ческое исследование крови с определением липидного спектра на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов Roche Diagnostics Gmb (Германия). Исследование базового уровня липидов проводилось после 12-часового голодания. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), аполипопротеина А (АpoA1), аполипопротеина В100 (АpoB100) энзиматическим колориметрическим методом; определен расчетный индекс атерогенности по формуле: $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию вч-СРБ — иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов С-reactive protein hs (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Определение гомоцистеина проводилось на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США) методом непрямого конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью аналитического набора Homocystein (Siemens, США). Определяли уровень С-пептида, инсулина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (п-МНУП) методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич») на анализаторе IMMULINE 1000, IMMULITE 2000. Для оценки индекса массы тела использован индекс Кетле ($\text{ИК} = m(\text{кг}) / H^2(\text{м})$, где m — масса тела в кг, H — рост в м). Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считался уровень 18,5–24,9 кг/м²; избыточным 25,0–29,9 кг/м²; ожирением > 30 кг/м².

Изучали ФР: курение, избыточную массу тела; оценивали уровень воспринимаемого стресса по шкале [14]. Самооценка уровня стресса проводилась по тесту [15] для мужчин и женщин с пороговыми значениями: высокий уровень (1–2; 1–1,82), средний (2,01–3; 1,83–2,82), низкий (3,01–4; 2,83–4) соответственно. Оценка профессионального стресса проводилась по опроснику [16], минимальное значение по тесту — 15, максимальное — 75. Физическая активность определялась по короткому международному опроснику для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (согласно www.ipaq.ki.se), критерии гиподинамии (40–65 лет) < 14 баллов.

Статистический анализ проводился с помощью языка программирования для статистической об-

работки данных R (v. 4.0.2) в пакете прикладных программ R Studio (v. 1.3.959). Для оценки нормальности распределения для количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Все количественные переменные имели ненормальное распределение, поэтому для сравнения количественных показателей в несвязанных группах использовался критерий Манна–Уитни с указанием медианного значения и интерквартильного интервала (Median [Q1, Q3]). Значимость различий между категориальными переменными оценивалась методом Хи-квадрат. Различия считались значимыми при p -значении $\leq 0,05$. Различия на уровне $0,05 < p$ -значение $< 0,1$ считались незначимыми, однако были отмечены как имеющие тенденцию к различиям, которая может подтвердиться при условии анализа большей выборки. Мультивариантный анализ был произведен с помощью логистической регрессии (стандартная функция glm с параметром family = binomial). Методом пошагового исключения были отобраны факторы на уровне p -значения $\leq 0,05$. Оценка отношения шансов (ОШ) для факторов логистической регрессии была произведена с помощью функции `or_glm` пакета `oddsratio` v. 2.0.1 с параметром `incr = 1`. Графики ОШ были выполнены с помощью пакета `sjPlot` v.2.8.4. ROC анализ был выполнен с помощью функций пакета `ROCI` v.2.1.1.

Результаты

Изучение различий частот традиционных ФР показало, что у мужчин значимо чаще, чем у женщин, имела место избыточная масса тела ($p = 0,039$). Курение было больше распространено среди мужчин: 52 (52,5%) и 32 (39,5%) у женщин ($p = 0,014$) (табл. 2). У большинства обследованных, независимо от пола, преобладала низкая физическая активность, достигая 75% ($p = 0,724$). По шкале профессионального стресса средний уровень незначимо чаще определялся среди мужчин: 62 (63%) и 44 (54%) у женщин (здесь и далее использован критерий Хи-квадрат Пирсона, $p = 0,259$). Внутри групп средний уровень профессионального стресса определялся незначимо выше, чем низкий уровень, независимо от половой принадлежности: у мужчин 62% против 37% ($p = 0,156$) и у женщин 54% против 37% ($p = 0,525$). Низкий уровень самооценки психосоциального стресса значимо чаще отмечен у женщин: 93% против 54% ($p < 0,0001$), в то время как средний уровень чаще выявлялся у мужчин: 46% против 7% ($p < 0,0001$). По уровню воспринимаемого стресса группы относительно одинаково характеризовались низким уровнем: мужчины — 94 человека против женщин — 72 человека ($p = 0,130$). При этом внутри групп данный уровень воспринимаемого стресса

Таблица 2

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРАХ РИСКА

ФР	М (n = 99)		Ж (n = 81)		p-значение
	Абс.	% (ДИ — 95 %; + 95 %)	Абс.	% (ДИ — 95 %; + 95 %)	
Курение	52	52 (ДИ 43; 62)	32	40 (ДИ 29; 50)	0,0136
НФА	71	72 (ДИ 63; 80)	60	74 (ДИ 65; 83)	0,8885
ИМТ	52	52 (ДИ 43; 62)	30	37 (ДИ 27; 47)	0,0394

Примечание: ФР — фактор риска; М — мужчины; Ж — женщины; ДИ — доверительный интервал; НФА — низкая физическая активность; ИМТ — избыточная масса тела. Данные приведены в абсолютных (Абс.) и в относительных значениях частот; $p < 0,05$ — критерий значимых различий.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОЛЩИНЫ И ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП, Me (LQ; UQ)

Показатель	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p-значение
Толщина КИМ ОСА (L), мм	0,71 (0,62; 0,81)	0,60 (0,52; 0,66)	< 0,01
Толщина КИМ ВСА (L), мм	0,68 (0,6; 0,78)	0,59 (0,52; 0,65)	< 0,01
Индекс жесткости β ОСА (L)	2,09 (1,52; 2,91)	1,79 (1,30; 2,44)	0,0357
Индекс жесткости β БА (L)	3,93 (2,57; 5,54)	2,97 (1,92; 4,19)	0,0042
МУ Петерсона ВСА (L), н/м ²	359,3 (268,6; 540,8)	299,1 (210; 374,3)	0,0093
МУ Петерсона ВСА(D), н/м ²	345,6 (248,7; 510,4)	264,3 (199,3; 424,0)	0,0075
СЛСИ	7,7 (7,1; 8,4)	7,6 (6,8; 8,3)	0,4697
СПВ, м/с	13,3 (12,2; 14,1)	12,9 (11,7; 14,4)	0,2931

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины; КИМ — комплекс интима-медиа общих сонных артерий; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; БА — бедренная артерия; МУ — модуль упругости; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВ — скорость пульсовой волны; L — слева; d — справа; p — критерий значимых различий.

значимо превалировал над средним ($p < 0,0001$). Таким образом, менее стрессоустойчивыми оказались мужчины. Менопауза наблюдалась у 45 женщин (55,5%), заместительную гормональную терапию получали 29,6%.

Как следует из таблицы 3, мужчины значимо различались по утолщению комплекса интима-медиа ОСА слева ($p < 0,01$) и ВСА слева ($p < 0,01$), кроме этого, у мужчин чаще выявлялись АСБ в ОСА ($p = 0,02$). Изучение состояния сосудистой ригидности СА и БА выявило различия по индексам жесткости β ОСА слева ($p = 0,036$) и индексам жесткости β БА слева ($p = 0,004$), которые были значимо выше у мужчин. Значения модуля упругости Петерсона Ер ОСА (слева и справа) у мужчин также значимо превышали показатели у женщин ($p = 0,009$ и $p = 0,008$ соответственно), что характеризует снижение эластичности сосудистой стенки. В то же время мы не выявили значимых различий по показателям СПВ, СЛСИ между группами.

Значимые гендерные различия определялись в липидном спектре: в группе мужчин уровни ХС ЛПОНП ($p = 0,017$), ТГ ($p = 0,008$), индекс ате-

рогенности ($p = 0,024$) были значимо выше. В группе мужчин определялись увеличение маркера эндотелиальной дисфункции гомоцистеина ($p < 0,001$) и повышение уровня С-пептида ($p = 0,014$), различий в показателях инсулина ($p = 0,255$) и глюкозы ($p = 0,178$) не получено. Вместе с тем у женщин были значимо выше уровни ХС ЛПВП ($p < 0,001$), белка ApoA1, входящего в состав ЛПВП ($p < 0,001$), и ApoB100, определяющего состав ХС ЛПНП ($p = 0,02$); ОХС ($p = 0,005$), значимо реже выявлялись АСБ в СА. Соотношение ApoB100/ApoA1 и уровни ХС ЛПНП в группах не различались ($p = 0,275$ и $p = 0,069$ соответственно). В группе женщин выявлены более высокие уровни вч-СРБ ($p = 0,03$) и п-МНУП, ($p < 0,001$). Уровень ФСГ у женщин был выше нормальных значений: 29 (8,16; 69,2) мМЕ/л, что может указывать на дисгормональные нарушения (табл. 4).

При равных значениях офисного АД у обследованных ($p = 0,250$) среднесуточные значения САД24 в группе мужчин составили $129,54 \pm 10,92$ мм рт. ст., в группе женщин — $125,90 \pm 11,58$ мм рт. ст., среднесуточные значения ДАД24 в группе мужчин — $84,18 \pm 8,5$ мм рт. ст., в группе женщин — $80,62 \pm$

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП, Me [LQ; UQ]**

Показатель	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p-значение
ТГ, ммоль/л	1,37 (1,15; 1,58)	1,21 (1,09; 1,43)	0,008
ХС, ммоль/л	4,98 (4,23; 5,73)	5,24 (4,78; 6,23)	0,005
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,08; 1,45)	1,54 (1,25; 1,77)	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,11 (2,46; 3,56)	3,18 (2,77; 3,82)	0,069
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62 (0,53; 0,73)	0,56 (0,5; 0,68)	0,017
ИА	3,08 (1,98; 4,52)	2,69 (1,81; 3,88)	0,024
АpoB 100, мг/дл	98,3 (81,1; 119,1)	108,6 (91,33; 129,68)	0,021
АpoA1, мг/дл	143,4 (129,5; 156,6)	157,25 (139,3; 180,8)	< 0,001
Отношение АpoB/АpoA1	0,72 (0,53; 0,97)	0,68 (0,51; 0,92)	0,275
п-МНУП, фмоль/л	62,1 (34,7; 103,1)	97,1 (70,13; 154,5)	< 0,001
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,2 (12,2; 17,5)	12,1 (10,3; 14,6)	< 0,001
вч-СРБ, мл/л	2,67 (0,92; 5,86)	4,24 (2,04; 7,18)	0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	8,33 (4,19; 15,9)	7,11 (3,12; 13,9)	0,255
С-пептид, нг/м	3,29 (2,15; 4,8)	2,9 (1,65; 3,99)	0,014
Глюкоза, ммоль/л	5,59 (5,07; 6,04)	5,45 (5,03; 5,78)	0,178
ФСГ, мМЕ/л	—	29 (8,16; 69,2)	—

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ИА — индекс атерогенности; АpoB 100 — аполипопротеин В100; АpoA1 — аполипопротеин А; п-МНУП — предшественник мозгового натрийуретического пептида; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; p < 0,05 — критерий значимых различий.

ДАННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП, Me [LQ; UQ]

Показатель	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p-значение
ОЛП, мл	36,6 (30,40; 46,75)	33 (26,28; 41,05)	0,0163
ИОЛП, см/м ²	18,75 (15,05; 22,78)	18,15 (15,31; 22,93)	0,8482
ММЛЖ, г	143,15 (124,35; 185,03)	116,32 (97,50; 127,31)	0,0023
ИММЛЖ, г/м ²	87,76 (77,24; 104,22)	77,57 (70,14; 85,46)	0,0031
ФВ ЛЖ, %	66,2 (57,0; 73,4)	67,4 (60,5; 73,3)	0,2666
СДЛА, мм рт. ст.	22,8 (15,4; 30,2)	21,2 (14,3; 28,1)	0,1677
Е/е', ед	9,77 (7,12; 12,42)	8,94 (6,44; 11,44)	0,4520

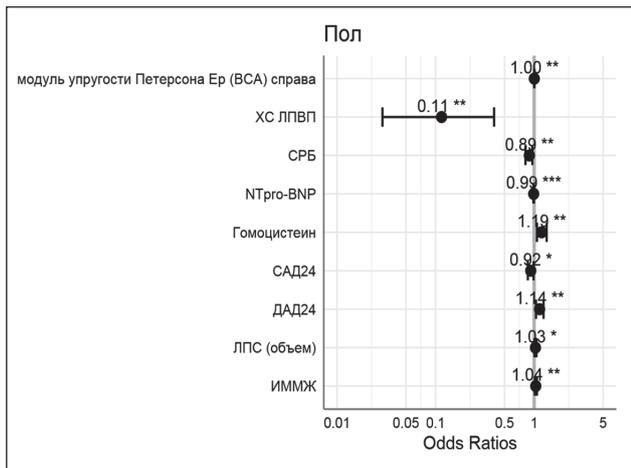
Примечание: М — мужчины; Ж — женщины; ОЛП — объем левого предсердия; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; Е/е' — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; p < 0,05 — критерий значимых различий.

