

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

Недогода С. В. (Волгоград)

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)

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)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

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+

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

S. V. Nedogoda (Volgograd)

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)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
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:

- 608 Чебуркин Ю. В., Сонин Д. Л., Полозов А. С., Матейкович П. А., Савочкина Е. В., Галагудза М. М. **Роль мембранной и циркулирующей форм АСЕ 2 в развитии различных патологических процессов на фоне COVID-19**
- 617 Худякова А. Д., Рагино Ю. И. **Снижение функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: систематический обзор**
- 628 Коробченко Л. Е., Гончарова Н. С., Кондори Леандро Э. И., Вахрушев А. Д., Андреева Е. М., Моисеева О. М., Михайлов Е. Н. **Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и метаанализ клинических исследований**
- 642 Недогода С. В., Ледяева А. А., Саласюк А. С., Чумачек Е. В., Цома В. В., Лутова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. В., Евдокимов К. С. **Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого COVID-19**
- 653 Свеклина Т. С., Тюрюпов М. С., Медведева В. А., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А. **Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией**
- 662 Новикова Л. Б., Латыпова Р. Ф., Новиков А. И. **Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта, ассоциированного с COVID-19**

Content:

- 608 Cheburkin Y. V., Sonin D. L., Polozov A. S., Mateikovitch P. A., Savochkina E. V., Galagudza M. M. **The role of membrane and circulating forms of ACE2 in pathological processes in COVID-19 infection**
- 617 Khudiakova A. D., Ragino Yu. I. **Reduced renal function in hypertension in young adults: a systematic review**
- 628 Korobchenko L. E., Goncharova N. S., Condori Leandro H. I., Vakhrushev A. D., Andreeva E. M., Moiseeva O. M., Mikhaylov E. N. **Pulmonary artery denervation for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of clinical studies**
- 642 Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Salasyuk A. S., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Lutova V. O., Popova E. A., Vlasov D. S., Bychkova O. I., Labaznikova V. V., Evdokimov K. S. **Blood pressure control, target organ protection and metabolic disorders control using a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in hypertensive patients survived after severe and extremely severe COVID-19**
- 653 Sveklina T. S., Tyuryupov M. S., Medvedeva V. A., Shustov S. B., Kuchmin A. N., Kozlov V. A. **The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension**
- 662 Novikova L. B., Latypova R. F., Novikov A. I. **Etiopathogenetic factors and the course of hemorrhagic stroke associated with COVID-19**

Содержание:

- 671** Местникова Е. Н., Захарова Ф. А.,
Махарова Н. В., Пинигина И. А.
**Особенности функциональной адаптации
сердечно-сосудистой системы
у спортсменов с маскированной
артериальной гипертензией**
- 683** Манасян С. Г., Ермолов С. Ю.,
Апресян А. Г., Арутюнян А. В.
**Опыт клинического применения
модифицированных методов
полигепаатографии и периферической
артериальной тонометрии в диагностике
регуляции периферического
кровообращения**
- 696** Трегубов В. Г., Недвецкая С. Н.,
Шубитидзе И. З., Покровский В. М.
**Оценка влияния терапии фозиноприлом
и зофеноприлом на регуляторно-
адаптивный статус пациентов
с хронической сердечной
недостаточностью с сохраненной
фракцией выброса левого желудочка
на фоне гипертонической болезни**
- 706** Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г.,
Конончук Н. Б., Кактурский Л. В.,
Агати Л. **Химиотерапия как возможный
триггер развития липоматоза миокарда**

Content:

- 671** Mestnikova E. N., Zakharova F. A.,
Makharova N. V., Pinigina I. A.
**Features of functional adaptation
of the cardiovascular system in athletes
with different levels of blood pressure**
- Manasyan S. G., Ermolov S. Yu.,
683 Apresyan A. G., Arutyunyan A. V.
**Modified methods of polygepatography
and peripheral arterial tonometry
in the assessment of peripheral circulation
regulation**
- 696** Tregubov V. G., Nedvetskaya S. N.,
Shubitidze I. Z., Pokrovskiy V. M.
**The regulatory adaptive status in
hypertensive patients with congestive heart
failure with preserved left ventricular
ejection fraction: the effects of fosinopril
versus zofenopril**
- 706** Avagimyan A. A., Kononchuk N. B.,
Mkrtchyan L. G., Kaktursky L. V.,
Agati L. **Chemotherapy as a possible trigger
for the myocardial lipomatosis development**



Глубокоуважаемые читатели!

В этом номере журнала не случайно значительная часть статей посвящена проблеме особенностей течения артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. После очередной волны новой коронавирусной инфекции еще более актуальным станет оптимизация ведения пациентов с постковидным синдромом. В этом аспекте представленные публикации имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Другим важным аспектом современной кардиологии является ведение пациентов с коморбидной патологией. Поэтому обзор современных данных по особенностям коррекции АД при псориазе и псориатическом артрите, снижении функции почек у лиц молодого возраста, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса имеет большое прикладное значение. В этом же ключе можно рассматривать и работу, посвященную совершенствованию методов диагностики с использованием полигепатографии, что позволяет расширить арсенал неинва-

зивных подходов к диагностике состояния печени, а это сейчас становится все более актуальным в связи с высокой распространенностью неалкогольной жировой болезни печени и ее негативным влиянием на сердечно-сосудистые риски.

Символично, что в год проведения очередных Олимпийских игр одна из публикаций касается особенностей адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов с различными уровнями артериального давления.

Также несомненный интерес представляет обзор по денервации легочной артерии при легочной гипертензии, позволяющий оценить перспективность этого метода с позиций доказательной медицины.

С уважением,

д. м. н., профессор
С. В. Недогода

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.1:616.98

Роль мембранной и циркулирующей форм ACE 2 в развитии различных патологических процессов на фоне COVID-19

Ю. В. Чебуркин¹, Д. Л. Сонин^{1,2}, А. С. Полозов^{1,3},
П. А. Матейкович¹, Е. В. Савочкина^{1,3}, М. М. Галагудза^{1,2}

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чебуркин Юрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: cheburkin_yuv@almzovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
14.12.21 и принята к печати 13.01.22.

Резюме

В обзоре литературы сделана попытка проанализировать ключевую информацию о функциях и патогенетическом значении ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE 2) у человека. ACE 2 участвует в развитии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, мальабсорбция некоторых аминокислот в кишечнике, а также пневмония нового типа COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2. На основании современных источников дана оценка роли дифференциальной экспрессии рецепторных и растворимых форм этого белка в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также механизмов участия ACE 2 в последовательном химическом превращении ангиотензина II и его влияния на функцию сердечно-сосудистой системы. Также затронута роль ACE 2 в развитии воспалительных процессов в кишечнике и влиянии на состав кишечной микробиоты. Кроме того, в обзоре представлены обобщенные данные о протеолитической активации S-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 и его участии вместе с ACE 2 в процессе внедрения вируса в клетку-мишень. В заключение рассмотрена гипотеза аутоиммунных осложнений при COVID-19, связанных с образованием иммунного комплекса S-гликопротеин-ACE 2 и выработкой аутоантител против него.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ангиотензинпревращающий фермент 2, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензин II, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, микробиота, мальабсорбция триптофана, рекомбинантные белки, пневмония COVID-19, вирус SARS-CoV-2

Для цитирования: Чебуркин Ю. В., Сонин Д. Л., Полозов А. С., Матейкович П. А., Савочкина Е. В., Галагудза М. М. Роль мембранной и циркулирующей форм ACE 2 в развитии различных патологических процессов на фоне COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):608–616. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-608-616

The role of membrane and circulating forms of ACE 2 in pathological processes in COVID-19 infection

Y. V. Cheburkin¹, D. L. Sonin^{1,2}, A. S. Polozov^{1,3},
P. A. Mateikovich¹, E. V. Savochkina^{1,3}, M. M. Galagudza^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri V. Cheburkin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Received 14 December 2021;
accepted 13 January 2022.

Abstract

The review analyzes milestone information about the function and pathogenic significance of human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 is involved in the development of diseases such as hypertension, malabsorption of certain amino acids in the intestine, and a new type of pneumonia COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus. Based on the latest literary sources, an assessment is made of the role of differential expression of receptor and soluble forms of this protein in the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as the mechanisms of ACE2 participation in the sequential chemical conversion of angiotensin II and its effect on the function of the cardiovascular system. The role of ACE2 in the development of inflammatory processes in the intestine and its effect on the composition of the intestinal microbiota are also discussed. In addition, the review presents most general data on the proteolytic activation of the S-glycoprotein of the SARS-CoV-2 virus and its participation, together with ACE2, in the process of virus introduction into the host cell. In conclusion, the hypothesis about autoimmune complications of COVID-19 associated with the formation of the S-glycoprotein-ACE2 immune complex and the production of autoantibodies is considered.

Key words: hypertension, angiotensin-converting enzyme 2, renin-angiotensin system, angiotensin II, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, microbiota, tryptophan malabsorption, recombinant proteins, COVID-19 pneumonia, SARS-CoV-2 virus

For citation: Cheburkin YV, Sonin DL, Polozov AS, Mateikovich PA, Savochkina EV, Galagudza MM. The role of membrane and circulating forms of ACE2 in pathological processes in COVID-19 infection. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):608–616. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-608-616

Введение

Впервые ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) упоминается в работах M. Donoghue и S. Tirnis, опубликованных в 2000 году [1, 2]. ACE2 широко представлен в различных тканях организма, а именно — в желудочно-кишечном тракте, почках, легких, тестикулах, а также в нервной ткани, сердце и сосудах [3–6] в виде трансмембранного рецептора, состоящего из 805 аминокислотных остатков [2]. Под действием некоторых протеолитических ферментов связанный с мембраной рецепторный

ACE2 (mACE2) может расщепляться в экстрацеллюлярной части на различные по длине, не связанные с мембраной и свободно циркулирующие во внеклеточном пространстве растворимые формы, состоящие из 740 или менее аминокислотных остатков [7]. Растворимые формы ACE2 (sACE2) представлены в очень малых концентрациях и обычно не определяются у здоровых людей. Тем не менее в условиях патологии, например, при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, пороках сердца, ожирении, сахарном диабете и других экс-

прессия и протеолитическое расщепление mACE2 усиливаются, и этот белок детектируется лабораторными методами в физиологических жидкостях организма [8–10].