8,3 мм рт. ст. и были значимо выше у мужчин (p = 0,032; p = 0,002 соответственно). Данные ЭхоКГ показали более выраженные изменения структуры миокарда левого желудочка у мужчин: значимое увеличение объема левого предсердия (p = 0,016) и показателей массы миокарда левого желудочка (p = 0,001), индекса массы миокарда левого желудочка (p = 0,003), что связано как с мужским полом, так и с повышенными уровнями среднесуточных САД и ДАД в группе М. По индексу объема левого предсердия группы не различались (p = 0,848). Параме-

тры систолического давления в легочной артерии, скорость трансмитрального диастолического потока, фракция выброса левого желудочка в группах также не различались (p = 0,168; p = 0,452; p = 0,267 соответственно) (табл. 5).

Признаки СНсФВ, согласно рекомендациям [10], у обследованных отсутствовали, так как для постановки диагноза, кроме структурных или функциональных изменений миокарда левого желудочка, необходимо наличие одышки. Вместе с тем вероятность наличия СНсФВ по шкале H2FPEF в баллах

Рисунок. График отношения шансов факторов (у мужчин), вошедших в модель логистической регрессии



Примечание: ВСА — внутренние сонные артерии; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; NTpro-BNP (п-МНУП) — предшественник мозгового натрийуретического пептида; САД24 — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ЛПС (объем) — объем левого предсердия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$, *** — $p \leq 0,001$ — уровни значимости 95-процентных доверительных интервалов отношения шансов.

в группах соответствовала промежуточному варианту (в среднем на уровне 7–4 баллов) и значимо не различалась ($p = 0,303$). По выявлению низкой СНсФВ (0–0,3 балла) и промежуточной вероятности СНсФВ (0,4–0,5 баллов) группы не различались; высокая вероятность СНсФВ (0,6–0,7 баллов) определялась как в группе мужчин (32,7%), так и в группе женщин (34,6%) ($p = 0,903$); высокая вероятность СНсФВ (0,8 баллов) определялась также в обеих

группах (14,9% и 11,1% соответственно, $p = 0,407$) (табл. 6). Таким образом, у 47,6% мужчин и 45,7% женщин определялась высокая вероятность наличия СНсФВ по шкале H2FPEF.

По результатам мультивариантного анализа, проведенного с помощью логистической регрессии, выявлено, что для мужчин характерны более высокие значения следующих показателей по отношению к показателям у женщин: модуля упругости Петерсона Ер (ВСА) справа (ОШ = 1,003; 95% ДИ [1,001; 1,005], $p = 0,009$); гомоцистеина (ОШ = 1,191; 95% ДИ [1,067; 1,341], $p = 0,003$); ДАД24 (ОШ = 1,136; 95% ДИ [1,044; 1,244], $p = 0,004$); индексов массы миокарда желудочков (ОШ = 1,038; 95% ДИ [1,014; 1,066], $p = 0,003$) и более низкие: ХС ЛПВП (ОШ = 0,115; 95% ДИ [0,029; 0,392], $p = 0,001$); СРБ (ОШ = 0,894; 95% ДИ [0,815; 0,958], $p = 0,005$); п-МНУП (ОШ = 0,989; 95% ДИ [0,982; 0,995], $p = 0,001$) (рис.). Наличие у мужчин значимо больших, чем у женщин, показателей гомоцистеина, толщины стенок, индексов жесткости и упругости ОСА, ВСА, большей частоты выявления АСБ в СА свидетельствует об ассоциации мужского пола с предикторами сосудистого повреждения, жесткостью сосудов и атеросклеротическим ремоделированием, а женского пола — с маркерами системного воспаления и нейрогуморальной активации.

Обсуждение

Традиционные ФР оказывают различное влияние на определение профиля ССЗ у представителей обоих полов. Показано, что распространенность ФР среди мужчин и женщин существенно различается [17]. По данным нашего исследования, у мужчин определялось больше ФР: курение, чаще выявлялась

Таблица 6

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В БАЛЛАХ ПО ШКАЛЕ H2EPEF

Показатель	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p-значение
H2EPEF, средний балл	3 (3;4)	3 (3; 4)	0,3034
0–0,2	7 (7%)	9 (11%)	0,6861
0,3	9 (9%)	8 (10%)	0,8705
0,4–0,5	35 (35%)	27 (33%)	0,8428
0,6–0,7	33 (33%)	28 (35%)	0,9027
0,8	15 (15%)	9 (11%)	0,4870
0,9	2 (2%)	0	0,2029

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины. Шкала H2EPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Preassure) — распределение вероятности наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в баллах от 0–9. Оценка H2FPEF: 0–1 балла — низкая вероятность (< 20%) или маловероятная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; оценка H2FPEF: 2–5 балла — промежуточная вероятность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; оценка H2FPEF: 6–9 балла — высокая вероятность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; (> 90%); $p < 0,05$ — критерий значимых различий.

дислипидемия за счет высокого уровня ХС ЛПОНП и ТГ. Исследования показывают, что ХС ЛПНП может быть не основным фактором развития ССЗ, вместо этого предполагают участие ХС ЛПОНП в развитии ССЗ и инфаркта миокарда [18].

Повышенная концентрация гомоцистеина в сыворотке крови считается ФР ССЗ, специфически связана с эндотелиальным повреждением и различными заболеваниями сосудистой системы [19]. В нашем исследовании у мужчин выявлен более высокий уровень гомоцистеина, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции со значимой ролью в патофизиологии атеросклероза. Так, в группе мужчин АСБ в СА выявлялись в 2 раза чаще, чем у женщин, что подтверждает мнение о том, что атеросклероз имеет врожденные гендерные различия и совпадает с нашими ранее проведенными исследованиями [20] и данными других авторов. В работе А. Н. Сумина и соавторов (2014) показано, что клинически значимый стеноз коронарного русла, аорто-подвздошного сегмента или артерий нижних конечностей чаще встречался у мужчин [21]. Аналогичные данные получены в исследовании G. A. Rodriguez-Granillo и соавторов (2018), которые выявили значительные половые различия в нагрузке коронарных бляшек у мужчин, в то время как нагрузка некоронарных бляшек была одинаковой между полами независимо от оцениваемого сосудистого русла [22].

В работе P. Mathur и соавторов (2015) показано, что у женщин АГ, сахарный диабет и их сочетание имеют большее значение в определении сердечно-сосудистого риска [17]. По данным нашего исследования, значимых гендерных различий в уровнях глюкозы и инсулина не получено, однако значения С-пептида в группе мужчин были значимо выше, что сопровождалось процессами атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки (повышение индекса жесткости, модуля упругости) с формированием АСБ в СА у мужчин и совпадает с данными других авторов, определившими ассоциацию ремоделирования сосудов с изменением углеводного обмена и воспалением [23, 24].

Менопауза является важным фактором сердечно-сосудистого риска за счет негативного влияния недостаточности половых гормонов на сердечно-сосудистую функцию [25]. Менопауза наблюдалась у половины женщин, одна треть из обследованных получала заместительную гормональную терапию. Уровень ФСГ в группе женщин определялся выше нормативных значений, что может указывать на дисгормональные нарушения, и должен учитываться как фактор ССР.

Показано, что у лиц с АГ жесткость аорты, измеряемая по СПВ, является независимым предиктором

сердечно-сосудистого риска [26]. Как показало наше исследование, значимых различий в показателях сосудистой жесткости (СПВ, СЛСИ) у обследованных не выявлено. Вместе с тем индексы жесткости ОСА, БА, модуль упругости Петерсона ВСА были значимо выше у мужчин, что характеризует снижение эластичности сосудов, может быть гендерно специфичным и повышает сердечно-сосудистый риск в группе мужчин.

Известно, что число случаев сердечной недостаточности продолжает расти во всем мире и 50% пациентов, живущих с сердечной недостаточностью, составляют женщины [27]. Причем у женщин примерно в два раза чаще, чем у мужчин, развивается СНсФВ, но причины этого несоответствия неизвестны. Важно понять роль гендерного фактора в распознавании, диагностике и лечении СНсФВ. Изучение механизмов, лежащих в основе этих половых различий в формировании СНсФВ, может обогатить понимание причин, лежащих в основе патофизиологии и фенотипов СНсФВ с конечной целью определения терапевтических подходов [28].

По данным нашего исследования, у женщин при равных значениях с мужчинами офисного АД, меньших показателях среднесуточных САД и ДАД, менее выраженных изменениях структуры левого желудочка (масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка) выявлено значимое повышение п-МНУП и сопоставимая вероятность наличия СНсФВ с мужчинами. По-видимому, признаки СНсФВ у мужчин и женщин формируются за счет различных процессов: у первых за счет структурных изменений (гипертрофии миокарда левого желудочка), у вторых за счет функциональных нарушений на фоне повышения нейрогуморальной активации (п-МНУП) и воспаления (вч-СРБ).

Данные исследований демонстрируют половые различия в сердечно-сосудистой функции и структурно-функциональных изменениях, наблюдаемых при СНсФВ, меняющихся с возрастом. Жесткость желудочков и артерий увеличивается с возрастом у обоих полов, но у женщин она увеличивается более выражено. Эти данные свидетельствуют о том, что гендерно специфичные дезадаптации к гипертензивному старению у женщин могут лежать в основе большего риска развития СНсФВ [29].

Заключение

Наиболее значимыми факторами высокого риска развития ССЗ у мужчин являются повышенный уровень гомоцистеина как предиктора сосудистого повреждения, увеличение толщины и жесткости сосудистой стенки с последующим атеросклеротическим ремоделированием и большей частотой выяв-

ления АСБ в СА; у женщин — повышение маркеров системного воспаления и нейрогуморальной активности, определяющих высокий риск формирования структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка. Выделение гендерно специфичных рисков может быть направлено на персонализированную профилактику и раннюю диагностику ССЗ у лиц в условиях арктической вахты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Тихонов Д. Г., Николаев В. П., Седалищев В. И. Некоторые проблемы патогенеза и клинических проявлений атеросклероза (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни) на Крайнем Севере. Тер. архив. 2011;83(1):63–69. [Tihonov DG, Nikolaev VP, Sedalishchev VI. Some problems of pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertension) in the Far North. Ter Arch. 2011;83(1):63–69. In Russian].
2. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):211–218. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027
3. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:433–454. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_27
4. Merz NB, Ramineni T, Leong D. Sex-specific risk factors for cardiovascular disease in women-making cardiovascular disease real. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):500–505. doi:10.1097/HCO.0000000000000543
5. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova Yu V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
6. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *Can Med Assoc J*. 2002;166(9):1169–1179.
7. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г., Драпкина О. М., Гаврилов И. Е., Егарян Р. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23:7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilov IE, Egaryan RA et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23:7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].
8. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
9. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;28(1):1–39. e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
10. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58:8–164. doi:10.18087/cardio.2475 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58:8–164. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].
11. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug B. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
12. Dzhoieva O, Belyavskiy E. Diagnosis and management of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): current perspectives and recommendations. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:769–785. doi:10.2147/TCRM.S207117
13. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2011;34(6):684–685.
14. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385–396.
15. Абабков В. А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О. В. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. 2016. № 2. [Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Venger OV. Validation of the Russian version of the questionnaire “Scale of stress perception-10”. *Vestnik SPbGU. Seriya 16: Psikhologiya. Pedagogika = Bulletin of SPbGU. Series 15: Psychology. Pedagogics*. 2016. № 2. In Russian].
16. Гринберг Дж. Управление стрессом. СПб.: Питер, 2002. 496 с. ISBN 0000–0000. [Grinberg G. Stress management. SPb: Piter, 2002. 496 p. ISBN 0000–0000. In Russian].
17. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):319–327. doi:10.1007/s10557-015-6596-3
18. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Smith GD, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2725–2735.
19. Balint B, Jechumba VK, Guéant JL, Gueant RR. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020; pii: S0300–9084(20)30040–7. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012
20. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Симонян А. А. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертония и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):159–166. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166 [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Simonyan AA. Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men in the Northern watch. *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):159–166. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166. In Russian].
21. Сумин А. Н., Корок Е. В., Гайфулин Р. А. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза. Клиническая медицина. 2014;92:34–40. doi:10.1097/01.hjh.0000234104.15992.df [Sumin AN, Korok EV, Gaifulin RA. Gender-specific features of the prevalence and clinical manifestations of multifocal atherosclerosis. *Klinicheskaya Medicina = Klin Med*. 2014;92(1):34–40. doi:10.1097/01.hjh.0000234104.15992.df. In Russian].
22. Rodriguez-Granillo GA, Campisi R, Reynoso E. Atherosclerotic plaque burden evaluated from neck to groin: effect

of gender and cardiovascular risk factors. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(5):907–915. doi:10.1007/s10554-018-1512-0

23. Vasic D, Walcher D. C-peptide: a new mediator of atherosclerosis in diabetes. *Rev Diabet Stud Fall*. 2009;6(3):180–186. doi:10.1155/2012/858692

24. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2007;99(4A):6B-14B. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.002

25. Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric*. 2007;10(Suppl:2):16–20. doi:10.1097/01.hjh.0000234104.15992.df

26. Protogerou AD, Blacher J, Aslangul E, Jeunne CL, Lekakis J, Mavrikakis M. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 2007;193(1):151–158. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.046

27. Eisenberg E, Di Palo KE, Piña IL. Sex differences in heart failure. 2018;41(2):211–216. doi:10.1002/clc.22917

28. Scantlebury DS, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):562–568. doi:10.1097/HCO.0b013e32834b7faf

29. Beale AL, Meyer Ph, Marwick TH, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(2):198–205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург», ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Симонян Ани Арсеновна — врач-ординатор отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru;

Дьячков Сергей Михайлович — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: dyachkov@infarkta.net.