Вероятная роль sACE2 в функционировании сердечно-сосудистой системы — регуляция активности ангиотензина II (АТ-II) в плазме крови [11]. В кишечнике mACE2 контролирует всасывание аминокислот и процессы воспаления [12]. В патогенезе пневмонии нового типа COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, ACE2 выступает в качестве молекулярных ворот для входа вируса в клетку [13], для чего необходимо прямое аффинное взаимодействие между рецептор-связывающим доменом S-гликопротеина «шипа» вируса и mACE2 [14]. Очевидно, что благодаря такой многофункциональности ACE2 является желанным кандидатом-мишенью при подборе лекарственных средств для лечения самых различных патологий. Основные подходы в подобных поисках — это (1) разработка тех или иных блокаторов собственно рецептора ACE2 и (2) создание эффективной конкуренции за субстраты и лиганды ACE2 с помощью растворимых и доминант-негативных форм этого рецептора [15].

ACE2 и патология сердечно-сосудистой системы

Артериальная гипертензия — одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов, умерших в результате инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. Наличие артериальной гипертензии повышает риск тяжелого течения COVID-19 [16, 17]. Из экспериментальных исследований известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку, взаимодействуя с mACE2 [18]. Отсутствие этого белка у нокаутных мышей делает их устойчивыми к другому эволюционно близкому вирусу SARS-CoV [19]. Исследования роли ACE2 в патологии сердечно-сосудистой системы показывают обширный функционал этого фермента. Поскольку ACE2 обладает функциональным антагонизмом по отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), его повышенная экспрессия обнаруживается в миокарде при различных заболеваниях сердца и сосудов, сопровождающихся активацией РААС и их ремоделированием [20]. Установлено, что активный ACE2, участвуя в ферментном каскаде ACE2/AT(1–7)/MasR, который нивелирует негативные эффекты каскада ACE/AT-II/AT1R в сердечно-сосудистой системе, способен оказывать гипотензивное, противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антифиброзное действие на ткань миокарда. Однако главный механизм вазо- и кардиопротективного эффекта ACE2 до сих

пор не раскрыт [21]. По-видимому, основной защитный эффект ACE2 у пациентов с COVID-19 определяется разрушением под действием ACE2 ангиотензина I (АТ-I), АТ-II и des-Arg9 брадикинина [22]. Это создает баланс между двумя основными ветвями РААС: «классическим сигнальным путем РААС» (ACE/AT-II/AT1R) и ветвью «анти-РААС» (ACE2/AT(1–7)/MasR). Нарушение этого баланса в сторону уменьшения экспрессии ACE2 при поражении легких у пациентов с COVID-19 и снижения продукции AT(1–7) у пациентов с артериальной гипертензией приводит к усилению влияния АТ-II и des-Arg9 брадикинина и их провоспалительного эффекта [23].

Связанная с мембраной форма является основной для ACE2, а его циркулирующая форма в норме составляет небольшой процент от общего количества и образуется путем расщепления mACE2 металлопротеиназой ADAM17 под стимулирующим влиянием АТ-II [24, 25]. При различных патологических состояниях расщепление mACE2 увеличивается, смещая баланс в сторону sACE2, повышая ее концентрацию в плазме крови и при этом незначительно уменьшая количество рецептора, представленного на поверхности клеточной мембраны [25]. Лечение ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов АТ-II (БРА) возвращает уровень mACE2 к нормальному соотношению с циркулирующей формой [26].

Начатая в 2020 году полемика по вопросу о возможном увеличении восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19 у людей, принимающих иАПФ и БРА [27, 28], продолжается до настоящего времени [29]. Опасения о повышении восприимчивости к SARS-CoV-2 основаны на единичных экспериментальных данных о повышении экспрессии ACE2 под влиянием иАПФ и БРА [30–32]. Представленные в этих работах доказательства не полностью согласуются и различаются как по выбранным препаратам, так и по исследуемым органам. Кроме того, в исследованиях использовались высокие дозы БРА. Согласно имеющимся клиническим данным, увеличение экспрессии ACE2 у людей на фоне приема этих препаратов не приводит к возрастанию тяжести течения COVID-19, тогда как низкий уровень экспрессии ACE2 у людей с артериальной гипертензией, напротив, связывают с тяжелым течением COVID-19 [23, 25, 33].

В то же время рассматривается гипотеза о том, что прием БРА инфицированными SARS-CoV-2 приводит к повышению экспрессии ACE2, что в свою очередь будет уменьшать тяжесть течения COVID-19 за счет активации «анти-РААС» сигнального пути. Однако гипотеза о том, что увеличение экспрес-

сии ACE 2 на фоне приема лозартана облегчит течение COVID-19 у амбулаторных пациентов, не подтвердилась [34]. На данный момент нет четких доказательств того, что прием иАПФ и БРА ведет к повышению экспрессии ACE 2 в тканях человека. В то же время в клиническом исследовании вещества С21 (NCT04452435), агониста Mas-рецептора (вазо- и кардиопротективного сигнального пути ACE 2/AT(1-7)/MasR), показано снижение потребности пациентов с COVID-19 в оксигенотерапии, но снижение смертности не наблюдалось [35]. В своей работе А. И. Циберкин и соавторы (2021) не обнаружили лабораторных признаков повышения активности РААС у больных с COVID-19 на фоне гипокалиемии [36].

На рисунке представлена схема активации РААС в легких, показывающая роль ACE 2 как ключевого элемента «анти-РААС». ACE 2 противодействует негативному воздействию на легкие сигнального каскада ACE/AT-II/AT1R путем передачи сигналов через MasR и AT2R. Фармакологическая терапия БРА или иАПФ может модулировать несколько компонентов системы РААС. Лечение БРА защищает от повреждения легких вследствие блокады рецептора AT1R. Возможное влияние на РААС рекомбинантного ACE2 обсуждается [37].

К настоящему времени не найдено подтверждения, что инфекция SARS-CoV-2 подавляет активность ACE 2, поэтому необходимы дополнительные клинические исследования для установления конкретного механизма взаимодействия между COVID-19, ACE 2 и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [37].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2021) по профилактике сер-

дечно-сосудистых заболеваний [38] иАПФ и БРА остаются основными препаратами, рекомендованными для комбинированной терапии артериальной гипертензии.

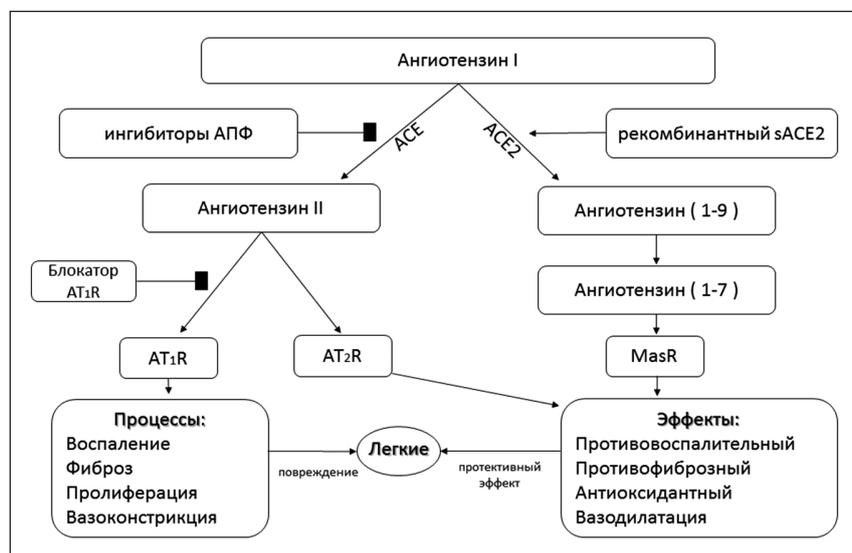
Обобщая вышесказанное, артериальная гипертензия повышает риск тяжелого течения COVID-19, что, вероятно, определяется не увеличением экспрессии ACE 2 в легких и других органах, а наоборот, уменьшением его количества за счет протеолиза его рецепторной формы, приводящего к снижению продукции AT(1-7) в тканях и дисбалансу между ветвями РААС. Опасения, что терапия иАПФ и БРА может ухудшать течение COVID-19, не подтвердились, но исследования безопасности приема или отмены этих препаратов при лечении больных COVID-19 продолжаются. Пациентам рекомендуется продолжать прием блокирующих РААС препаратов, если они были назначены для лечения артериальной гипертензии или других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ACE 2 и желудочно-кишечный тракт

Экспрессия ACE 2 была обнаружена на апикальной поверхности энтероцитов тонкой кишки, а также в более низких концентрациях в криптах ворсинок тонкой кишки и в толстой кишке [12].

Известно, что в кишечнике ACE 2 выполняет функции регуляции транспорта аминокислот, экспрессии антимикробных пептидов и поддержания видового разнообразия микробиома [39]. Рецепторы ACE 2 являются важными регуляторами воспаления кишечника, и их экспрессия выше в клетках подвздошной, двенадцатиперстной и толстой кишки, чем в клетках легких. Также было отмечено, что экспрессия mACE 2 в двенадцатиперстной киш-

Рисунок. Схема активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в легких, показывающая роль ACE2 как ключевого элемента «анти-РААС»



ке увеличивается с возрастом [40]. Была показана способность ACE2 ковалентно связываться с переносчиком нейтральных аминокислот V0AT1 на апикальной поверхности энтероцитов тонкой кишки и, контролируя поляризованную экспрессию, стабилизировать его [39, 41, 42]. Также интересен тот факт, что у нокаутных мышей с отсутствующим геном ACE2 экспрессия транспортера V0AT1 полностью отсутствует в тонком кишечнике, но обнаруживается на нормальном уровне в почках. При этом у мышей с нокаутом по коллектрину (гомолог ACE2) экспрессия V0AT1 отсутствует в почках, несмотря на присутствие ACE2. Это указывает на тканеспецифичность V0AT1 и на то, что экспрессия и функция V0AT1 в тонком кишечнике зависят от его коэкспрессии с ACE2 [39].

Вслед за снижением экспрессии транспортера аминокислот V0AT1 снижается и всасывание незаменимой аминокислоты триптофана [12], что в свою очередь приводит к понижению активности сигнального пути mTOR и нарушению экспрессии антимикробных пептидов в клетках Панета в тонкой кишке. Нарушение экспрессии антимикробных пептидов дефензинов, в свою очередь, приводит к изменению состава кишечной микробиоты. Эксперименты по трансплантации микробиоты доказывают повышенную склонность к воспалению вследствие изменения состава микробиоты, а также показывают эффективность лечения никотинамидом пациентов с пеллагрой [39].

Как результат изменений метаболизма патогенных грамотрицательных бактерий, увеличивается продукция липополисахарида, повышается проницаемость слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь стимулирует воспаление. Липополисахарид запускает активацию Толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и его сигнальных путей, что проявляется в виде «цитокинового шторма» [43, 44].

У пациентов с COVID-19 в кале были обнаружены изменения видового разнообразия микробиома, характеризующиеся повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов и уменьшением полезных комменсалов во время госпитализации. Данная картина сохранялась после того, как проходили респираторные симптомы и SARS-CoV-2 не обнаруживался в мазках из зева [45].

ACE2 и инфицирование вирусом SARS-CoV-2

Шиповидный отросток мембраны SARS-CoV-2 содержит единый гликопротеин (S), состоящий из двух соединенных перешейком функциональных субъединиц: протеина S1, несущего рецептор-связывающий домен (RBD), и протеина S2, обеспечивающие

слияние вирусной и клеточной мембран. Именно S-гликопротеин определяет круг клеток-мишеней и тропность к ним вируса. Белок «шипа» также является основной мишенью для нейтрализующих антител [46]. Необходимым условием проникновения в клетку является процесс активации S-гликопротеина — так называемый «прайминг». Сначала S-гликопротеин рассекается клеточными протеазами в области, называемой Polybasic cleavage site (сайт S1/S2), на две субъединицы, тем самым создавая условия для соединения RBD субъединицы S1 с внеклеточной частью ACE2 [47, 48]. Затем субъединица S2 дополнительно расщепляется протеазами клетки-хозяина в сайте S2', что приводит к необратимым конформационным изменениям и способствует связыванию участков слияния (Fusion Peptide и Internal Fusion Peptide) со структурами мембраны клеток-мишеней [49–51].

Подобное расщепление возможно благодаря наличию на поверхности клетки-мишени ферментов, узнающих эти сайты протеолиза. Одним из таких ферментов является трансмембранная сериновая протеаза II типа TMPRSS2 [52], которая, в частности, коэкспрессируется с ACE2 в клетках-мишенях для вируса SARS-CoV-2 — пневмоцитах II типа [53]. Указанная протеаза, кроме коронавирусов, способна активировать и вирусы гриппа [54]. В своем исследовании I. Glowacka и соавторы (2011) показали, что расщепление вирусов с помощью TMPRSS2 не только способствует их проникновению в клетку, но и снижает подверженность к ингибированию нейтрализующими антителами [53]. Как уже упоминалось выше, не только вирусные белки, но и их мишень — mACE2 — тоже подвергается протеолитическому расщеплению. D. Lambert и соавторы (2005) идентифицировали регулятор стимулированного расщепления mACE2 — металлопротеиназу ADAM17. Они показали, что этот фермент переводит трансмембранный белок в sACE2, свободно циркулирующую в физиологических жидкостях организма форму. Также эта группа ученых на примере другого вируса — SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию, получившую название тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), показала, что sACE2, лишенный трансмембранного и внутриклеточного доменов, конкурентно блокирует связывание S-гликопротеина вирусного «шипа» с mACE2 [7]. Позже разные группы ученых подтвердили это для вируса SARS-CoV-2 и предложили использовать рекомбинантный sACE2 или его части для перехвата вируса на пути к его патогенетической мишени — mACE2 [55–58].

Подобный подход к интерцепции вируса выглядит достаточно привлекательным и перспективным,

поскольку вирус показал быстрое накопление мутаций в S-гликопротеине, направленных на ускользание от высокоэффективных нейтрализующих антител [59]. Тем не менее проведенное австрийскими исследователями в 2021 году по правилам FDA международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности человеческого рекомбинантного sACE2 для лечения больных COVID-19 не показало впечатляющих положительных результатов. В ходе исследования было обнаружено повышение показателей системного воздействия препарата на организм, что проявлялось стойким снижением уровня AT-II и повышением AT(1–7) и AT(1–5), а также высоким уровнем побочных явлений в группе исследуемого препарата. Индекс «смертность (риск%)» в группе исследуемого препарата и вовсе оказался выше, чем в группе плацебо [60]. При этом в более ранних клинических исследованиях рекомбинантного sACE2 была показана относительная безопасность и хорошая переносимость препарата здоровыми добровольцами и пациентами с ОРДС, негативные гемодинамические эффекты при этом не проявлялись [61, 62]. Положительные эффекты sACE2 на течение коронавирусной инфекции и ОРДС были также обнаружены на экспериментальных моделях у мышей [63].

Кроме того, Р. McMillan и В. Uhal (2020), опираясь на ранее полученные данные других исследователей, предложили аутоиммунную теорию осложнений SARS-CoV-2, согласно которой образовавшийся белковый комплекс вируса и sACE2 становится антигенным, что может вызывать образование антител не только против вируса, но также и частей рецепторов ACE и ACE2. Это делает потенциально чувствительным к аутоиммунному повреждению все органы и ткани, в которых экспрессируются эти рецепторы — желудочно-кишечный тракт, легкие, сердечно-сосудистая система. Образование анти-ACE/ACE2 IgG может вызывать различные поражения, от васкулита до тяжелого отека легких с ОРДС, как это происходит при COVID-19. Различия в клинических проявлениях у разных людей заключаются в индивидуальных особенностях иммунизации, титрах аутоантител, соотношениях трансмембранных и растворимых форм ACE2. Чем выше уровни циркулирующих форм ACE2 в сыворотке, тем более вероятно, что организм отреагирует иммунным ответом. Этим может объясняться высокая интенсивность воспалительного ответа при заболеваниях системы кровообращения, вызывающих высокую смертность во всем мире [64–68].

Выводы

Широко представленный в организме ACE2 выполняет различные функции в зависимости от ткани и органа. В сердечно-сосудистой системе ACE2 обеспечивает баланс между двумя основными ветвями РААС: «классическим сигнальным путем РААС» (ACE/AT-II/AT1R) и ветвью «анти-РААС» (ACE2/AT(1–7)/MasR). В кишечнике mACE2 контролирует всасывание некоторых аминокислот, состав микробиоты и процессы воспаления. Вирус SARS-CoV-2 использует мембранную форму ACE2 в качестве молекулярных ворот для входа в клетку, что ведет к уменьшению экспрессии ACE2 в тканях и расстройству функции органов, пораженных SARS-CoV-2. Артериальная гипертензия повышает риск тяжелого течения COVID-19, что, вероятно, определяется не увеличением экспрессии ACE2 в легких и других органах, а наоборот, уменьшением его количества, приводящего к дисбалансу между ветвями РААС. Опасения, что терапия иАПФ и БРА может ухудшать течение COVID-19 не подтвердились, но исследования безопасности приема или отмены этих препаратов при лечении больных COVID-19 продолжают. Пациентам рекомендуется продолжать прием блокирующих РААС препаратов, если они были назначены для лечения артериальной гипертензии или других заболеваний сердечно-сосудистой системы. При назначении терапии также необходимо учитывать возможный рост патогенной микрофлоры кишечника, связанный с нарушением аминокислотного транспорта, что в результате приводит к возникновению интестинального воспалительного процесса. Попытка использования sACE2 в качестве лекарственного средства, способного перехватывать вирус в организме человека, показала слабые места данной стратегии. Исследователям пока не удалось решить возникшие при подобной терапии проблемы, связанные с системным ответом РААС и возможным образованием иммунных комплексов «рекомбинантный sACE2 + SARS-CoV-2», вызывающих аутоиммунный ответ у больных COVID-19.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания МЗ РФ № 121031100284–7. / The work is performed within State task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121031100284–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme — related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1–E9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
2. Tipnis S, Hooper N, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner A. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275(43):33238–33243. doi:10.1074/jbc.M002615200
3. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi:10.1002/path.1570
4. Doobay M, Talman L, Obr T, Tian X, Davisson R, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R373–R381. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006
5. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark K. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532(1–2):107–110. doi:10.1016/S0014-5793(02)03640-2
6. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
7. Lambert D, Yarski M, Warner F, Thornhill P, Parkin E, Smith A et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 2005;280(34):30113–30119. doi:10.1074/jbc.M505111200
8. Arendse L, Danser A, Poglitsch M, Touyz R, Burnett J, Llorens-Cortes C et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev.* 2019;71(4):539–570. doi:10.1124/pr.118.017129
9. Shaltout H, Westwood B, Averill D, Ferrario C, Figueroa J, Diz D et al. Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine, and serum of sheep: evidence for ACE2-dependent processing of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F82–F91. doi:10.1152/ajprenal.00139.2006
10. Úri K, Fagyas M, Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure. *PloS One.* 2014;9(4):e87845. doi:10.1371/journal.pone.0087845
11. Epelman S, Tang WH, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(9):750–754. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.088
12. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477–481. doi:10.1038/nature11228
13. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562–569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
14. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veasley D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
15. Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
16. 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
17. World Health Organization. Hypertension and COVID-19 [Internet]. 17 June 2021, COVID-19: Scientific briefs. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Hypertension-2021.1
18. Surma S, Romańczyk M, Łabuzek K. Coronavirus SARS-CoV-2 and arterial hypertension — facts and myths. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(285):195–198. PMID:32564046.
19. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus — induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267
20. Wang J, He W, Guo L, Zhang Y, Li H, Han S et al. The ACE2-Ang (1–7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1973–1981. doi:10.3892/mmr.2017.6848
21. Zhu H, Zhang L, Ma Y, Zhai M, Xia L, Liu J et al. The role of SARS-CoV-2 target ACE2 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2021;25(3):1342–1349. Published online 2021 Jan 14. doi:10.1111/jcmm.16239
22. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(PtA):21–38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005
23. Chaudhry F, Lavandero S, Xie X, Sabharwal B, Zheng YY, Correa A et al. Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. *Open Heart.* 2020;7(2): e001424. doi:10.1136/openhrt-2020-001424
24. Шатунова П. О., Быков А. С., Свитич О. А., Зверев В. В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;4:339–345. [Shatunova PO, Bykov AS, Svitich OA, Zverev VV. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2020;4:339–345. In Russian].
25. Danser A, Epstein M, Battler D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382–1385. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
26. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1804–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311
27. Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Тыренко В. В., Жданов К. В., Козлов К. В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Артериальная гипертензия.* 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 [Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Zhdanov CV, Kozlov CV. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262. In Russian].