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia; Functional and Ultrasound Diagnostics Department, The Branch “Health Service” LLC “Gazprom dobycha Yamburg”, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Ani A. Simonyan, MD, Resident, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru;

Sergey M. Dyachkov, MD, Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: dyachkov@infarkta.net.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.151:616.98

Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19

А. И. Циберкин¹, К. А. Головатюк¹, Е. С. Быкова¹,
А. Т. Андреева¹, М. А. Вашукова², У. А. Цой¹,
Т. Л. Каронова¹

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tsiberkin_ai@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
14.04.21 и принята к печати 18.08.21.

Резюме

Актуальность. Гипокалиемия — частое электролитное осложнение среди госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. В качестве предполагаемой причины гипокалиемии при COVID-19 в литературе обсуждается гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **Цель исследования** — оценить активность РААС при различном уровне калия крови у пациентов, госпитализированных с пневмонией на фоне COVID-19. **Материалы и методы.** В поперечное когортное исследование включили 172 пациента с верифицированным диагнозом пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. У 77 пациентов определили показатели калия, альдостерона и ренина в венозной крови. Оценили различия в уровнях острофазовых показателей, степени поражения легочной ткани, тяжести и исходах COVID-19 между пациентами с гипокалиемией и нормальным уровнем калия. **Результаты.** Гипокалиемия была зарегистрирована у 19 из 77 пациентов (25%): медиана уровня калия крови у лиц с выявленной гипокалиемией и нормальным уровнем калия составила 3,1 [2,8–3,3] и 4,1 [3,9–4,5] ммоль/л соответственно ($p = 0,001$). Уровни альдостерона и ренина плазмы у пациентов с гипо- и нормокалиемией значимо не различались: альдостерон 76,0 [57,7–121,5] и 7,9 [26,3–113,8] пг/мл ($p = 0,23$), ренин 17,0 [8,5–47,2] и 11,0 [6,5–38,1] пг/мл ($p = 0,35$) соответственно. Значимых различий в степени поражения легочной ткани, показателях, характеризующих выраженность системного воспаления, тяжести COVID-19, длительности госпитализации и смертности между пациентами с выявленными электролитными нарушениями и без также обнаружено не было. **Выводы.** В ходе настоящего исследования не было выявлено лабораторных признаков повышения активности РААС у больных COVID-19 с наличием гипокалиемии. Уточнение генеза и значимость гипокалиемии среди пациентов с COVID-19 требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, гипокалиемия, пневмония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензинпревращающий фермент 2

Для цитирования: Циберкин А. И., Головатюк К. А., Быкова Е. С., Андреева А. Т., Вашукова М. А., Цой У. А., Каронова Т. Л. Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):457–463. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463

Hypokalemia and the renin-angiotensin-aldosterone system activity in COVID-19 patients

A. I. Tsiberkin¹, K. A. Golovatyuk¹, E. S. Bykova¹,
A. T. Andreeva¹, M. A. Vashukova², U. A. Tsoy¹,
T. L. Karonova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Botkin Clinical Infectious Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexander I. Tsiberkin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: tsiberkin_ai@almazovcentre.ru

Received 14 April 2021;
accepted 18 August 2021.

Abstract

Background. Hypokalemia is a common electrolyte complication among hospitalized patients with pneumonia caused by a new coronavirus SARS-CoV-2. Hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is suggested as a possible cause of hypokalemia in patients with COVID-19. **Objective.** To investigate the RAAS activity in COVID-19 patients with and without hypokalemia and its possible association with treatment outcomes. **Design and methods.** The cross-sectional cohort study included 172 patients with COVID-19 pneumonia. Potassium, aldosterone and venous renin were measured in 77 patients. The differences in the levels of acute phase proteins, the degree of lung damage and the severity of COVID-19 were compared between patients with and without hypokalemia. **Results.** Hypokalemia was found in 19 of 77 patients (25%): the median potassium level in hypokalemia and eukalemia group was 3,1 [2,8–3,3] and 4,1 [3,9–4,5] mmol/L, respectively ($p = 0,001$). Plasma aldosterone and renin levels in patients with and without hypokalemia did not differ significantly: aldosterone 76,0 [57,7–121,5] and 70,9 [26,3–113,8] pg/ml ($p = 0,23$), renin 17,0 [8,5–47,2] and 11,0 [6,5–38,1] pg/ml ($p = 0,35$), respectively. Differences in the degree of lung tissue damage, acute phase proteins, severity of COVID-19, length of hospitalization and mortality in patients with and without identified electrolyte disturbances were also not significant. **Conclusions.** Our results showed that there were no laboratory signs of RAAS hyperactivation in COVID-19 patients with registered hypokalemia. Identification of the cause and clinical significance of hypokalemia among patients with COVID-19 needs to be specified.

Key words: COVID-19, hypokalemia, pneumonia, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme 2

For citation: Tsiberkin AI, Golovatyuk KA, Bykova ES, Andreeva AT, Vashukova MA, Tsoy UA, Karonova TL. Hypokalemia and the renin-angiotensin-aldosterone system activity in COVID-19 patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(4):457–463. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, является одной из актуальных проблем, стоящих перед современным здравоохранением [1, 2]. Несмотря на то, что большинство пациентов с COVID-19 имеют благоприятный прогноз, вирусная инфекция может привести к тяжелым системным осложне-

ниям, требующим госпитализации и применения механической вентиляции легких, в свою очередь сопровождающейся высокой летальностью [3]. Своевременная стратификация с выделением пациентов высокого риска, у которых было бы обосновано более тщательное медицинское наблюдение в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения в период пандемии, является стратегически важной

задачей [2, 4]. К настоящему моменту стал известен ряд факторов, повышающих риск смертности при COVID-19: пожилой возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4, 5]. Дополнительно активно изучается прогностическая значимость различных биомаркеров, ассоциированных с более тяжелым течением болезни, к которым относятся и электролитные нарушения [6–8]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую распространенность гипокалиемии среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и наличие ассоциации низкого уровня калия крови с более тяжелым течением заболевания [6, 10, 11]. Причины развития гипокалиемии при COVID-19 на настоящий момент однозначно не установлены. В литературе обсуждается как прямое воздействие вируса в виде цитотоксического эффекта на канальцевый эпителий почек или активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так и опосредованные факторы, связанные с инфекционным процессом: потеря электролитов через желудочно-кишечный тракт и с потом, анорексия, использование диуретиков и глюкокортикостероидов, а также гипервентиляция [10, 12, 13].

Целью настоящей работы стала оценка активности РААС при различном уровне калия крови у пациентов, госпитализированных с пневмонией на фоне COVID-19.

Материалы и методы

Когортное поперечное наблюдательное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» (Санкт-Петербург). В исследование включали госпитализированных пациентов с пневмонией средней и тяжелой степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2.

В исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, наличием пневмонии по данным компьютерной томографии (МСКТ), в возрасте от 18 лет и старше, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с гипокалиемией в анамнезе, резистентной артериальной гипертензией, наличием хронической болезни почек 3а стадии и выше в анамнезе или получавших заместительную почечную терапию во время госпитализации, а также больных, которые получали терапию петлевыми диуретиками и имели анамнез рвоты или диареи накануне госпитализации.

Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В ходе госпитализации у пациентов определяли в венозной крови уровень калия, натрия, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), концентрацию альдостерона и ренина. Ряд показателей в ходе госпитализации определялся неоднократно — для дальнейшего анализа использовали наименьшее значение уровня калия. Уровни ферритина, натрия и калия измерялись на анализаторе Abbott Architect c8000 (США): референсные диапазоны: 64–111 мкмоль/л, 30–400 нг/мл, 135–225 Ед/л, 3,5–5,5 ммоль/л соответственно. Уровень ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader (Китай), используя соответствующие наборы реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) (0–7 пг/мл). Методом иммунохимического анализа (ELISA kit, DRG Diagnostics, Германия) на анализаторе DRG Hybrid-XL (DRG Diagnostics, Германия) определены уровни прямого ренина плазмы (референсный интервал 1,63–95,56 пг/мл) и альдостерона плазмы (референсный интервал 12,87–358,50 пг/мл). Концентрация СРБ оценивалась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400+ (Швейцария) турбидиметрическим методом (референсный диапазон: 0–5 мг/л). Под гипокалиемией подразумевали значения калия крови менее 3,5 ммоль/л. Пневмонию устанавливали на основании данных МСКТ грудной клетки без внутривенного контрастирования. Объем поражения легочной ткани описывали в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 10 версии: КТ-1 объем поражения < 25 %, КТ-2 объем поражения 25–50 %, КТ-3 объем поражения 50–75 %, КТ-4 объем поражения > 75 % [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США). Данные представили в виде медиан и интерквартильных интервалов, Me [Q25–Q75]. Для оценки статистической значимости в случае категориальных данных использовали точный критерий Фишера, а в случае непрерывных данных — критерий Манна–Уитни. Для выявления факторов, влияющих на развитие гипокалиемии, проводили однофакторный регрессионный анализ. Значимыми считали различия при показателе $p < 0,05$.

Исследование проведено в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информированное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия.

Результаты

В настоящее исследование включили 172 госпитализированных пациента с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, среди которых уровень глюкозы менее 3,5 ммоль/л был зарегистрирован у 35 пациентов из 172 (20,3%). В рамках дальнейшего анализа была выделена группа больных, у которых при различном уровне калия были определены концентрация альдостерона и ренина плазмы крови. Характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 1. Всего в нее вошло 77 больных (35 женщин и 42 мужчины), медиана возраста составила 50,0 лет [38,0–60,0]. Гипокалиемия была зарегистрирована у 19 из 77 пациентов (25%): медиана уровня калия крови у лиц с выявленной гипокалиемией и нормальным уровнем калия составила 3,1 [2,8–3,3] и 4,1 [3,9–4,5] ммоль/л соответственно ($p = 0,001$). В то же время медианы уровней калия между группами пациентов, которые находились в условиях инфекционного отделения и требовавших нахождения в реанимации, статистически значимо не различались: 3,9 [3,2–4,2] и 4,0 [3,2–4,3] ммоль/л соответственно ($p = 0,97$).

В дальнейшем были сопоставлены показатели, характеризующие состояние РААС, системное воспаление и тяжесть пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, между группами пациентов с гипо- и нормокалие-

мией. Возраст больных с гипокалиемией оказался значимо больше: 59,0 [52,0–67,0] и 49,0 [37,0–58,0] лет соответственно ($p = 0,003$). Гендерное распределение, частота ожирения, длительность госпитализации, частота аритмий и смертность статистически значимо не различались между анализируемыми группами больных. Кроме того, указанные группы больных статистически не различались по тяжести рентгенологической картины и уровням показателей, характеризующих выраженность системного воспаления: СРБ, ферритин и ИЛ-6. При проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимых факторов, ассоциированных с развитием гипокалиемии, выявлено не было. Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных параметров приведена в таблице 2.

Анализ показателей активности РААС не выявил статистически значимых различий в уровне альдостерона и ренина плазмы в условиях гипокалиемии и при нормальных значениях калия крови: альдостерон 76,0 [57,7–121,5] и 70,9 [26,3–113,8] пг/мл ($p = 0,23$), ренин 17,0 [8,5–47,2] и 11,0 [6,5–38,1] пг/мл ($p = 0,35$) соответственно. Различия в показателе альдостерон-ренинового соотношения также оказались статистически незначимы ($p = 0,35$). Результаты корреляционного анализа не выявили ассоциации между уровнем калия и активностью

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ (n = 77)

Показатель	Медиана	25Q-75Q
Возраст, годы	50,0	38,0–60,0
Мужской пол, n (%)	42 (55%)	
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)		
СРБ, мг/л	63,0	22,2–149,9
ИЛ-6, пг/мл	12,0	3,0–27,0
Ферритин, нг/мл	637,7	219,0–1070,0
Альдостерон, пг/мл	72,2	31,6–120,6
Ренин, пг/мл	12,4	7,1–39,4
Калий, ммоль/л	3,97	3,6–4,4
Натрий, ммоль/л	138,0	135,0–141,0
Длительность госпитализации, дни	16	14–19
Количество летальных исходов, n (%)	7 (9%)	
Объем поражения легких, n (%)		
КТ 0–2	42 (55%)	
КТ 3–4	35 (45%)	
Получаемая терапия, n (%)		
Азитромицин	50 (65%)	
Глюкокортикостероиды	64 (83%)	
Тоцилизумаб	5 (6%)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6; 25Q-75Q — 25-й и 75-й перцентили.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

Показатель	Гипокалиемия (n = 19)	Эукалиемия (n = 58)	p-значение
Возраст, годы	59,0 [52,0–67,0]	49,0 [37,0–58,0]	0,003
Мужской пол, n (%)	10 (53 %)	33 (57 %)	0,79
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	11 (58 %)	41 (71 %)	0,40
СРБ, мг/л	69,7 [42,4–129,5]	61,0 [21,6–166,0]	0,94
ИЛ-6, пг/мл	18,9 [5,1–36,4]	12 [28,6–23,1]	0,28
Ферритин, нг/мл	672,9 [324,7–1707,0]	637,5 [207,7–1043,0]	0,62
Альдостерон, пг/мл	76,0 [57,7–121,5]	70,9 [26,3–113,8]	0,23
Ренин, пг/мл	17,0 [8,5–47,2]	11,0 [6,5–38,1]	0,35
Калий, ммоль/л	3,1 [2,8–3,3]	4,1 [3,9–4,5]	0,001
Натрий, ммоль/л	137 [134,9–139,0]	138 [135,5–141,5]	0,88
Длительность госпитализации, дни	17 [12–18]	16 [14–19]	0,90
Количество летальных исходов, n (%)	3 (16 %)	4 (7 %)	0,35
Объем поражения легких, n (%) КТ 3–4	6 (32 %)	25 (43 %)	0,42
Получаемая терапия, n (%)			
Азитромицин	10 (53 %)	40 (69 %)	0,40
Глюкокортикостероиды	16 (84 %)	52 (90 %)	0,97
Тоцилизумаб	1 (5 %)	3 (5 %)	0,99

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6. Статистически значимыми считали различия, выявленные при значении $p < 0,05$.

РААС у обследованных больных. Следует отметить, что между группами пациентов не было значимых различий по частоте назначения препаратов, применяющихся в лечении COVID-19, включая глюкокортикостероиды: 84 % против 90 %, ($p = 0,55$) соответственно.

Обсуждение

С начала пандемии COVID-19 в декабре 2019 года появляется все больше публикаций, которые свидетельствуют о более высокой частоте гипокалиемии среди пациентов, госпитализированных с данной патологией, по сравнению с ожидаемой частотой среди общей когорты госпитализированных пациентов: показатель варьирует от 21 до 62 % [3, 6, 8, 10, 13]. Наши результаты соответствуют данным наблюдениям: частота гипокалиемии в исследованной группе составила 25 %.

Значимость выявленной гипокалиемии у пациентов с COVID-19 может не ограничиваться исключительно клиническими последствиями, такими как нарушения сердечного ритма, миокардиальное повреждение или мышечные симптомы, но и выступать косвенным индикатором степени тяжести болезни [9]. Ранее нами было показано, что у госпитализированных

пациентов с COVID-19 гипокалиемия ассоциирована с более высоким уровнем острофазовых показателей и большей степенью вовлечения в патологический процесс легочной ткани [10]. Подобные результаты были продемонстрированы и другими авторами [6, 9]. Так, в анализе Lippi с соавторами (2020), в который включили 1415 больных COVID-19, гипокалиемия оказалась ассоциирована с тяжелым течением болезни: взвешенное среднее различие в уровне калия в группе тяжелой формы коронавирусной инфекции составило $-0,12$ ммоль/л [95 % ДИ: $-0,18$; $-0,07$], $I^2 = 33$ % [6].

Однако данную закономерность подтверждают не все авторы [3, 12]. Например, в своей работе G. Alfano с коллегами (2021) выявили гипокалиемию у 119 из 290 (41 %) пациентов, которая не была ассоциирована с более высокими уровнями СРБ, ферритина, нахождением в отделении реанимации или увеличением смертности пациентов [12]. В настоящей работе нами также не было показано статистически значимых различий в уровнях острофазовых показателей, рентгенологической картине, длительности госпитализации и смертности между пациентами с зарегистрированной гипокалиемией и без нее.

Генез гипокалиемии у пациентов с COVID-19 не до конца ясен и активно обсуждается в литературе [14, 15]. Ввиду того, что коронавирус SARS-CoV-2 распознает клетки-мишени через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), ряд авторов указывают на потенциальную возможность прямого влияния вируса на РААС [6, 9, 16]. Так, D. Chen с соавторами (2020) на основании повышенной экскреции калия у пациентов с гипокалиемией предположили, что SARS-CoV-2 напрямую уменьшает количество АПФ2 с последующей активацией РААС [9]. В настоящей работе мы проанализировали уровни альдостерона и ренина у пациентов с выявленной гипокалиемией и без нее — показатели значимо не различались, что не подтверждает увеличение активности РААС в исследованной группе пациентов.

Наиболее вероятно, что генез более высокой частоты гипокалиемии у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, носит многофакторный характер. Так, у пациентов с COVID-19 из-за частого использования антибактериальной терапии и глюкокортикостероидов имеются предпосылки для потери калия вследствие диареи и повышенного выделения калия с мочой (калийурез) [12]. Хотя следует отметить, что в настоящей работе, как и в некоторых других исследованиях, частота использования указанных препаратов между пациентами с гипокалиемией и нормальным уровнем калия не отличалась [12]. Другим потенциальным фактором, влияющим на развитие гипокалиемии, может быть сниженное поступление калия с пищей из-за анорексии на фоне тяжелого системного инфекционного процесса или трудностей с адекватным питанием на фоне масочной кислородотерапии или при интубации пациентов. Кроме того, гипоксемия, характерная для COVID-19, вызывает гипервентиляцию с последующим изменением кислотно-основного равновесия и перераспределением калия в пользу внутриклеточного компартмента [6]. В связи с этим, учитывая большое количество факторов, потенциально приводящих к гипокалиемии, установить точную этиологию ее развития в условиях реальной клинической практики представляется затруднительным.

К ограничениям нашего исследования следует отнести небольшое число пациентов и поперечный дизайн. Подтверждение выявленного отсутствия избыточной активации РААС у пациентов с гипокалиемией требует исследований с большим числом более однородных больных. Проспективное наблюдение за описанной группой пациентов продолжается.

Заключение

В настоящей работе гипокалиемия зарегистрирована у каждого четвертого пациента, госпитализированного по поводу COVID-19. Наличие гипокалиемии не было ассоциировано с длительностью госпитализации и смертностью пациентов. Не было выявлено лабораторных признаков повышения активности РААС у больных с выявленной гипокалиемией. Уточнение генеза и значимость гипокалиемии среди пациентов с COVID-19 требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 10-я версия (08.02.2021). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. [Temporary guidelines: the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. In Russian].
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081–1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345–1355. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539
- Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262–265. doi:10.1177/0004563220922255
- Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Hussein Z, Biddanda A, Cousins J et al. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1637–1648. doi:10.1210/clinem/dgab107
- Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* 2020;68(3):475–478. doi:10.1007/s12020-020-02383-5
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus

disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11122

10. Циберкин А. И., Кляус Н. А., Сазонова Ю. В., Семенов А. П. Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):460–465. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-462-467 [Tsiberkin AI, Klyaus NA, Sazonova YuV, Semenov AP, Hypokalemia in hospitalized patients with pneumonia associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):460–465. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-462-467. In Russian].

11. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.27.20028530

12. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E et al. Hypokalemia in patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(4):401–409. doi:10.1007/s10157-020-01996-4

13. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

14. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med*. 2015;128(1):60–7.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.022

15. Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш., Павлов А. В., Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247 [Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. In Russian].

16. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267

Информация об авторах

Циберкин Александр Иванович — врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головатюк Ксения Андреевна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Быкова Екатерина Сергеевна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Андреева Алена Тимуровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вашукова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по развитию медицинской помощи СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринологии Института эндокринологии, доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, про-

фессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Alexander I. Tsiberkin, MD, Endocrinologist, Assistant, Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Ksenia A. Golovatyuk, MD, Resident, Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina S. Bykova, MD, Resident, Endocrinology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Alena T. Andreeva, MD, Junior Researcher, Scientific Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Maria. A. Vashukova, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Botkin Clinical Infectious Hospital;

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Leading Researcher, Head, Scientific Laboratory of Neuroendocrinology, Institute of Endocrinology, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

T. L. Karonova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Head, Scientific Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Professor, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.8-009.832

Клинический случай синкопе вазовагального генеза

**О. М. Драпкина, И. И. Алмазова,
А. А. Тельхигова, О. Н. Джигоева,
С. А. Бернс, Р. Н. Шепель**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Алмазова Ильда Исмаиловна,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: IAlmazova@gnicpm.ru

*Статья поступила в редакцию
29.04.21 и принята к печати 16.06.21.*

Резюме

Синкопе — преходящая потеря сознания вследствие гипоперфузии головного мозга, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным восстановлением всех жизненных функций без признаков неврологического дефицита. Синкопальные состояния являются важной междисциплинарной медицинской проблемой и часто встречаются в рутинной клинической практике каждого врача. Как правило, синкопальные состояния развиваются на фоне изменений функционирования сердечно-сосудистой системы и/или вегетативной нервной системы органического или функционального происхождения, которые могут развиваться самостоятельно либо под влиянием триггерных факторов. В связи с большим разнообразием причин потери сознания особую сложность приобретают дифференциальная диагностика и оценка прогностической значимости выявленного состояния. Приведенный клинический случай демонстрирует особенности дифференциальной диагностики вазовагального синкопе у пациента с полиморбидной патологией и выбора адекватной тактики ведения пациента, включающей рекомендации по модификации образа жизни, специализированное обучение методам распознавания продромальных симптомов и своевременному применению мер противодействия.

Ключевые слова: синкопе, синкопальное состояние, вазовагальное синкопе, полиморбидная патология, вегетативная нервная система, триггерные факторы

Для цитирования: Драпкина О. М., Алмазова И. И., Тельхигова А. А., Джигоева О. Н., Бернс С. А., Шепель Р. Н. Клинический случай синкопе вазовагального генеза. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):464–471. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-464-471

Clinical case of a vasovagal syncope

**O. M. Drapkina, I. I. Almazova,
A. A. Telkhigova, O. N. Dzhioeva,
S. A. Berns, R. N. Shepel**
National Medical Research Center for Therapy
and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:
Ilda I. Almazova,
National Medical Research Center
for Therapy and Preventive Medicine,
10–3 Petroverigsky lane, Moscow,
101990 Russia.
E-mail: IAlmazova@gnicpm.ru

Received 29 April 2021;
accepted 16 June 2021.

Abstract

Syncope is defined as a transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion, characterized by a rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery of all vital functions without signs of neurological deficits. Syncope is a multidisciplinary medical problem common in clinical practice. As a rule, syncope occurs due to cardiovascular dysfunction of organic or functional origin, which either develops spontaneously or is induced by a trigger. Due to a various etiology differential diagnosis and prognostic evaluation is difficult. This clinical case demonstrates the features of differential diagnosis of vasovagal syncope in a patient with polymorbid pathology and the features of the choice of an adequate management, including recommendations for lifestyle modifications, specialized education regarding prodromal symptoms recognition methods and timely application of countermeasures.

Key words: syncope, syncopal condition, vasovagal syncope, polymorbid pathology, autonomic nervous system, triggers

For citation: Drapkina OM, Almazova II, Telkhigova AA, Dzhioeva ON, Berns SA, Shepel RN. Clinical case of a vasovagal syncope. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):464–471. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-464-471

Введение

Синкопальные состояния (синкопе) являются наиболее частой разновидностью пароксизмальных нарушений сознания и встречаются в практике каждого врача. Синкопе — это преходящая потеря сознания вследствие общей гипоперфузии головного мозга, характеризующаяся быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным окончанием [1, 2]. Синкопальные состояния являются важной междисциплинарной медицинской проблемой, актуальной для врачей многих специальностей. Сложность их ведения заключается в большом разнообразии причин потери сознания, которое затрудняет дифференциальную диагностику и, как следствие, может вести к неверной тактике лечения [1]. В таких случаях определяющая роль отводится умению врача проводить тщательный сбор жалоб и анамнеза, в том числе у свидетелей эпизода потери

сознания [1], выстроить дифференциально-диагностический ряд и не пропустить тяжелую патологию систем органов и жизнеугрожающие состояния.