28. 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 NSh, Gareeva DF, Ishmetov VSh, 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].
29. Chu C, Zeng S, Hasan A, Hoher C, Krämer B, Hoher B. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2475–2492. doi:10.1111/bcp.14660
30. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1–7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180–190. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
31. Ferrario C, Jessup J, Chappell M, Averill D, Brosnihan K, Tallant E et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
32. Soler M, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F398–F405. doi:10.1152/ajprenal.90488.2008
33. Rico-Mesa J, White A, Anderson A. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):31. doi:10.1007/s11886-020-01291-4
34. Puskarich M, Cummins N, Ingraham N, Wacker D, Reilkoff R, Driver B et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100957. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100957
35. Tornling G, Batta R, Porter J, Williams B, Bengtsson T, Parmar K et al. Seven days treatment with the angiotensin II type 2 receptor agonist C21 in hospitalized COVID-19 patients; a placebo-controlled randomised multi-centre double-blind phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101152. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101152
36. Циберкин А. И., Головатюк К. А., Быкова Е. С., Андреева А. Т., Вашукова М. А., Цой У. А. и др. 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 [Tsiberkin AI, Golovatyuk KA, Bykova ES, Andreeva AT, Vashukova MA, Tsoy UA et al. 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. In Russian].
37. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):403–407. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137935
38. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Böck M et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
39. Perlot T, Penninger JM. ACE2 — from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect*. 2013;15(13):866–873. doi:10.1016/j.micinf.2013.08.003
40. Zhang H, Li H, Lyu J, Lei X, Li W, Wu G et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020;96:19–24. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.027
41. Camargo S, Singer D, Makrides V, Huggel K, Pos K, Wagner C et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations. *Gastroenterology*. 2009;136(3):872–882. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.055
42. Kowalczyk S, Bröer A, Tietze N, Vanslambrouck JM, Rasko JE, Bröer S. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele. *FASEB J*. 2008;22(8):2880–2887. doi:10.1096/fj.08-107300
43. Perrin-Cocon L, Aublin-Gex A, Sestito S, Shirey K, Patel M, André P et al. TLR4 antagonist FP7 inhibits LPS-induced cytokine production and glycolytic reprogramming in dendritic cells, and protects mice from lethal influenza infection. *Sci Rep*. 2017;7:40791. doi:10.1038/srep40791
44. Gribar S, Anand R, Sodhi C, Hackam D. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):493–498. doi:10.1189/jlb.0607358
45. Zuo T, Zhang F, Lui G, Yeoh Y, Li A, Zhan H et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048
46. Bosch B, van der Zee R, de Haan C, Rottier P. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77(16):8801–8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
47. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
48. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
49. Wong S, Li W, Moore M, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3197–3201. doi:10.1074/jbc.C30052000
50. Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*. 2012;4(4):557–580. doi:10.3390/v4040557
51. Millet J, Whittaker G. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015;202:120–134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
53. Glowacka I, Bertram S, Müller M, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011;85(9):4122–4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
54. Böttcher E, Matrosovich T, Beyerle M, Klenk H, Garten W, Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol*. 2006;80(19):9896–9898. doi:10.1128/JVI.01118-06
55. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey G et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting

enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319(4):1216–1221. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.114

56. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer R, Stahl M et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):905–913.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004

57. Lei C, Qian K, Li T, Zhang S, Fu W, Ding M et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun.* 2020;11(1):2070. doi:10.1038/s41467-020-16048-4

58. Zhang G, Pomplun S, Loftis AR et al. Investigation of ACE2 N-terminal fragments binding to SARS-CoV-2 spike RBD. *bioRxiv*; 2020. [Preprint]. doi:10.1101/2020.03.19.999318

59. Baum A, Fulton B, Wloga E, Copin R, Pascal K, Russo V et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020;369(6506):1014–1018. doi:10.1126/science.abd0831

60. Clinical trial NCT04335136. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (rhACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APN01-COVID-19). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335136>

61. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Bruggisser M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(9):783–792. doi:10.1007/s40262-013-0072-7

62. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson T, Boyd J, Christie J et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x

63. Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. *Nat Med.* 2005;11(8):821–822. doi:10.1038/nm0805-821

64. McMillan P, Uhal BD. COVID-19 — a theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol.* 2020;7(1):17–19.

65. Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, Mimori A. Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3): R85. doi:10.1186/ar3012

66. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059.

67. Danilov S, Muzykantov V, Martynov A, Atochina E, Sakharov I, Trakht I et al. Lung is the target organ for a monoclonal antibody to angiotensin-converting enzyme. *Lab Invest.* 1991;64(1):118–124.

68. Camussi G, Biesecker G, Caldwell P, Biancone L, Andres G, Brentjens J. Role of the membrane attack complex of complement in lung injury mediated by antibodies to endothelium. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;102(3):216–223. doi:10.1159/000236529

Информация об авторах

Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin_d@mail.ru;

Полозов Александр Сергеевич — лаборант научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории физиологии питания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, ORCID: 0000-0001-6980-6094, e-mail: polozovalexandr20@gmail.com;

Матейкович Полина Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний и научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6569-4416, e-mail: sandhani@yandex.ru;

Савочкина Елизавета Васильевна — лаборант научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории физиологии питания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, ORCID: 0000-0002-1874-2067, e-mail: lisasav108@gmail.com;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Author information

Yury V. Cheburkin, MD, PhD, Senior Researcher, Head, Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Head, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin_d@mail.ru;

Alexander S. Polozov, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Laboratory of Physiology of Nutrition, Pavlov Institute of Physiology, ORCID: 0000-0001-6980-6094, e-mail: polozovalexandr20@gmail.com;

Polina A. Mateikovich, Junior Researcher, Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases and the Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6569-4416, e-mail: sandhani@yandex.ru;

Elizaveta V. Savochkina, Research Laboratory Assistant, Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Laboratory of Physiology of Nutrition, Pavlov Institute of Physiology, ORCID: 0000-0002-1874-2067, e-mail: lisasav108@gmail.com;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Experimental Medicine, Chief Researcher, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Head, Department of Pathological Physiology of the Institute of Medical Education, Almazov Center, Professor, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagoudza@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1-055.7

Снижение функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: систематический обзор

А. Д. Худякова, Ю. И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Худякова Алена Дмитриевна,
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
E-mail: alene.elene@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
27.05.21 и принята к печати 21.08.21.*

Резюме

Целью систематического обзора являлось найти ответ на вопрос: «Влияет ли повышение артериального давления на функцию почек в молодом возрасте?». **Материалы и методы.** Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «гипертензивная нефропатия», «снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии» на русском и английском языках. Использовались поисковые системы «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА» и PubMed.gov. Критериями включения стали молодой возраст обследованных (от 18 до 44 лет), отсутствие сопутствующей патологии. В анализ включались только публикации последних 5 лет (2015–2020). **Результаты.** Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 18 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ. **Заключение.** Анализ литературы последних 5 лет позволяет нам предполагать, что у лиц молодого возраста повышение артериального давления нарушает функцию почек. Однако имеющиеся современные исследования имеют ряд существенных ограничений. До сих пор остаются неясными гендерные особенности, факторы риска снижения функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, а главное — патогенетические основы почечной дисфункции.

Ключевые слова: гипертензивная нефропатия, снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии, лица молодого возраста, систематический обзор

Для цитирования: Худякова А. Д., Рагино Ю. И. Снижение функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: систематический обзор. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):617–627. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-617-627

Reduced renal function in hypertension in young adults: a systematic review

A. D. Khudiakova, Yu. I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Alyona D. Khudiakova,
RIIPM — Branch of IC&G SB RAS,
175/1 B. Bogatkova street, Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: alene.elene@gmail.com

Received 27 May 2021;
accepted 21 August 2021.

Abstract

Objective. The aim of the systematic review was to find an answer to the question: «does an increased blood pressure affect kidney function at young age?». **Design and methods.** The following key words were used to search for relevant publications: “hypertensive nephropathy”, “reduction of glomerular filtration rate in arterial hypertension” in Russian and English. We used “eLIBRARY.RU — SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY” and PubMed.gov databases. The inclusion criteria were the young age of the examined patients (from 18 to 44 years), the absence of concomitant pathology. The analysis included only publications of the last 5 years (2015–2020). **Results.** A total of 18 articles were selected from Russian and international databases that meet inclusion criteria. **Conclusions.** Based on the analysis of the literature of the last 5 years we assume that increase in blood pressure disrupts kidney function in young people. However, the current data a number of limitations. Until now, gender characteristics, risk factors for decreased renal function in hypertension in young people, and most importantly, the pathogenetic basis of renal dysfunction remain unclear.

Key words: hypertensive nephropathy, reduction of glomerular filtration rate in hypertension, young people, systematic review

For citation: Khudiakova AD, Ragino Yu I. Reduced renal function in hypertension in young adults: a systematic review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):617–627. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-617-627

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска (ФР) являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. В свою очередь нарушение функции почек при артериальной гипертензии (АГ) становится самостоятельным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функцией почек на 64% выше, чем у лиц с их сохранной функцией [2].

В системе кровообращения почка выполняет роль своеобразного регулятора, определяющего величину систолического артериального давления (АД) и обеспечивающего по механизму обратной связи его долгосрочную стабилизацию на определенном уровне.

Наличие метаболического синдрома увеличивает вероятность развития хронической болезни почек (ХБП) не менее чем в 2,6 раза, и каждая из его составляющих ассоциирована с повышенным риском развития альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гипертензивный нефросклероз как причина терминальной хронической почечной недостаточности находится на 2-м месте после сахарного диабета [4].

В исследовании RIUMA было показано, что умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска кардиальной смерти, а уровень АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. ассоциирован с высоким риском развития альбуминурии. Развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии дополнительных ФР (гиперурикемии, гипергликемии и дислипидемии) [5, 6].