Согласно эпидемиологическим показателям, синкопе встречается в 41 % случаев, причем 13,5 % из них — повторное синкопе [3]. Имеющиеся на настоящий момент данные исследований показали, что частота возникновения синкопе варьирует в разных возрастных группах. Среди представителей обоих полов первые два пика частоты синкопе приходятся на возраст 20 и 60 лет, третий пик в 80 лет у женщин и на 5–7 лет ранее у мужчин [2, 3]. Рефлекторные синкопе являются наиболее распространенными (21 %), затем следуют кардиальные (9 %) и синкопе вследствие ортостатической гипотензии (9 %), а также синкопе с неустановленной причиной (37 %) [3].

Принимая во внимание определенные сложности, которые могут возникнуть при уточнении генеза

синкопе в реальной клинической практике, вашему вниманию представляется клинический случай.

Клинический случай

Пациент Т. 64 лет поступил в отделение неотложной кардиологии по направлению кардиолога поликлиники после эпизода потери сознания. При поступлении пациент предъявлял жалобы на приступы внезапно возникающего озноба, профузного потоотделения, иногда чувства жара, сопровождающегося головокружением, чувством «проваливания», выраженной слабостью.

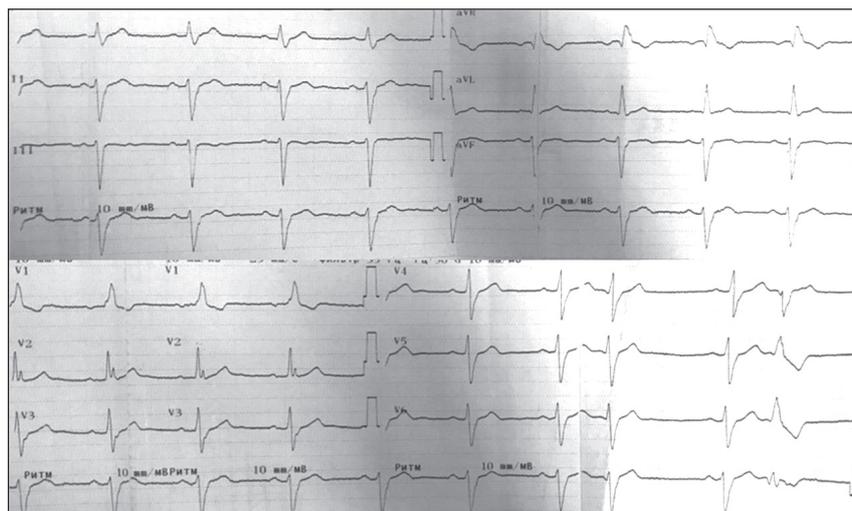
Из анамнеза заболевания известно, что с сентября 2016 года пациент отмечает появление жжения за грудиной при физической нагрузке, по поводу чего обращался к кардиологу по месту жительства. При обследовании в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня глюкозы до 6,2 ммоль/л (норма 3,9–6,1 ммоль/л), в липидном профиле — повышение общего холестерина до 7,99 ммоль/л (норма < 4 ммоль/л), триглицеридов до 4,76 ммоль/л (целевые значения < 1,7 ммоль/л). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено незначительное расширение левого предсердия, систолическая функция левого желудочка не нарушена, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, фракция выброса сохранена, признаков нарушения структуры и функции клапанного аппарата нет. При проведении тредмил-теста (по протоколу R. Bruce) при достижении субмаксимальной нагрузки зарегистрировано появление частой одиночной желудочковой экстрасистолии, купированной в восстановительном периоде, диагностически значимых колебаний сегмента ST не зарегистрировано. Однако в связи с появлением частой желудочковой экстрасистолии, индуцированной физической нагрузкой, проба была расценена как положительная. Назначалась консервативная терапия (пациент не смог указать препараты), на фоне которой улучшения не отметил, эпизоды жжения за грудиной сохранялись, толерантность к физической нагрузке постепенно снижалась. В связи с этим в 2017 году проведена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой — проба положительная, выявлено преходящее нарушение сократимости (гипокинез) передней стенки, верхушечной области и межжелудочковой перегородки. Затем выполнена коронароангиография, по результатам которой выявлена окклюзия передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в проксимальном сегменте и тандемные 95-процентные стенозы в огибающей ветви. В два этапа выполнена транскатетеральная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) со стентированием ПМЖВ и огибающей

ветви. Назначена терапия: бисопролол 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, на фоне которой длительное время чувствовал себя удовлетворительно. Однако в 2018 году при расширении физической активности пациент вновь отметил эпизоды жгучих кратковременных болей за грудиной. Амбулаторно проведена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой — достигнута субмаксимальная нагрузка, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, проба расценена как отрицательная.

29.09.2019 на фоне полного благополучия пациент потерял сознание после подъема с кровати, бригаду скорой медицинской помощи (БСМП) не вызывал, к врачам за медицинской помощью не обращался. 30.09.2019 при смене положения тела появился приступ головокружения, сопровождающегося чувством «проваливания», выраженной слабостью, ознобом, профузным потоотделением. Вызвал БСМП, при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) — синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 52 уд/мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ), в сравнении с предшествовавшими ЭКГ отрицательной динамики не отмечено, имеющиеся нарушения внутрижелудочковой проводимости регистрировались на протяжении нескольких лет. В последующем неоднократно повторялись эпизоды головокружения, чувства «проваливания» при наклоне или при смене положения тела из горизонтального в вертикальное, проходящие самостоятельно. Было проведено амбулаторное обследование: по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий гемодинамически значимых стенозов не выявлено; по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга острого очагового поражения не обнаружено. Назначалась терапия: бисопролол 1,25 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, вышеперечисленные симптомы сохранялись, в связи с чем был госпитализирован для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Из анамнеза жизни: аппендэктомия; огнестрельное ранение живота с последующим оперативным лечением и спленэктомией (в 2006 году). Из семейного анамнеза известно, что у матери имеет место гипертоническая болезнь, она перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда; у отца была ишемическая болезнь сердца, он перенес инфаркт миокарда, умер в возрасте 77 лет. Пациент по профессии военнослужащий, в насто-

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента



ящее время пенсионер. Курил в течение 30 лет по 1 пачке (20 сигарет) в день. Не курит около 13 лет. Индекс курения — 30 пачко-лет.

По результатам объективного осмотра обращает на себя внимание наличие ожирения (индекс массы тела 32 кг/м^2). При исследовании систем органов патологии не выявлено. Артериальное давление на обеих руках 130/80 мм рт. ст.

Лабораторное обследование

Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. Выявлена гипергликемия до $7,3 \text{ ммоль/л}$ в биохимическом анализе крови. Исследование липидного профиля производилось на фоне приема аторвастатина 20 мг/сут , несмотря на это, отмечено повышение уровня атерогенных липопротеинов, соответствующее гиперлипидемии IIb типа: общий холестерин — $5,3 \text{ ммоль/л}$, липопротеины высокой плотности — $0,83 \text{ ммоль/л}$, липопротеины низкой плотности — $2,49 \text{ ммоль/л}$, липопротеины очень низкой плотности — $1,98 \text{ ммоль/л}$, триглицериды — $4,32 \text{ ммоль/л}$, коэффициент атерогенности — $5,4$. При контроле функции щитовидной железы отмечено повышение тиреотропного гормона до $5,66 \text{ мкМЕ/мл}$. Для верификации нарушения обмена углеводов проведен пероральный глюкозотолерантный тест, по результатам которого выявлено нарушение толерантности к глюкозе: глюкоза натощак — $4,2 \text{ ммоль/л}$, глюкоза через 2 часа после нагрузки — $8,24 \text{ ммоль/л}$. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время $23,2 \text{ сек}$, протромбиновое время $11,5 \text{ сек}$, протромбин по Квику $97,6\%$, международное нормализованное отношение $1,01$, фибриноген $4,4 \text{ г/л}$ (вероятно, связано с длительным приемом аспирина).

Инструментальное обследование

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 54 уд/мин . Отклонение электрической оси сердца влево. ПБПНПГ, БПВЛНПГ, одиночные наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы (рис. 1).

По данным ЭхоКГ: умеренный кальциноз стенок аорты, створок аортального клапана, фиброзного кольца, левое предсердие $3,8 \text{ см}$, из апикального доступа $4,2 \times 6,0 \text{ см}$ (норма $3,0\text{--}4,0 \text{ см}$), правое предсердие $4,6 \times 5,7 \text{ см}$ (норма $2,9\text{--}4,5 \text{ см}$), конечно-диастолический размер $5,3 \text{ см}$ (норма $4,2\text{--}5,9 \text{ см}$), конечно-систолический размер $3,6 \text{ см}$, толщина межжелудочковой перегородки $1,1 \text{ см}$ (норма $0,6\text{--}1,0 \text{ см}$), конечно-диастолический объем 138 мл (норма $67\text{--}155 \text{ мл}$), конечно-систолический объем 53 мл (норма $22\text{--}58 \text{ мл}$), фракция выброса 62% (норма $\geq 55\%$), систолическое давление в легочной артерии 33 мм рт. ст. , митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, зон нарушенной локальной сократимости нет.

При рентгенографии органов грудной клетки: легочный рисунок обогащен и деформирован по сетчато-петлистому типу за счет пневмосклероза, больше в прикорневых отделах, корни легких пониженной структурности, не расширены, уплотнены, аорта склерозирована.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (исследование проводилось на фоне временной отмены бета-блокаторов): основной ритм синусовый с ЧСС $44\text{--}68\text{--}137 \text{ уд/мин}$, эпизодов депрессии или элевации сегмента ST более $1,0 \text{ мм}$ не обнаружено, зарегистрированы 202 одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), 788 бигеминий ЖЭС, 551 одиночных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), 1 парная НЖЭС.

Также проведена велоэргометрия с быстрой остановкой (исследование проводилось на фоне полной отмены бета-адреноблокаторов). Возможности использования данного протокола велоэргометрии для индукции вазовагальных обмороков и дифференциальной диагностики синкопальных состояний описаны рядом авторов [6]. Методика проведения велоэргометрии с быстрой остановкой физической нагрузки на максимуме и последующей ортостатической нагрузкой (нахождение пациента в вертикальном положении в течение нескольких минут) позволяет оценить функциональное состояние вегетативной нервной системы [1, 6]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению синкопальных состояний при развитии синкопе, сопровождающегося гипотензией, после теста с физической нагрузкой рефлекторный генез потери сознания считается подтвержденным (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [1]. Пациент достиг субмаксимальной физической нагрузки, на высоте нагрузки проба остановлена, пациент переведен в вертикальное положение, жалоб не предъявлял. На 15-й минуте теста отметил головокружение, слабость, дрожь во всем теле, неустойчивость положения, отмечены бледность кожных покровов и слизистых оболочек, понижение артериального давления до уровня 85/60 мм рт. ст., ЧСС 99 уд/мин. Пациент переведен в горизонтальное положение, артериальное давление нормализовалось на 17-й минуте восстановительного периода. Ишемической динамики сегмента ST не зарегистрировано. Таким образом, индуцировано пресинкопальное состояние, характерное для пациента.

Кроме того, пациент консультирован эндокринологом, поставлен диагноз: нарушение толерантности к глюкозе. Экзогенно-конституциональное ожирение I ст. Субклинический гипотиреоз, впервые выявленный. Назначен метформин 1000 мг/сут, рекомендован контроль тиреотропного гормона.

На основании полученных данных следует диагностировать:

Основное заболевание: синкопе вазовагального генеза от 29.09.2019.

Конкурирующее заболевание: ишемическая болезнь сердца. Операция ТБКА со стентированием ПМЖВ от 07.06.2017. Операция ТБКА со стентированием огибающей ветви от 20.06.2017. Гиперлипидемия IIb типа.

Сопутствующие заболевания: нарушенная толерантность к глюкозе. Экзогенно-конституциональное ожирение I ст. Субклинический гипотиреоз, впервые выявленный.

Назначена терапия: ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут, метформин 1000 мг/сут. С пациентом проведена разъяснительная беседа о необходимости избегания триггеров синкопе, обучение раннему выявлению продромальных симптомов, а также комплексу мер, которые позволяют при своевременном их выполнении избежать синкопального состояния [1]. По данным, опубликованным в последней версии рекомендаций по диагностике и лечению синкопальных состояний Европейского общества кардиологов [1], лишь 14% пациентов с рефлекторными синкопе, которые относятся к особым исключительным случаям (слишком частые синкопе влияют на образ жизни, повторяющиеся синкопе без продромы или с очень коротким продромальным периодом угрожают пациенту травматизмом, синкопе происходит во время действий, связанных с высоким риском, — вождение автомобиля, работа с механизмами, полет, спортивные соревнования и так далее), нуждаются в дополнительном лечении.

На фоне проведенного лечения и в результате обучения избеганию триггеров, раннему выявлению продромальных симптомов, а также физическим маневрам, которые позволяют при своевременном их выполнении избежать синкопе, пациент отметил значительное улучшение общего состояния, эпизоды синкопе/пресинкопе не рецидивировали.

Обсуждение

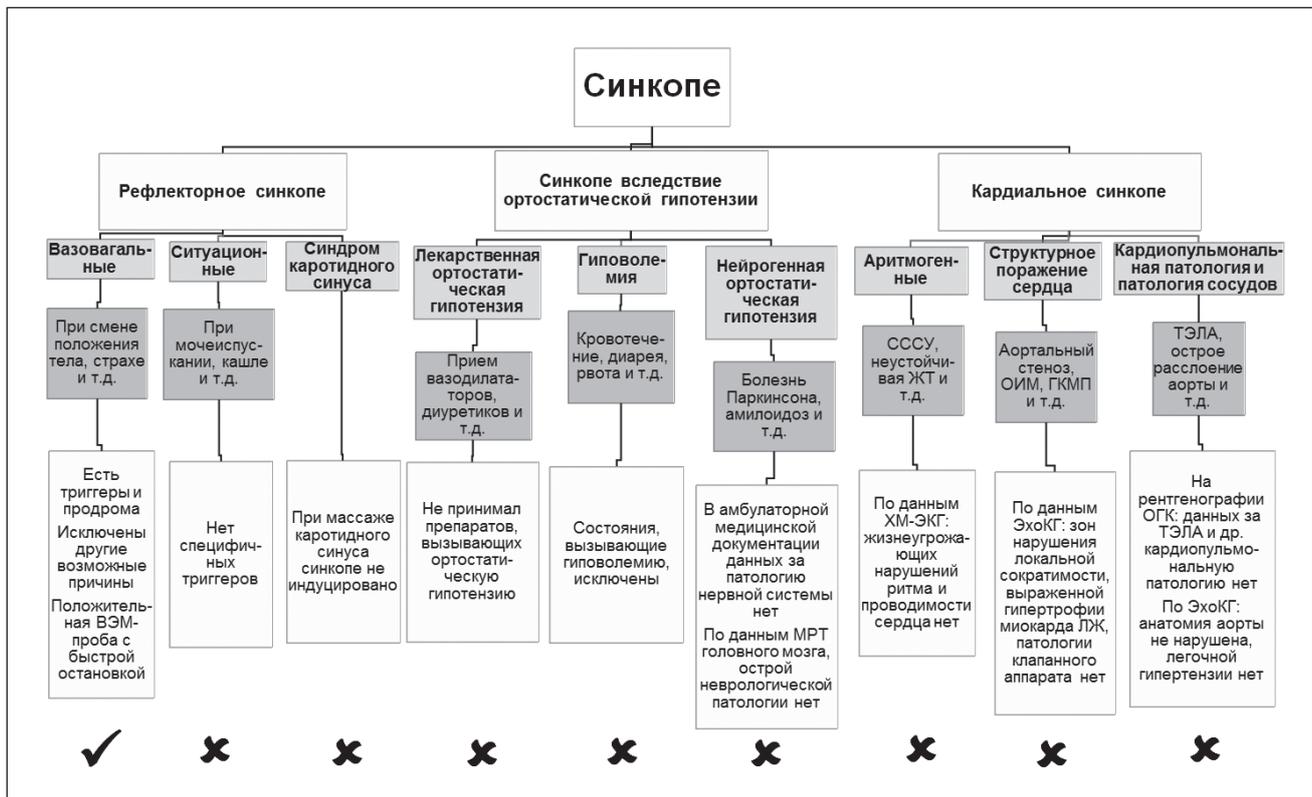
Дифференциально-диагностический поиск

Синкопе подразделяется на три основных вида: рефлекторное синкопе, синкопе вследствие ортостатической гипотензии и кардиальное синкопе. Каждый из этих видов также подразделяется на подвиды в зависимости от генеза [1, 2]. В результате дифференциально-диагностического поиска мы пришли к заключению, что у данного пациента имеет место вазовагальный генез синкопе. Учитывая наличие полиморбидной патологии у пациента, дифференциальный диагноз в данном случае представлял определенные трудности.

Алгоритм дифференциальной диагностики синкопе в контексте данного клинического случая представлен на рисунке 2.

После опроса пациента, сбора жалоб и анамнеза был выяснен факт наличия триггеров синкопе, таких как смена положения тела из горизонтального в вертикальное, наклоны туловища, а также продромы в виде озноба, потоотделения, головокружения, чувства «проваливания». Совокупность полученных анамнестических данных позволила предположить вазовагальный генез синкопе. Пациент не принимал препараты, вызывающие ортоста-

Рисунок 2. Алгоритм дифференциально-диагностического поиска



Примечание: СССУ — синдром слабости синусового узла; ЖТ — желудочковая тахикардия; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ВЭМ-проба — проба с велоэргометрией; ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ; ЭХОКГ — эхокардиография; ОГК — органы грудной клетки; ЛЖ — левый желудочек.

тическую гипотензию (вазодилаторы, диуретики и другие). Состояний, вызывающих снижение объема циркулирующей крови, таких как кровотечение, рвота, диарея и других, у пациента в анамнезе и на момент поступления не отмечено [1]. Данных за значимую патологию нервной системы, которая могла бы обусловить нейрогенный генез ортостатической гипотензии и, соответственно, синкопе, согласно предоставленному заключению магнитно-резонансной томографии головного мозга и другой медицинской документации, у пациента не было. Таким образом, синкопе вследствие ортостатической гипотензии мы также исключили. Для «изолированной» вегетативной недостаточности (болезнь Брэдли–Эгглстона) также характерно развитие ОГ. Данное заболевание чаще встречается у мужчин и манифестирует в среднем и пожилом возрасте. Учитывая возраст пациента (64 года), указанная патология, безусловно, рассматривалась в рамках дифференциально-диагностического поиска. Однако при этом должны присутствовать и другие симптомы вегетативных расстройств, причем наиболее ранний из них — нарушение функции мочевого пузыря. Также характерны изменения зрачковой реакции на свет, гипосаливация, ангидроз, расстройства

функции тазовых органов, чего у нашего пациента не наблюдалось, в связи с чем болезнь Брэдли–Эгглстона в качестве диагностической концепции была отклонена.

По результатам объективного осмотра патологии не выявлено, что также говорит в пользу рефлекторного генеза синкопе [1].

Несмотря на отягощенный коронарный анамнез, за время нахождения в стационаре клиники стенокардии у пациента не отмечено. По результатам ЭКГ отрицательной динамики не наблюдалось. У пациента в течение длительного времени (нескольких лет) регистрировалась двухпучковая блокада (ПБПНПГ и БПВЛНПГ), что, безусловно, требовало осторожности в связи с вероятностью развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. В соответствии с действующими рекомендациями в такой ситуации высокой прогностической значимостью обладает электрофизиологическое исследование (ЭФИ) (положительная прогностическая ценность данного метода достигает $\geq 80\%$), а при отсутствии выявленных нарушений ритма и проводимости у пациентов предлагается придерживаться стратегии, подразумевающей имплантацию петлевого регистратора [1]. В указанном случае при

проведении диагностического поиска имели место ограничения исследования, не позволившие нам применить данные методики, — пациент от проведения ЭФИ и имплантации петлевого регистратора отказался. Однако отсутствие новых признаков нарушения проводимости и ритма при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ и нагрузочной пробы (велозргометрии), а также соответствующих изменений при регистрации ЭКГ во время индуцированного пресинкопального состояния позволило нам исключить нарушения ритма и проводимости из дифференциально-диагностического поиска генеза синкопе у данного пациента и считать, что имеющиеся ограничения исследования не повлияли на результаты диагностического поиска [1, 3, 6]. По результатам ЭхоКГ данных об остром повреждении миокарда, выраженной гипертрофии, патологии клапанного аппарата, нарушении анатомии сосудистого пучка и/или легочной гипертензии не выявлено [1]. Таким образом, мы исключили кардиальные синкопе в целом.

Вазовагальное синкопе входит в группу рефлекторного, наряду с ситуационными синкопе и синдромом каротидного синуса. Для ситуационных синкопе характерны специфические триггеры (кашель, чихание, мочеиспускание и так далее), однако в нашем случае триггерами выступала смена положения тела из горизонтального в вертикальное. Для исключения синдрома каротидного синуса пациенту была проведена проба с массажем каротидной зоны, в результате чего синкопе индуцировано не было. Таким образом, эти два подвида рефлекторных синкопе были исключены [1].

Для подтверждения вазовагального генеза синкопе пациенту была проведена велозргометрия с применением методики быстрой остановки на максимуме физической нагрузки с последующей ортостатической нагрузкой (нахождение в вертикальном положении в течение нескольких минут) [1, 6], по результатам которой было индуцировано пресинкопальное состояние, характерное для пациента.

Таким образом, результаты исследований, проведенных в рамках выстроенного алгоритма дифференциально-диагностического поиска, позволили нам считать вазовагальный генез синкопе верифицированным.

Специфической медикаментозной терапии, доказавшей свою эффективность, при вазовагальных синкопе нет. Имеющиеся данные по применению бета-адреноблокаторов, флудрокортизона, мидодрина, атомоксетина при вазовагальных синкопе противоречивы. В связи с этим в настоящее время медикаментозная терапия не рассматривается в качестве первого шага. Краеугольным камнем

в лечении рефлекторных синкопальных состояний являются нефармакологические методы, такие как обучение распознаванию продромальных симптомов и физическим маневрам, позволяющим избежать синкопе, модификация образа жизни, убеждение в доброкачественности эпизодов. Обучение и модификация образа жизни не изучались в рандомизированных исследованиях, однако в рекомендациях ведущих мировых кардиологических ассоциаций именно модификации образа жизни присвоен 1-й класс доказательности [1, 3, 5]. Имеются данные, что при вазовагальном синкопе также может быть полезно проведение физических маневров с изометрической нагрузкой на конечности (перекрещивание ног, сжатие кисти в кулак или напряжение руки, маневр со сцеплением и разведением рук), которое вызывает значительное увеличение артериального давления при приближении рефлекторного обморока и дает возможность в большинстве случаев избежать потери сознания [3–5].

В представленном нами случае пациент был обучен физическим маневрам, позволяющим при своевременном их выполнении избегать синкопе, распознаванию триггеров и продромальных симптомов, что позволило существенно улучшить состояние пациента.

Заключение

Синкопальные состояния, как правило, являются следствием нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы и/или вегетативной нервной системы органического или функционального происхождения, которые могут развиваться самостоятельно либо под влиянием триггерных факторов. В этой связи своевременное выявление причины синкопе и оценка прогностической значимости выявленной патологии, особенно у полиморбидных пациентов, является сложной дифференциально-диагностической задачей и крайне актуальной проблемой в практике врачей всех специальностей. Приведенный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики вазовагального синкопе у пациента с полиморбидной патологией и выбора адекватной тактики ведения пациента, включающей рекомендации по модификации образа жизни, специализированное обучение методам распознавания продромальных симптомов и своевременному применению мер противодействия. Такой подход позволяет избежать необоснованного применения инвазивных методов диагностики и лечения, а также полипрагмазии у пациента с наличием различных взаимоотягивающих заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A et al. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194 [Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Russian Journal of Cardiology. 2019;(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194. In Russian].
2. Джиоева О. Н., Резник Е. В., Никитин И. Г. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):76–83. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-76-83 [Dzhioeva ON, Reznik EV, Nikitin IG. Differential diagnostics of syncopal conditions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):76–83. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-76-83. In Russian].
3. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136(5):e60–e122. doi:10.1161/CIR.0000000000000499
4. Бердибеков Б. Ш. Обмороки: этиология, патофизиология, диагностика и лечение (по материалам рекомендаций американского и европейского обществ кардиологов). Креативная кардиология. 2017;11(4):361–75. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-4-361–375 [Berdibekov BSh. Syncope: etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment (based on the recommendations of the American and European societies of cardiology). Kreativnaya Kardiologiya = Creative Cardiology. 2017;11(4):361–375. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-4-361-375. In Russian].
5. Кучинская Е. А., Певзнер А. В. Изменение образа жизни как метод лечения вазовагальных обмороков. Кардиология. 2020;60(1):93–98. doi:10.18087/cardio.2020.1n776 [Kuchinskaya EA, Pevzner AV. Lifestyle modification as a method of treatment of vasovagal syncope. Kardiologiya. 2020;60(1):93–98. doi:10.18087/cardio.2020.1n776. In Russian].
6. Певзнер А. В., Кучинская Е. А., Вершута Е. В., Альбицкая К. В., Кеймец Г. И., Трипотен М. И. и др. Возможности длительной ортостатической и велоэргометрической проб при дифференциальной диагностике синкопальных состояний неясного генеза. Терапевтический архив. 2004;79(11):23–27. [Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Vershuta EV, Al'bitskaya KV, Kheïmets GI, Tripoten MI et al. Long-term orthostatic and bicycle ergometry exercise tests in differential diagnosis of syncopal conditions of unclear origin. Ter Arkh. 2004;76(11):23–27. In Russian].