В исследовании ЭССЕ-РФ при многофакторном регрессионном анализе было показано, что все кардиометаболические ФР независимо ассоциированы со снижением СКФ, при этом возрастной диапазон обследованных лиц составил 25–64 года [7].

Хотелось бы заметить, что в большинстве исследований средний возраст обследуемых был около 50 лет, тогда как скачкообразные инволютивные изменения в почках начинаются с 49-летнего возраста [8].

По данным систематического анализа для исследования Global Burden of Disease Study, в период с 1990 по 2017 год глобальный уровень смертности от ХБП среди всех возрастов увеличился на 41,5%, произошло 35,8 миллионов случаев развития терминальной почечной недостаточности, требующих проведения заместительной почечной терапии [9]. Логично предположить, что изменения в почках начинаются задолго до развития терминальной почечной недостаточности.

Исходя из вышесказанного, **целью** систематического **обзора** было найти ответ на вопрос: «Влияет ли повышение артериального давления на функцию почек в молодом возрасте?».

Материалы и методы

Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «гипертензивная нефропатия», «снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии», “hypertensive nephropathy”, “reduction of glomerular filtration rate in arterial hypertension”, в том числе общепринятые сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АД — артериальная гипертензия, GFR — glomerular filtration rate. Для поиска русскоязычной литературы использовалась поисковая система «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА», для поиска англоязычной литературы использовалась поисковая система PubMed.gov. Критериями включения стали молодой возраст обследованных (от 18 до 44 лет), отсутствие сопутствующей патологии (сахарного диабета, первичных заболеваний почек, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и так далее). В анализ включались только публикации последних

5 лет (2015–2020) и не включались литературные обзоры, клинические исследования препаратов и исследования, проведенные на животных.

Результаты

Всего в русскоязычной поисковой системе было найдено 111 источников. 58 статей исключено из анализа, поскольку у обследованных лиц была сопутствующая патология, 44 — потому что средний возраст обследованных лиц был более 44 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 русскоязычных статей.

Всего в англоязычной поисковой системе было найдено 134 источника. 91 статья исключена из анализа, поскольку у обследованных лиц была сопутствующая патология, 34 — поскольку средний возраст обследованных лиц был более 44 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 англоязычных статей.

Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 18 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ (табл.).

Исследование, проведенное в Узбекистане на молодых женщинах с гипертонической болезнью, показало, что признаки ХБП встречались в 21,8% случаев. Также было отмечено, что чем моложе возраст пациента и дольше длительность гипертонической болезни, тем больше вероятность развития гипертензивной нефропатии. Также на риск развития гипертензивной нефропатии влияло курение. Хотя выборка в данном исследовании была достаточной и включала в себя 156 женщин, оно имело ряд ограничений. Так, в исследование включались пациентки, находящиеся на стационарном лечении, что говорит о более тяжелом течении основного заболевания. Исследователи не упоминают о препаратах, которые принимали пациентки, в частности для снижения АД. Анализ получаемой терапии у лиц с АД и нормальной функцией почек не проводился, хотя нефропротективное действие многих лекарственных средств не вызывает сомнений. Также обращает на себя внимание использование достаточно устаревших критериев ХБП — K/DOQI 2006 года [10].

Для оценки почечной гемодинамики был проведен анализ 24 пациентов, которые были разделены на две группы: лиц с АД и признаками поражения почек и без них. Также была подобрана контрольная группа потенциально здоровых лиц. Стоит отметить, что расчетная СКФ была схожа у пациентов с АД и гипертензивной нефропатией и у лиц с АД без признаков поражения почек. Уровни функционального почечного резерва в этих группах были снижены по сравнению с контролем [11]. Тот факт,

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
1	З. Н. Хамидова и соавторы (2016)	Включены женщины 20–49 лет с АГ. Деление на группы по принципу наличия или отсутствия гипертензивной нефропатии	Более высокий риск развития гипертензивной нефропатии у пациентов с АГ, развившейся в более молодом возрасте
2	Е. С. Крутиков и соавторы (2015)	Включено 148 больных эссенциальной АГ I–II стадии без клинически выраженной нефропатии. Средний возраст $41,4 \pm 3,2$ года	У пациентов с установленным диагнозом АГ и без клинических признаков поражения почек определялось нарушение почечной гемодинамики независимо от стадии АГ
3	Б. И. Гельцер и соавторы (2020)	Когортный ретроспективный анализ 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины), медиана возраста 38 лет	Изолированная систолическая маскированная АГ характеризовалась максимальным риском клубочковой гиперfiltrации, изолированная диастолическая маскированная АГ — снижением СКФ и сосудистым ремоделированием, систолодиастолическая маскированная АГ — гипертрофией миокарда левого желудочка
4	О. Н. Антропова и соавторы (2019)	Включено 112 пациентов с высоким нормальным АД и АГ в возрасте от 25 до 44 лет	У пациентов с высоким нормальным АД в 2 раза чаще, чем у пациентов с АГ, отмечали гиперfiltrационные нарушения функции почек и на 11% реже — снижение СКФ до $60 \text{ мл/мин/1,73 см}^2$. Только среди лиц с АГ диагностирована микроальбуминурия более 30 мг/сут
5	В. С. Чулков и соавторы (2019)	Включен 251 человек. Группы исследования: 1-я — пациенты с эссенциальной АГ (средний возраст $33,1 \pm 8,7$ года), 2-я — пациенты с абдоминальным ожирением (средний возраст $31,9 \pm 8,9$ года), 3-я — пациенты с АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст $36,5 \pm 6,9$ года), 4-я — контрольная группа (средний возраст $30,3 \pm 7,8$ года)	Получены более низкие уровни СКФ по сравнению с контрольной группой во всех 3 группах. В 1-й группе средняя СКФ составила $77,6 \text{ мл/мин/1,73 см}^2$, во 2-й — $76,3 \text{ мл/мин/1,73 см}^2$, в 3-й — $73,8 \text{ мл/мин/1,73 см}^2$
6	Н. А. Ковалькова и соавторы (2019)	Одномоментное популяционное исследование. Включено 1074 человека, из них 43,6% мужчин. Средний возраст мужчин составил $35,76 \pm 5,9$ года, женщин — $36,10 \pm 6,02$ года	Средние значения СКФ ниже при АГ, повышенном систолическом АД, повышенном диастолическом АД, у мужчин. Не выявлено ассоциаций СКФ с систолическим АД ни у мужчин, ни у женщин. У лиц 25–45 лет снижение СКФ ассоциировалось с повышением диастолического АД
7	А. Гаиров и соавторы (2016)	Включено 24 пациента с АГ (10 пациентов с нефропатией (средний возраст $32,5 \pm 9,08$ года) и 14 пациентов без (средний возраст $37,8 \pm 6,4$ года). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев (средний возраст $32,4 \pm 10,4$ года)	Средний уровень СКФ был схож у пациентов с АГ и у пациентов с гипертензивной нефропатией, уровни функционального резерва почек были снижены по сравнению с контролем. Наблюдалась значимая отрицательная корреляция функционального почечного резерва с уровнями АД и микроальбуминурией

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
8	Е. I. Okaka и соавторы (2017)	Ретроспективный опрос, в котором участвовали пациенты, госпитализированные в отделение гемодиализа. Включено 217 человек. Мужчин 64,1%. Средний возраст $42,5 \pm 17,4$ года	Пациентов в возрасте < 40 лет было 110 (50,7%), а пациентов пожилого возраста (> 60 лет) — 42 (19,4%). У большинства пациентов (84,8%) диагностирована ХБП, а наиболее частой причиной ХБП была АГ — у 44 пациентов (25,7%)
9	N. C. Hodel и соавторы (2018)	Эпидемиологическое исследование. Включено 952 пациента — 32% мужчин. Средний возраст 37 лет	У 27% пациентов АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., женщин больше, чем мужчин. При однофакторной логистической регрессии — возраст, повышение систолического АД, АГ и туберкулез в анамнезе были связаны с нарушением функции почек
10	С. Г. Шулькина и соавторы (2017)	Включено 170 человек 25–55 лет. 1-я группа — 90 пациентов с ожирением в сочетании с АГ. 2-я группа — 50 пациентов с ожирением без АГ. 3-я группа — пациенты с АГ и дислипидемией без ожирения. Группа сравнения — 50 пациентов без ожирения	1-я и 3-я группа не различались по уровню СКФ, альбуминурии, цистатину С крови. Микроальбуминурия была установлена у 24,4% пациентов 1-й группы и в 13,3% в 3-й группе. При расчете СКФ по формуле Ноек СКФ в 1-й группе была значимо ниже, чем в группах сравнения, а в 3-й группе ниже, чем у здоровых респондентов
11	Н. А. Мухин и соавторы (2017)	Включено 130 больных ХБП (средний возраст $41 \pm 6,7$ года).	Снижение концентрации белка Klotho было меньше выражено у больных, у которых для коррекции АГ использовались блокаторы рецепторов к ангиотензину II
12	С. Г. Шулькина и соавторы (2016)	Включено 38 пациентов с АГ 1–2-й степени, I–II стадии, без поражения почек в анамнезе и патологических изменений в общем анализе мочи. Средний возраст $42,3 \pm 8,3$ года	У больных АГ выявлено снижение СКФ по сравнению с контрольной группой. Установлена положительная корреляция величины микроальбуминурии с уровнем диастолического АД, креатинина, общего холестерина и отрицательная — со значением СКФ
13	U. Wali и соавторы (2019)	Включено 78 человек. 39 человек с нормальным АД (группа 1) и 39 человек с АГ (группа 2). Средний возраст $38,74 \pm 5,71$ года в группе 1 и $38,07 \pm 3,84$ года в группе 2	Расчетная СКФ на основе цистатина С ниже в группе 2, чем в группе 1. Цистатин С в сыворотке отрицательно коррелировал с повышенным АД
14	С. Catena и соавторы (2017)	Включено 242 человека с впервые диагностированной АГ. Средний возраст 44 ± 11 лет	Повышение соотношения альбумин/креатинин в моче было связано с повышением АД, уровня ХС ЛПНП и альдостерона в плазме и снижением СКФ. Альбуминурия была обнаружена у 17% человек, и эти пациенты имели более высокие уровни АД и альдостерона в плазме и более низкие значения СКФ. Соотношение альбумин/креатинин в моче прямо коррелировало с АД и уровнем альдостерона в плазме
15	М. Y. Yu и соавторы (2020)	Включены пациенты с гипертензивной нефропатией (n = 9, средний возраст $33,8 \pm 4,9$ года), IgA нефропатией (n = 7, средний возраст $25,3 \pm 5,5$ года) и нормальными почками (n = 6, средний возраст $20,3 \pm 2,4$ года) в качестве контролей	Систолическое и диастолическое АД у пациентов с гипертензивной нефропатией было значительно выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией и контрольной группы, а функция почек также была значительно ниже, чем у обоих контролей. Исследование продемонстрировало связь между гипертензивной нефропатией и фактором транскрипции KLF15