Информация об авторах

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4453–8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru;

Алмазова Ильяда Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6330–5264, e-mail: IAlmazova@gnicpm.ru;

Тельхигова Асет Аюбовна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6708–972X, e-mail: telhigova96@mail.ru;

Джиоева Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5384–3795, e-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru;

Бернс Светлана Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1002–1895, e-mail: SBerns@gnicpm.ru;

Шепель Руслан Николаевич — главный внештатный терапевт Центрального федерального округа Минздрава России, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8984–9056, e-mail: RShepel@gnicpm.ru.

Author information

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–4453–8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru;

Ilda I. Almazova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Teacher, Methodological Accreditation and Simulation Centre, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0001–6330–5264, e-mail: IAlmazova@gnicpm.ru;

Aset A. Telhigova, MD, Cardiologist, Clinical Resident, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–6708–972X, e-mail: telhigova96@mail.ru;

Olga N. Dzhioeva, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–5384–3795, e-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru;

Svetlana A. Berns, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0003–1002–1895, e-mail: SBerns@gnicpm.ru;

Ruslan N. Shepel, MD, PhD, Deputy Director for Perspective Development of Medical Activity for National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–8984–9056, e-mail: RShepel@gnicpm.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-07

Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Волгоград, Россия

Контактная информация:
Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России,
пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград,
Россия, 400131.
Тел.: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
21.07.21 и принята к печати 30.09.21.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на инсулинорезистентность (ИР), углеводный, липидный и пуриновый обмен, а также структурно-функциональное состояние печени у больных артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено исследование до-после с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). Проводили клиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД), исследовали показатели суточного мониторирования АД (СМАД), антропометрические параметры, оценивали индекс висцерального ожирения (VAI), определяли степень дисфункции жировой ткани (ATD), процентное содержание висцерального и подкожного жира методом биоэлектрического импеданса. Также проводили оценку липидного, углеводного, пуринового обменов и структурно-функционального состояния печени до и после лечения. **Результаты.** В результате проведенного исследования установлено, что на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно) у всех больных АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни АД. Отмечено снижение офисного систолического АД (САД) ($p < 0,001$) и диастолического АД (ДАД) ($p = 0,009$) у 100% пациентов, а также основных показателей СМАД. Через 24 недели терапии рамиприлом и индапамидом наблюдается снижение окружности талии ($p < 0,001$) и окружности бедер ($p < 0,001$), доли подкожного ($p = 0,013$) и висцерального жира ($p = 0,002$). Отмечено увеличение числа пациентов с нормальным значением ATD ($p = 0,030$) и снижение доли пациентов со средней степенью

дисфункции ($p = 0,039$). Также наблюдается увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,027$) и снижение инсулинорезистентности согласно данным расчета НОМА-IR ($p = 0,002$) и метаболического индекса ($p = 0,030$), улучшение показателей углеводного обмена без изменений показателей пуринового обмена. Наблюдалось благоприятное влияние комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние печени — отмечено снижение общего билирубина ($p = 0,004$), индекса стеатоза ($p = 0,027$) и фиброза ($p = 0,017$) печени. **Заключение.** 24-недельное лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида совместно с рекомендациями по изменению образа жизни привели к снижению показателей АД, выраженности висцерального ожирения и оказали благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обменов у больных АГ и НАЖБП и структурно-функциональное состояние печени (снижение выраженности стеатоза и фиброза печени).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, пуриновый обмен, углеводный обмен, липидный обмен, печеночные показатели, метаболический индекс, инсулинорезистентность, антигипертензивная терапия

Для цитирования: Стаценко М. Е., Стрельцова А. М. Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):472–481. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481

Metabolic effects of ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Received 21 July 2021;
accepted 30 September 2021.

Abstract

Objective. To assess the effects of combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on insulin resistance, carbohydrate, lipid and purine metabolism, as well as the structure and function of the liver in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.** In a pre-post study, we included 30 patients with hypertension (HTN) 1–2 degrees in combination with NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) aged 45 to 65 years. Patients discontinued antihypertensive therapy 5–7 days before the initial examination. After that one of the fixed combinations of ramipril (2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg) were prescribed along with the lifestyle and weight reduction recommendations (the Mediterranean type of diet, a decrease in calorie intake by 500–1000 kcal from baseline, and physical aerobic exercise at least 150 minutes per week). All patients underwent clinical examination, measurement of office blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring (ABPM), anthropometric parameters, assessment of the visceral obesity index (VAI), anthropometric parameters, VAI, the degree of adipose tissue dysfunction (ATD), the percentage of visceral and subcutaneous fat by the bioelectrical impedance method. We also assessed lipid, carbohydrate, purine metabolism and the structural and functional state of the liver before and after the treatment. **Results.** After 24-week therapy

with a fixed combination of ramipril and indapamide (average dosage of $4,04 \pm 1,24$ and $1,01 \pm 0,31$ mg, respectively) HTN patients with NAFLD achieved target BP. There was a decrease in both office systolic BP (SBP) ($p < 0,001$) and office diastolic BP (DBP) ($p = 0,007$) in 100% of patients, as well as in ABPM indices. We observed a decrease in waist and hip circumferences ($p \leq 0,001$ and $p \leq 0,001$, respectively), the proportion of subcutaneous ($p = 0,0134$) and visceral ($p = 0,002$) fat. The number of patients with normal ATD increased ($p = 0,030$), while the proportion of patients with dysfunction decreased ($p = 0,039$). There was also a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0,027$) and a decrease in insulin resistance ($p = 0,002$) and metabolic index ($p = 0,030$). We also found an improvement in carbohydrate metabolism with no change in purine metabolism. There was a favorable effect on the liver structure and function, and the number of patients with high alaninaminotransferase > 40 U/L decreased (5 (16,7%) vs 0, $p = 0,026$). **Conclusions.** Twenty-four-week treatment with a fixed combination of ramipril and indapamide, together with recommendations for lifestyle changes and weight loss, led to a significant decrease in BP levels, the severity of insulin resistance, and visceral obesity. In addition, the treatment had a beneficial effect on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, as well as liver structure and function (decreased severity of steatosis and fibrosis).

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, purine metabolism, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, liver parameters, metabolic index, insulin resistance, antihypertensive therapy

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM. Metabolic effects of ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):472–481. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-472-481

Введение

На сегодняшний день отмечаются высокие темпы роста распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди пациентов разных возрастных групп [1, 2]. Ожидается, что наличие эффективного лечения гепатита С, сложный патогенез, трудности в диагностике и отсутствие единых доказанных методов лечения приведет к тому, что в ближайшие десять лет НАЖБП станет основным показанием для трансплантации печени среди взрослых и детей [3, 4]. Ряд исследователей рассматривают НАЖБП как печеночный компонент метаболического синдрома и отмечают наличие связи с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [5], что обуславливает необходимость изучать влияние антигипертензивной терапии не только на основные компоненты метаболического синдрома, но и на структурно-функциональное состояние печени. Кроме того, в литературе представлены данные, что НАЖБП тесно ассоциирована с сердечно-сосудистыми рисками [6, 7] и часто встречается у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9].

В литературе представлены работы, демонстрирующие высокий риск развития эссенциальной АГ при наличии НАЖБП, а также высокую вероятность выявления НАЖБП при АГ [10, 11]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентность (ИР) рассматриваются как патофизиологические механизмы совместного возникновения АГ и НАЖБП [12, 13]. Ранее нами установлено, что пациенты с АГ и НАЖБП имеют более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными с изо-

лированной АГ [14], что требует более детального и тщательного подхода как к наблюдению, так и к терапии коморбидных больных. При этом ни в одних клинических рекомендациях не рассмотрен фенотип больного АГ и НАЖБП [15, 16], но для других групп пациентов одной из основных комбинаций предложен вариант совместного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [17, 18].

В доступных источниках мы не обнаружили данных, посвященных изучению влияния комбинации рамиприла и индапамида на ИР, показатели углеводного, липидного и пуринового обменов, структурно-функциональное состояние печени, а также безопасности ее применения у пациентов с АГ и НАЖБП, что стало **целью** нашего **исследования**.

Материалы и методы

Проведено исследование до-после с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (индекс стеатоза печени — Fatty Liver Index (FLI) — > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. Были исключены пациенты с ранее перенесенным инфарктом, инсультом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, ассоциированными клиническими состояниями, в том числе сахарным диабетом и предиабетом, хронической болезнью почек 4-й стадии и выше. Кроме того, из исследования исключались больные с вторичными гипертензиями, ожирением II–III степени, алкогольными и вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

Все пациенты, которые принимали антигипертензивные препараты до включения в исследование, не достигали целевых значений артериального давления (АД) (АД < 140/90 мм рт. ст.) [17]. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю) [19]. При необходимости в процессе лечения проводили титрацию доз рамиприла и индапамида до достижения целевого уровня АД.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [5].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнеза, измерение офисного АД, антропометрических показателей, расчет индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер, индекса висцерального ожирения (VAI) (возрастная норма для изучаемой группы пациентов $\leq 1,92$ условных единиц (у.е.)), определена степень дисфункции жировой ткани (ATD) [20], процентное содержание висцерального и подкожного жира методом биоэлектрического импеданса. Также проведена оценка показателей липидного, углеводного, пуринового обменов и структурно-функциональных показателей печени: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаргатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), индекс стеатоза печени FLI [21], индекс фиброза печени (NAFLD fibrosis score, NFS [22]) — до и после лечения.

Суточное мониторирование АД (СМАД) оценивали с помощью комплекса VPLab и программно-

го обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия).

ИР определяли с помощью индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину: индекс НОМА-IR и метаболический индекс (МИ). При значении индекса НОМА-IR > 2 у.е. и МИ ≥ 7 у.е. говорили о наличии резистентности к инсулину [23].

Статистический анализ проведен с применением непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану Me [Q25; Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам показателя p менее 0,05 различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов с АГ и НАЖБП, включенных в исследование.

В результате 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно) у больных АГ и НАЖБП достигнут целевой диапазон АД. Отмечено снижение как офисного систолического АД (САД) (154,5 [148,0; 160,0] против 133,0 [131,0; 136,0] мм рт. ст., $p < 0,001$), так и офисного диастолического АД (ДАД) (94,0 [90,0; 99,0] против 82,0 [75,0; 87,0] мм рт. ст., $p = 0,007$) у 100% пациентов. При оценке СМАД установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД в дневные (СрСАД 142,0 [140,0; 147,0] против 132,0 [125,0; 135,0] мм рт. ст., $p < 0,001$; СрДАД 92,5 [91,0; 95,0] против 86,5 [83,0; 88,0] мм рт. ст., $p = 0,002$) и ночные часы (СрСАД 128,5 [119,0; 135,0] против 115,0 [110,0; 121,7] мм рт. ст., $p < 0,001$; СрДАД 74,0 [65,0; 84,0] против 68,5 [60,0; 73,0] мм рт. ст., $p = 0,005$).

При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение ИМТ ($p < 0,001$), окружности талии (104,0 [100,0; 112,0] против 101,0 [98,0; 109,0] см, $p < 0,001$) и окружности бедер (116,0 [111,0; 121,0] против 114,0 [108,0; 116,0] см, $p < 0,001$), доли подкожного ($p = 0,013$) и висцерального жира ($p = 0,002$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности висцерального ожирения. При расчете VAI и определении дисфункции жировой ткани (ATD) до и после лечения обращает

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Показатель		Больные АГ + НАЖБП (n = 30) Me [Q25; Q75]
Возраст, годы		56,0 [52,0; 58,0]
Пол, женщины/мужчины, n (%)		6 (20,0) / 24 (80,0)
ИМТ, кг/м ²		33,0 [31,3; 34,7]
Избыточная масса тела, n (%)		5 (16,7)
Ожирение 1 ст., n (%)		25 (83,3)
ОТ/ОБ		0,92 [0,87; 0,95]
Длительность АГ, годы		5,0 [2,0; 10,0]
АГ I стадии, n (%)		4 (13,3)
АГ II стадии, n (%)		26 (86,7)
АГ 1-й степени, n (%)		9 (30,0)
АГ 2-й степени, n (%)		21 (70,0)
Общий сердечно-сосудистый риск, n (%):		
Низкий		6 (20,0)
Средний		8 (26,7)
Высокий		16 (53,3)
Офисное САД, мм рт. ст.		154,5 [148,0; 160,0]
Офисное ДАД, мм рт. ст.		94,0 [90,0; 99,0]
ЧСС, уд/мин		71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.		60,0 [55,0; 69,0]
СМАД, дневные часы	СрСАД, мм рт. ст.	142,0 [140,0; 147,0]
	СрДАД, мм рт. ст.	92,5 [91,0; 95,0]
СМАД, ночные часы	СрСАД, мм рт. ст.	128,5 [119,0; 135,0]
	СрДАД, мм рт. ст.	74,0 [65,0; 84,0]
Курение табака, n (%)		13 (26,0)
ИММЛЖ, г/м ²		135,5 [129,0–142,0]
ИММЛЖ больше 95 г/м ² у женщин и больше 115 г/м ² у мужчин, n (%)		27 (90,0)
ХБП 3а, СКФ, мл/мин/1,73 м ²		5 (16,6)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

на себя внимание увеличение числа пациентов с нормальным значением АГД ($p = 0,030$) и снижение доли пациентов со средней степенью дисфункции ($p = 0,039$). Кроме того, отмечается увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности ($p = 0,027$) после проведенного лечения. Также обращает на себя внимание снижение глюкозы крови ($p = 0,024$) и резистентности к инсулину, согласно данным расчета НОМА-IR ($p = 0,002$) и МИ ($p = 0,030$). При этом

24-недельное лечение рамиприлом и индапамидом не привело к значимым изменениям основных показателей пуринового обмена (табл. 2).