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
16	L. Y. Milovanova и соавторы (2016)	Включено 130 пациентов с ХБП С1–5-й стадии. Средний возраст $41 \pm 6,7$ года	Причиной ХБП были хронический гломерулонефрит (30 человек), тубулоинтерстициальный нефрит (23 человека), поликистоз почек (22 человека), АГ (28 человек), сахарный диабет 2-го типа (27 человек). Изменение концентрации белка Klotho происходит по мере снижения СКФ, начиная с ХБП С3а. Степень повышения АД обратно коррелировала с уровнем белка s-Klotho
17	Q. Lu и соавторы (2019)	Включены 60 пациентов с впервые выявленной АГ, из них 31 человек с гипертензивной нефропатией и 18 человек с нормальным АД. Средний возраст $42,6 \pm 7,4$ года	miR-103a-3p влияет на ангиотензин II-индуцированное повреждение почек
18	N. H. Vuus и соавторы (2016)	Включено 110 человек с отягощенным анамнезом по АГ. Средний возраст 30 лет	Кандесартан снижает сопротивление афферентных артериол на 14%. Через 10 лет после отмены отмечено повышение систолического и диастолического АД по сравнению с исходным уровнем, без различий между группами лечения. Высокий уровень сопротивления афферентных артериол после лечения был связан с более высоким уровнем АД, но 24-часовой контроль АД показал сходные значения АД у пациентов с низким и высоким сопротивлением афферентных артериол, они не различались между группами лечения

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АД — артериальное давление; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

что авторами не обнаружены различия в уровнях СКФ и функционального почечного резерва между группами с гипертензивной нефропатией и без нее, может свидетельствовать о том, что изменения в почках у лиц молодого возраста происходят намного раньше, чем мы можем увидеть клинические проявления. Однако исследователями также не учитывались прием антигипертензивных препаратов и пол, размер выборки был крайне мал.

Небольшая исследовательская работа (148 человек), направленная на изучение критериев доклинической диагностики гипертензивной нефропатии, продемонстрировала, что у пациентов с эссенциальной АГ без клинически выраженной нефропатии происходит обеднение внутривисцерального кровотока с повышением индексов внутривисцерального сопротивления [12]. В данное исследование не включались пациенты, получающие постоянную антигипертензивную терапию, что делает полученные результаты более объективными. Однако небольшой объем выборки, отсутствие данных о наличии абдоминаль-

ного ожирения и особенности климата (исследование проведено на пациентах Симферополя) могут ограничивать значимость полученных данных. Эти данные говорят в пользу того, что изменения в почках могут происходить задолго до снижения уровня СКФ при АГ.

Самостоятельным ФР развития ХБП является ожирение, в частности, абдоминальное. Повышение индекса массы тела на 10% ассоциировано со стойким снижением СКФ в 1,27 раза [13]. Для выявления факторов, ассоциированных с поражением почек при эссенциальной АГ, абдоминальном ожирении и сочетании АГ с абдоминальным ожирением у лиц 18–44 лет, было обследовано 251 человек. Пациенты делились на группы в зависимости от наличия АГ, абдоминального ожирения или сочетания этих факторов. Стоит отметить, что наиболее низкий уровень СКФ был получен в группе с АГ и абдоминальным ожирением, однако во всех группах СКФ была ниже, чем в группе контроля, а различия по уровню СКФ между группами оказались незначи-

мыми [14]. Отсутствие различий между группами с АГ и абдоминальным ожирением могут говорить о том, что в молодом возрасте эти факторы являются самостоятельными и независимо вносят вклад в поражение почек. Стоит отметить, что исследование также ограничивается отсутствием данных о приеме антигипертензивных препаратов.

Исследование, включавшее 112 человек с высоким нормальным АД (47 человек) и эссенциальной АГ (65 человек), показало, что у пациентов с высоким нормальным АД в 2 раза чаще, чем у пациентов с АГ, отмечаются гиперfiltrационные нарушения функции почек. Умеренное снижение СКФ чаще регистрировалось у пациентов с АГ [15]. В статье не упоминается прием антигипертензивных препаратов среди лиц с установленным диагнозом АГ, что является существенным недостатком. Однако полученные данные о том, что изменения в функциональных особенностях почек происходят уже на этапе предгипертензии, позволяют нам считать, что первые изменения в почках наступают еще до стойкого повышения АД и утяжеляют течение АГ [16].

Стоит отметить, что снижение СКФ при АГ также имеет и половые отличия. Ранее описанные исследования не учитывали пол исследованных. Эпидемиологическое исследование 1074 человек молодого возраста (25–44 лет) показало, что у мужчин с АГ частота сниженной СКФ составила 14,5%, без АГ — 9,8%; у женщин — 34,5 и 34,0% соответственно. Обращает на себя внимание, что в молодой популяции снижение СКФ ассоциировано с повышением именно диастолического АД [17], хотя известно, что повышение систолического АД связано с увеличением риска развития ХБП. Существенным недостатком проведенного исследования является отсутствие анализа на альбуминурию и мочевого осадка, что могло бы существенно увеличить число обследованных с нарушением функции почек. Однако полученные данные расширяют представления об особенностях течения кардиоренальных взаимоотношений, как в молодом возрасте, так и в зависимости от пола.

Исследование, проведенное в Нигерии, было направлено на определение изменения характера АД у пациентов, находящихся на гемодиализе. Всего в исследование было включено 217 пациентов разных возрастных групп, включая пациентов старше 45 лет. Однако в ходе анализа были получены данные о том, что доля пациентов старше 60 лет составила всего 19,4%, а средний возраст пациентов был $42,5 \pm 17,4$ года. Также стоит отметить, что мужчины нуждались в гемодиализе почти в 2 раза чаще, чем женщины, причем наиболее частой причиной ХБП была АГ (44%) [18].

Еще одно эпидемиологическое исследование населения Танзании, направленное на оценку распространенности ХБП и включавшее 952 пациента, наблюдающихся в амбулаториях (средний возраст составлял 37 лет (диапазон 18–91), у 57% ($n = 537$) ≤ 40 лет), продемонстрировало, что 27% обследованных имели АГ, при этом у 11,5% обследованных в возрасте моложе 64 лет была диагностирована ХБП. По данным однофакторного регрессионного анализа, повышенный уровень систолического АД и длительность повышения АГ имели прямую связь с функцией почек [19]. Предполагаемые данные о распространенности ХБП основаны на однократном измерении отношения альбумина к креатинину и сывороточного креатинина. Следовательно, распространенность сниженной СКФ и альбуминурии можно переоценить.

Но, несмотря на то, что средний возраст обследованных в приведенных выше эпидемиологических исследованиях был меньше 44 лет, вклад пожилых лиц мог быть достаточно весомым и искажать характеристики молодой популяции. Также стоит отметить, что негроидная раса более подвержена развитию ХБП, особенно на фоне АГ, что не дает возможности экстраполировать эти данные на европеоидную популяцию.

Наряду с оценкой распространенности и ассоциаций АГ со сниженной СКФ особую актуальность приобретают исследования биомаркеров почечной дисфункции при АГ, которые также могут пролить свет на влияние АД на функцию почек у молодых лиц. Исследование, проведенное на 242 пациентах (средний возраст 44 ± 11 лет) с впервые диагностированной эссенциальной АГ, показало, что повышение соотношения альбумин/креатинин в моче связано со значительным и прогрессивным повышением АД и уровня альдостерона в плазме, а также со снижением СКФ. Альбуминурия была выявлена у 17% пациентов, при этом у них отмечались более высокие показатели АД, альдостерона в плазме и более низкие уровни СКФ. Соотношение альбумин/креатинин в моче прямо и независимо коррелировало с АД [20]. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты, принимающие антигипертензивные препараты, с сопутствующей почечной патологией и сахарным диабетом, что дает нам возможность сделать вывод, что снижение почечной функции вызвано именно АГ. Ограничивающим фактором является отсутствие возможности проследить причинно-следственные связи, что связано с одномоментным дизайном исследования.

Одно из исследований, включавшее 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет, направленное на изучение цистатина С и коллагена IV типа, показало, что

группа пациентов с АГ не различалась в зависимости от сопутствующих кардиометаболических ФР по уровню СКФ, альбуминурии и цистатину С крови. Альбуминурия определялась у 24,4% пациентов группы АГ и ожирения, в группе АГ и дислипидемии — у 13,3%. При этом после расчета СКФ по цистатину С СКФ в группе с АГ и ожирением была значимо ниже, чем в группах сравнения, а в группе с АГ и дислипидемией ниже, чем у здоровых респондентов. Стоит отметить, что в группе только с ожирением не выявили альбуминурию [21]. В исследовании не учитывался прием антигипертензивных и нефротоксичных препаратов, способных повлиять на уровень цистатина С, что несколько ограничивает данные, полученные в этом исследовании.

Еще одно исследование, направленное на изучение биомаркеров поражения почек, показало, что уровни цистатина С в сыворотке были выше в группе с АГ, чем в группе с предгипертензией. Расчетная СКФ на основе цистатина С была значительно ниже у лиц с АГ, чем у лиц с предгипертензией. Кроме того, цистатин С в сыворотке продемонстрировал отрицательную связь с АД. Однако стоит отметить, что уровень креатинина сыворотки между группами не отличался. Стоит отметить, что исследование проводилось в Армейском медицинском колледже, что подразумевает наличие тяжелых физических нагрузок среди обследуемых лиц. Этот факт мог повлиять на уровни изучаемых биомаркеров, а соответственно, и на полученные результаты [22]. Тот факт, что показатели почечной функции были снижены в группах с АГ по сравнению с контрольной группой независимо от сопутствующих кардиометаболических ФР, свидетельствует о том, что АГ вносит самостоятельный вклад в развитие почечной дисфункции.