Наличие сочетанной патологии требовало дополнительной оценки состояния печени у больных АГ и НАЖБП. Наблюдалось благоприятное влияние комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние печени (табл. 3): отмечено снижение общего би-

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ, УГЛЕВОДНОГО,
ЛИПИДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель	До лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	После лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	p-значение	
ИМТ, кг/м ²	33,3 [31,3; 34,7]	32,8 [30,9; 34,4]	< 0,001*	
Подкожный жир, %	43,0 [37,2; 46,0]	41,5 [36,0; 45,0]	0,002*	
Висцеральный жир, %	12,0 [10,0; 13,0]	10,0 [9,0; 11,0]	0,002*	
АТД n (%)	Норма (VAI до 1,93)	7 (23,3)	15 (50,0)	0,029*
	Легкая степень (VAI > 1,93 < 2,32)	6 (20,0)	6 (20,0)	1,000
	Средняя степень (VAI = 2,32–3,24)	8 (26,7)	2 (6,7)	0,039*
	Тяжелая степень (VAI > 3,24)	9 (30,0)	7 (23,3)	0,385
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,5; 6,2]	5,5 [4,2; 5,6]	0,866	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,6]	1,7 [1,5; 2,1]	0,027*	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,4; 3,8]	2,5 [2,4; 3,0]	0,262	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,7; 1,3]	0,672	
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,7; 2,6]	2,0 [1,6; 2,9]	0,491	
ИА, у.е.	2,4 [1,7; 3,5]	2,2 [1,5; 2,8]	0,125	
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,2]	5,0 [5,0; 5,5]	0,024*	
Инсулин, мкМЕ/мл	5,2 [3,5; 5,7]	4,6 [2,6; 5,3]	0,082	
МИ, у.е.	5,0 [3,5; 7,4]	4,3 [3,1; 5,7]	0,030*	
МИ > 7,0 у.е., n (%)	8 (26,7)	3 (10,0)	0,090	
НОМА-IR, у.е.	1,4 [1,0; 3,2]	1,0 [0,6; 1,4]	0,002*	
НОМА-IR > 2 у.е., n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,180	
МК, мкмоль/л	357,0 [309,4; 399,8]	357,0 [307,0; 401,6]	0,489	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИА — индекс атерогенности; МИ — метаболический индекс; МК — мочевая кислота; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

Таблица 3

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель	До лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	После лечения (n = 30), Ме [Q25; Q75]	p-значение
Общий билирубин, мкмоль/л	10,8 [9,1; 15,2]	9,3 [8,7; 10,3]	0,004*
АлАТ, ЕД/л	18,0 [11,0; 29,0]	15,0 [11,7; 22,3]	0,988
АсАТ, ЕД/л	21,0 [16,0; 22,7]	19,5 [16,0; 25,0]	0,767
ГГТП, Ед/л	29,6 [19,0; 47,5]	18,4 [10,1; 25,2]	0,049*
ЩФ, Ед/л	146,5 [136; 176]	135 [133,2; 169,2]	0,465
FLI, ед.	82 [75; 93]	77,5 [68; 79]	0,028*
NFS, ед.	-1,8 [-2,1; -1,5]	-2,3 [-2,9; -1,7]	0,017*

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; FLI (Fatty Liver Index) — индекс стеатоза печени; NFS (NAFLD fibrosis score) — индекс фиброза печени; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

лирубина ($p = 0,004$), ГГТП ($p = 0,049$), индексов стеатоза FLI ($p = 0,027$) и фиброза NFS ($p = 0,017$) печени. Также статистически значимо снизилось число пациентов с АлАТ > 40 ЕД/л (5 (16,7%) против 0, $p = 0,026$).

За период наблюдения пациентов нежелательные явления не были зарегистрированы.

Обсуждение

Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида (Консилар-Д24), используемая в течение 24 недель, показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ и НАЖБП.

В ряде крупных исследований было установлено, что ИАПФ благоприятно воздействуют на ИР, углеводный и липидный обмен [24, 25]. Так, в обзоре N. S. Kalurahana (2011) подчеркивается, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к улучшению чувствительности к инсулину, тем самым способствуя устранению метаболических нарушений [26]. В отношении рамиприла в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях доказана его высокая антигипертензивная эффективность. Прием рамиприла в виде монотерапии (2,5–10 мг/сут) приводил к снижению САД и ДАД, а также способствовал достижению целевого уровня АД у большинства больных, включенных в исследование [27, 28]. Рамиприл продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, ангио- и нефропротективные свойства у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [29, 30]. Также в крупных исследованиях показано положительное влияние рамиприла на ИР, углеводный и липидный обмен у пациентов с АГ и предиабетом [31, 32].

Благоприятный эффект имеет сочетанное назначение ИАПФ с индапамидом, так как последний, являясь тиазидоподобным диуретиком, обладает не только мочегонным, но и прямым вазодилатирующим действием, который осуществляется за счет блокирования медленных кальциевых каналов в клетках сосудистой стенки, повышения синтеза простагландина E₂ (ПГЕ₂) в почках и простациклина в сосудистой стенке, также он подавляет синтез эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора и не обладает негативными метаболическими эффектами [33–35]. Согласно данным российского многоцентрового исследования МИНОТАВР, которое включало в себя пациентов с метаболическим синдромом и АГ, индапамид проявил себя как препарат, эффективно снижающий АД. При этом он оказывал положительное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, об-

ладал доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [36, 37]. Также С. И. Ксенева и соавторы (2011) отмечают отсутствие негативного влияния индапамида на ИР у больных с метаболическим синдромом [38]. В исследовании с участием пожилых пациентов с хроническим вирусным гепатитом, алкогольным гепатитом и АГ изучалась эффективность и безопасность комбинаций индапамида и ИАПФ. Ученые пришли к выводу, что данные комбинации не приводят к ухудшению функций печени у коморбидных больных [39].

В литературе представлены многочисленные данные о негативном влиянии гормонов висцерального ожирения на ИР, углеводный и липидный обмен [40, 41]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о снижении выраженности висцерального ожирения и степени дисфункции жировой ткани через 24 недели комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом в сочетании с выполнением рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела (средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и регулярная физическая активность), что способствовало улучшению показателей углеводного и липидного обменов [19]. Кроме того, отмечается уменьшение МИ и НОМА-IR, что подтверждает снижение степени ИР у больных АГ и НАЖБП при применении комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом в совокупности с нормализацией образа жизни. Важной особенностью данной антигипертензивной терапии является благоприятное влияние на структурно-функциональное состояние печени у данной категории пациентов, что также способствовало улучшению показателей углеводного и липидного обменов.

Необходимо отметить важное ограничение данного исследования, заключающееся в отсутствии контрольной группы. Эффект терапии оценивался по анализу показателей до и после проводимого лечения на одной группе пациентов.

Заключение

24-недельное лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (Консилар Д-24) совместно с рекомендациями по изменению образа жизни и снижению массы тела привели к снижению уровней офисного САД и ДАД, а также основных показателей СМАД, уменьшили степень выраженности ИР и частоту дисфункции жировой ткани, снизили выраженность висцерального ожирения в исследуемой группе. Кроме того, соблюдение лечебных рекомендаций оказало благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обменов у больных АГ и НАЖБП и привело к улучшению

структурно-функционального состояния печени — отмечалось снижение выраженности стеатоза и фиброза печени по данным расчетных индексов FLI и NFS. Полученные данные позволяют говорить о том, что комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом является высокоэффективной и демонстрирует хороший профиль безопасности.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, приказ 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant of young scientists of Volgograd State Medical University, order 29-KO of 02.06.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Вертекс», Россия. Компания не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании. / The article was published with the financial support of Vertex JSC, Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

Список литературы / References

- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274–285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531–544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
- Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond).* 2018;18(3):245–250. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-245
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. In Russian].
- Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):645–650. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650 [Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):645–650. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650. In Russian].
- Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In Russian].
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923–1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol.* 2014;60(5):1040–1045. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.009
- Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17932–17940. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17932
- Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulos A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191
- Ono M, Ochi T, Munekage K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2011;41(12):1223–1229. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00883
- Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Архив внутренней медицины. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on indicators of arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].
- Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 [Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79. In Russian].
- Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., и др. Артериальная

- гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian]
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
19. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Ершова Е. В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832. In Russian].
20. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–922. doi:10.2337/dc09-1825
21. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, GC Farrell et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi:10.1002/hep.21496
23. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О., Ушакова Т. И., Трубино Е. А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274 [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, Ushakova TI, Trubino EA et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274. In Russian].
24. Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2012;17(5):330–341. doi:10.1177/1358863x12450094
25. Mahmood IH, Abed MN, Merkhani MM. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):140–143. doi:10.12669/pjms.291.2782
26. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2011;13(2):136–149. doi:10.1111/j.1467-789x.2011.00942.x
27. Frampton JE, Peters DH. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49(3):440–466. doi:10.2165/00003495-199549030-00008
28. Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):89–97. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782 [Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Ratova LG, Libis RA, Arutyunov GP et al. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):89–97. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782. In Russian].
29. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. doi:10.1016/s0140-6736(99)12323-7
30. Колос И. П., Мартынюк Т. В., Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В., Чазова И. Е. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(2):65–71. [Kolos IP, Martynyuk TV, Safaryan AS, Nebieridze DV, Chazova IE. Effectiveness of ACE inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and overweight: CHARISMA Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(2):65–71. In Russian].
31. DREAM Trial Investigators. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi:10.1056/NEJMoa065061
32. Zidek W, Schrader J, Lüders S, Matthaer S, Hasslacher C, Hoyer J et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:1. doi:10.1186/1475-2840-11-1
33. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):90–93. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes on the background of combined antihypertensive therapy. *Ter Arkh*. 2014;86(8):90–93. In Russian].
34. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b-16b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89233-8
35. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamid in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59–64.
36. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(2):81–88. [Chazova IE, Mychka VB. Open, multicenter, randomized, scientific and practical program MINOTAUR: intermediate analysis of results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(2):81–88. In Russian].
37. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):637–645. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
38. Ксенева С. И., Бородулина Е. В., Кулакова Н. В., Семиглазова Т. А., Удут В. В. и др. Низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом в коррекции метаболического синдрома. *Терапевтический архив*. 2011;83(10):40–45. [Kseneva SI, Baradulina EV, Kulakova NV, Semiglazova TA, Udut VV. Low-dose combination of perindopril arginine with indapamide in correction of metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2011;83(10):40–45. In Russian].
39. Алферов П. К., Третьяков А. Ю. Ассоциированная патология печени в контексте длительной лекарственной коррекции

артериальной гипертензии. Клиническая геронтология. 2007;12:63–66. [Alferov PK, Tretyakov AYu. Associated liver pathology in the context of long-term drug correction of arterial hypertension. Clinical Gerontology. 2007;12:63–66. In Russian].

40. Таянский Д. А., Фирова Э. М., Шатилина Л. В., Денисенко А. Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. Проблемы эндокринологии. 2009;55(3):13–16. doi:10.14341/probl200955313–16 [Tanyanskiy DA, Firova EM, Shatilina LV, Denisenko AD. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. Probl Endocrinol (Mosk). 2009;55(3):13–16. doi:10.14341/probl200955313-16. In Russian].

41. Груздева О. В., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2-го типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2015;4(120):59–67. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-59-67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA. Relationship of obesity parameters and adiponectins with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2015;4(120):59–67. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-59-67. In Russian].

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3306–0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9016–3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–3306–0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–9016–3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.