С. Г. Шулькина и соавторы (2016) исследовали васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 в качестве маркеров раннего повреждения нефрона у пациентов с АГ и ожирением. В исследование были включены 38 пациентов с АГ 1–2-й степени без почечной патологии в анамнезе. Была установлена положительная связь микроальбуминурии с уровнем диастолического АД, креатинином и отрицательная с СКФ. Кроме того, маркерами раннего повреждения клубочков почек показали себя повышенный уровень микроальбуминурии и васкулоэндотелиального фактора роста, а канальцев — липокалин 2. При этом канальцевая дисфункция не всегда ассоциирована с клубочковым повреждением [23]. Данное исследование наталкивает на мысль, что канальцевое повреждение предшествует гломерулосклерозу, который считается традиционным морфологическим изменением

в почках при АГ. Однако на полученные результаты мог повлиять размер выборки, что не позволяет сделать окончательные выводы относительно лиц молодого возраста.

Белок Клото экспрессируется в больших количествах в почках и его концентрация снижается с возрастом. Снижение концентрации белка Клото начинается уже со 2-й стадии ХБП и является ранним маркером прогрессирования данного заболевания [24]. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП с помощью белка Клото у лиц молодого возраста (средний возраст $41 \pm 6,7$ года) показала, что изменение его концентрации происходит по мере снижения СКФ, начиная уже с ХБП С3а. Также авторами было отмечено, что прием блокаторов РААС для коррекции АД приводит к повышению уровня белка Клото [25]. Оценка клинического значения уровня белка Клото на той же выборке показала, что у 96% больных имелась АГ разной степени выраженности. Степень повышения АД и центрального АД обратно коррелировала с уровнем белка Клото. Также авторами отмечены обратные корреляции и для пульсового АД [26].

Основным ограничивающим фактором данного исследования является то, что белок Клото не является общепризнанным маркером функции почек, однако наличие связей и с уровнями АД, и с СКФ у лиц молодого возраста может косвенно свидетельствовать о связи и взаимном влиянии этих показателей друг на друга.

Факторы типа Круппеля в настоящее время широко исследуются во всем мире. В настоящее время выявлено 17 типов, все они участвуют в формировании воспалительных процессов. Наиболее активными считаются KLF4, KLF5 и KLF15. Биологическая роль большинства Круппель-подобных факторов еще не установлена. М. Y. Yu и соавторы (2020) исследовали Круппель-подобный фактор 15 в качестве потенциальной мишени для лечения гипертензивной нефропатии. Пациентам с гипертензивной нефропатией ($n = 9$), с IgA-нефропатией в качестве контроля ($n = 7$) и со здоровыми почками выполнялась чрескожная пункционная биопсия под контролем УЗИ. Систолическое и диастолическое АД у пациентов с гипертензивной нефропатией было значительно выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией и со здоровыми почками контрольной группы. Функция почек также была значительно ниже в группе пациентов с АГ, чем у обоих контролей. Также исследование продемонстрировало связь между гипертензивной нефропатией и фактором транскрипции Круппель-подобного фактора 15 [27]. Данное исследование является крайне важным, хоть и имеет существенные ограничения, так как позволяет нам предположить

новые механизмы развития повреждения почек при АГ, в частности, у лиц молодого возраста.

Исследование, проведенное Q. Lu и соавторами (2019), было направлено на выяснение лежащих в основе микроРНК-зависимых механизмов, с помощью которых ангиотензин II вызывает воспаление и повреждение почек, а также на оценку потенциальной связи с miR-103a-3p. Чтобы определить взаимосвязь между циркулирующими микроРНК и ангиотензин II-индуцированным повреждением почек, были исследованы уровни miR-103a-3p в образцах мочи и крови здоровых людей с нормальным уровнем АД (n = 18) и пациентов с гипертензивной нефропатией (n = 31). Соотношение альбумин/креатинин было заметно выше у пациентов с гипертензивной нефропатией по сравнению с контролем. Уровни miR-103a-3p в сыворотке и моче также были значительно выше у пациентов с гипертензивной нефропатией, чем у здоровых людей. Соотношение альбумин/креатинин положительно коррелировало с уровнями miR-103a-3p как в образцах мочи, так и в сыворотке. Следует отметить, что применение бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента индуцировало снижение miR-103a-3p в моче и сыворотке только у пациентов с гипертензивной нефропатией [28]. Генетические аспекты развития гипертензивной нефропатии в европеоидной популяции в настоящее время практически не изучаются, а подавляющее количество исследований последних 5 лет проводилось на лабораторных животных. Представленные данные демонстрируют, что развитие почечной дисфункции при АГ у лиц молодого возраста может быть генетически детерминировано.

Хочется отметить, что описанные выше исследования потенциальных биомаркеров почечной дисфункции при АГ крайне ограничены объемом выборок (за исключением исследования цистатина С).

В подтверждение этому 10-летнее наблюдение Датского проекта по профилактике АГ оценило, снижает ли 1-летняя блокада рецепторов ангиотензина II сопротивление афферентных артериол и вызывает ли устойчивое снижение АД в течение 10-летнего периода наблюдения у молодых людей с отягощенной наследственностью по АГ. Для этого было обследовано 110 человек, средний возраст составил 30 лет. Обследуемые лица были разделены на 2 группы: 1-я группа получала в течение 12 месяцев кандесартан, 2-я — плацебо. Было установлено, что кандесартан снижает сопротивление афферентных артериол на 14%. Через десять лет после лечения систолическое АД увеличилось на 2,1 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 4,2 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, без каких-либо различий

между группами лечения. Высокий уровень сопротивления афферентных артериол после лечения был связан с более высокими уровнями АД, но долгосрочные изменения 24-часового контроля АД были одинаковыми у участников с низким и высоким сопротивлением афферентных артериол и не различались между группами лечения [29]. Полученные данные говорят в пользу тесной связи уровня АД и функции почек, а также косвенно о наследственном характере гипертензивной нефропатии. Однако при проведении данного исследования использовался только один блокатор рецепторов ангиотензина II, что не позволяет нам сделать выводы о сопоставимости эффектов с другими веществами этой группы.

Выводы

Большинство исследований последних 5 лет направлены на изучение функции почек у коморбидных пациентов, в частности с сахарным диабетом и первичной почечной патологией, а также включают в себя лиц старшего возраста. Количество исследований, направленных на изучение функции почек при АГ, которая занимает одно из лидирующих мест в структуре причин терминальной почечной недостаточности у лиц молодого трудоспособного возраста, крайне мало и составляет около 7% от общего числа опубликованных данных.

Анализ литературы, удовлетворяющей критериям включения, позволяет нам предполагать, что у лиц молодого возраста АГ может приводить к нарушению функции почек. Однако имеющиеся современные исследования имеют ряд существенных ограничений. В частности, небольшие размеры выборки, отсутствие учета приема антигипертензивных препаратов, устаревшие подходы к оценке функции почек.

До сих пор остаются неясными половые особенности, ФР снижения функции почек при АГ у лиц молодого возраста, а главное — патогенетические основы почечной дисфункции.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции», регистрационный номер АААА-А19-119101490005-5 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ № НШ — 2595.2020.7. / The work was carried out within the framework of the budget topic “Formation of cohorts of children, adolescents, young

people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”, registration number АААА-А19-119101490005-5 and with the financial support of the grant of the President of the Russian Federation to support leading scientific schools No. NSH — 2595.2020.7.

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

Список литературы / References

- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62(4):1402–1407. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid571
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–1305. doi:10.1056/nejmoa041031
- Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Eurasian J Int Med.* 2014;4(1):232–257. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Eurasian J Int Med.* 2014;4(1):232–257. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Козловская Л. В., Швецов М. Ю. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *РКЖ.* 2014;112(8):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV, Efremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *RCJ.* 2014;112(8):7–37. In Russian].
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *The PIUMA study.* *Hypertension.* 2000;36(6):1072–8. doi:10.1161/01.hyp.36.6.1072
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1817–22. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.049
- Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140 [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Syst Hypertens.* 2015;12(3):19–24. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140. In Russian].
- Курзин Л. М., Неклюдова Ю. А., Ефимов А. А., Алексеев Ю. Д., Семина М. Н. Морфологическая оценка структурных изменений почек человека в возрастном аспекте. Современные проблемы науки и образования. 2012;2:95. [Kurzin LM, Neklyudova YuA, Efimov AA, Alekseev YuD, Semina MN. Morphological assessment of structural changes in human kidneys in the age aspect. *Mod Probl Sci Educat.* 2012;2:95. In Russian].
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Хамидова З. Н., Рахматова М. Р., Шаджанова Н. С. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности ее течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016;4(5–15):54–58. [Khamidova ZN, rakhmatova MR, Shajanova NS. The frequency of hypertensive nephropathy and its course in women of fertile age with arterial hypertension. *Bull Council Young Sci Spec Chelyabinsk Reg.* 2016;4(5–15):54–58. In Russian].
- Gaipov A, Solak Y, Zhampeissov N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail.* 2016;8(9):1391–1397. doi:10.1080/0886022X.2016.1214052
- Крутиков Е. С., Чистякова С. И., Цветков В. А. Особенности внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии. Клиническая нефрология. 2015;5(6):18–22. [Krutikov ES, Chistyakova SI, Tsvetkov VA. Features of intrarenal blood flow in patients with essential arterial hypertension in the preclinical stage of nephropathy. *Clin Nephrol.* 2015;5(6):18–22. In Russian].
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039–49. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228
- Чулков В. С., Верейна Н. К., Чулков В. С. Факторы, ассоциированные с поражением почек, при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении в молодом возрасте. Современные проблемы науки и образования. 2019;1:57. doi:10.17513/spno.28561 [Chulkov VS, Vereina NK, Chulkov VS. Factors associated with kidney damage in arterial hypertension and abdominal obesity at a young age. *Modern problems of science and education.* 2019;1:57. doi:10.17513/spno.28561. In Russian].
- Антропова О. Н., Осипова И. В., Силкина С. Б., Маркина И. Л., Смышляева Т. Л., Мешкова Т. В. Состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и нелеченой эссенциальной артериальной гипертензией. Атеросклероз. 2019;15(4):39–45. doi:10.15372/ATER20190403 [Antropova ON, Osipova IV, Silkina SB, Markina IL, Smyshlyaeva TL, Meshkova TV. State of target organs in young people with high-normal arterial pressure and untreated essential arterial hypertension. *Atheroscler.* 2019;4(15):39–45. doi:10.15372/ATER20190403. In Russian].
- Rosignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015;386(10003):1588–1598. doi:10.1016/S0140-6736(15)00418-3
- Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Щербаклова Л. В., Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И. Взаимосвязи артериальной гипертензии и сниженной функции почек в популяции 25–45 лет. Терапевтический архив. 2019;91(1):64–70. doi:10.26442/00403660.2019.01.000032 [Kovalkova NA, Ragino YuI, Shcherbakova LV, Khudyakova AD, Denisova DV, Voevoda MI. Interrelations of arterial hypertension and reduced renal function in the population of 25–45 years. *Ther Arch.* 2019;91(1):64–70. doi:10.26442/00403660.2019.01.000032. In Russian].
- Okaka EI, Okwuonu CG. Blood pressure variation and its correlates among patients undergoing hemodialysis for renal failure in Benin City, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017;2(16):65–69. doi:10.4103/aam.aam_29_16
- Hodel NC, Hamad A, Praehauser C, Mwangoka G, Kasella IM, Reither K et al. The epidemiology of chronic

kidney disease and the association with non-communicable and communicable disorders in a population of sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2018;10(13):e0205326. doi:10.1371/journal.pone.0205326

20. Catena C, Colussi G, Martinis F, Novello M, Sechi LA. Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naïve patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(12):2510–2516. doi:10.1097/HJH.0000000000001476

21. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2017;6(23):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560 [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552–560. In Russian].

22. Wali U, Hussain MM, Wali N, Nadeem A, Majeed F. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(3):313–319.

23. Шулькина С. Г., Щекотов В. В., Смирнова Е. Н., Антипова А. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(1):148–152. doi:10.17691/stm2016.8.1.20 [Shulkina SG, Shchekotov VV, Smirnova EN, Antipova AA. Vasculoendothelial vascular growth factor and lipocalin 2 as markers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity. *Mod Technol Med*. 2016;8(1):148–152. doi:10.17691/stm2016.8.1.20. In Russian].

24. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47–63. doi:10.1159/000346778

25. Мухин Н. А., Милованова Л. Ю., Фомин В. В., Козловская Л. В., Таранова М. В., Андросова Т. В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска с использованием морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек. *Клиническая медицина*. 2017;95(3):272–277. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-3-272-277 [Mukhin NA, Milovanova LYu, Fomin VV, Kozlovskaya LV, Taranova MV, Androsova TV et al. Assessment of cardiovascular risk using morphogenetic protein Klotho in patients with chronic kidney disease. *Clin Med*. 2017;95(3):272–277. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-3-272-277. In Russian].

26. Милованова Л. Ю., Мухин Н. А., Козловская Л. В., Милованов Ю. С., Киякбаев Г. Г., Рогова И. В. и др. Снижение сывороточного уровня белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестн. Росс. акад. мед. наук*. 2016;71(4):288–296. doi:10.15690/vramn581 [Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Milovanov YS, Kiyakbaev GG, Rogova IV et al. Decreased serum levels of Klotho protein in chronic kidney disease patients: clinical importance. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2016;71(4):288–296. doi:10.15690/vramn581. In Russian].

27. Yu MY, Kim JE, Lee S, Choi JW, Kim YC, Han SS et al. Krüppel-like factor 15 is a key suppressor of podocyte fibrosis under rotational force-driven pressure. *Exp Cell Res*. 2020;386(1):111706. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111706

28. Lu Q, Ma Z, Ding Y, Bedarida T, Chen L, Xie Z et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- κ B/p65 regulatory axis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2145. doi:10.1038/s41467-019-10116-0

29. Buus NH, Mulvany MJ, Eiskjar H, Christensen KL, Skov K. Renal resistance and long-term blood pressure in individuals genetically predisposed for essential hypertension: 10-year follow-up of the Danish Hypertension Prevention Project. *J Hypertens*. 2016;34(6):1170–1177. doi:10.1097/HJH.0000000000000919

Информация об авторах

Худякова Алена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Author information

Alena D. Khudiakova, MD, PhD, Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life cycle, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS;

Yuliya I. Ragino, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.131-008.331.1

Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и метаанализ клинических исследований

Л. Е. Коробченко, Н. С. Гончарова,
Э. И. Кондори Леандро, А. Д. Вахрушев,
Е. М. Андреева, О. М. Моисеева, Е. Н. Михайлов
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коробченко Лев Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–16.
E-mail: lev.korobchenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.11.21 и принята к печати 14.01.22.

Резюме

Цель исследования — анализ влияния результатов клинических исследований, посвященных денервации легочной артерии (ДнЛА) для лечения легочной гипертензии (ЛГ). **Материалы и методы.** Поиск исследований проводился в реферативных базах данных PubMed/Medline, Cochrane, Elibrary. В анализ включались исследования хирургической и катетерной ДнЛА. Для оценки эффективности процедуры ДнЛА были выбраны показатели среднего давления в легочной артерии (срДЛА) и теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для каждого исследования оценивались изменения срДЛА и дистанции ТШХ, которые впоследствии включались. **Результаты.** В анализ было включено 8 исследований: 4 рандомизированных и 4 наблюдательных. Всего в исследование было включено 320 пациентов, из них ДнЛА была проведена 222 пациентам. Этиология ЛГ различалась в каждом исследовании и включала пациентов с идиопатической ЛГ, ЛГ, связанной с заболеваниями левых камер сердца, хронической тромбоэмболической ЛГ. По результатам анализа, срДЛА снижалось во всех исследованиях, а общее изменение срДЛА составило $-8,59$ [95% доверительный интервал (ДИ) $-10,96$; $-6,23$]. Средний прирост ТШХ среди исследований составил $60,00$ [95% ДИ $35,74$; $84,27$]. **Выводы.** Несмотря на серьезные ограничения, результаты проведенного анализа могут свидетельствовать о снижении срДЛА и увеличении дистанции прохождения при ТШХ после ДнЛА у пациентов с ЛГ различной этиологии. Необходимы крупные многоцентровые рандомизированные исследования для подтверждения выявленных эффектов ДнЛА.

Ключевые слова: денервация легочной артерии, легочная гипертензия, легочная артерия

Для цитирования: Коробченко Л. Е., Гончарова Н. С., Кондори Леандро Э. И., Вахрушев А. Д., Андреева Е. М., Моисеева О. М., Михайлов Е. Н. Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и метаанализ клинических исследований. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):628–641. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-628-641

Pulmonary artery denervation for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of clinical studies

L. E. Korobchenko, N. S. Goncharova,
H. I. Condori Leandro, A. D. Vakhrushev,
E. M. Andreeva, O. M. Moiseeva, E. N. Mikhaylov
Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Lev E. Korobchenko,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-16.
E-mail: lev.korobchenko@gmail.com

Received 16 November 21;
accepted 14 January 2022

Abstract

Objective. To analyze the results of clinical studies on pulmonary artery denervation (PADN) for pulmonary hypertension treatment. **Design and methods.** Study search was conducted in PubMed/Medline, Cochrane, Elibrary databases. The analysis included studies of surgical and transcatheter PADN. To assess the effectiveness of the PADN procedure, a mean pulmonary artery pressure (mPAP) and a 6-minute walk test distance (6-MWT) were selected. For each study, the mean change in mPAP and 6-MWT were calculated and included in the analysis. **Results.** A total of 8 studies were analyzed: 4 randomized and 4 observational, 320 patients were included in the study, of which 222 patients underwent PADN. The etiology of pulmonary hypertension (PH) was different in each study and included patients with idiopathic PH, PH associated with heart failure, chronic thromboembolic PH. According to the combined data analysis, mPAP decreased in all studies, and the overall change in mPAP was $-8,59$ [95% confidence interval (CI) $-10,96$; $-6,23$]. The average increase in 6-MWT among studies was $60,00$ [95% CI $35,74$; $84,27$]. **Conclusions.** Despite serious limitations (a small number of studies and subjects enrolled, non-randomized design of a half of the studies, high heterogeneity of data), this analysis demonstrated the association of the PADN procedure with a decrease in pulmonary artery pressure and prolongation of the 6-minute walking distance in patients with PH of various etiologies.

Key words: pulmonary artery denervation, pulmonary hypertension, pulmonary artery

For citation: Korobchenko LE, Goncharova NS, Condori Leandro HI, Vakhrushev AD, Andreeva EM, Moiseeva OM, Mikhaylov EN. Pulmonary artery denervation for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):628-641. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-628-641

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) более 20 мм рт. ст. по данным катетеризации правых камер сердца (КПКС). ЛГ может быть следствием разнообразных заболеваний и состояний, а течение ЛГ является неуклонно

прогрессирующим и сопровождается высокой летальностью [1].

По данным регистра Giessen, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с ЛГ составляет 66,7% и 53,6% соответственно. Однако данные варьируют в зависимости от этиологии и гемодинамического варианта ЛГ. Так, у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (I группа клинической клас-

сификации) 3-летняя выживаемость составляла 72,2%, а 5-летняя — 59,4%, тогда как для пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) 3- и 5-летняя выживаемость составила 77,4% и 66,7% соответственно и была ассоциирована с возможностью выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии (ЛА) [2]. Для пациентов с патологией левых камер сердца наличие ЛГ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и значимым снижением выживаемости: 3- и 5-летняя выживаемость равняется 68,6% и 55,6% соответственно.

Тактика ведения пациентов с ЛГ определяется этиологией и гемодинамическим вариантом ЛГ. Использование ЛАГ-специфических препаратов одобрено для пациентов с прекапиллярной ЛГ у пациентов I группы и неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ. Механизм действия таргетных препаратов реализуется путем вазодилатации артерий малого круга кровообращения, тогда как лечение венозной ЛГ представляет собой своевременную коррекцию пороков сердца, реваскуляризацию миокарда, оптимальную терапию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

Несмотря на достижения в лекарственной терапии ЛАГ, прогноз пациентов остается неблагоприятным, что стимулирует поиск новых методов лечения. Как и при многих других сердечно-сосудистых заболеваниях, в патогенезе ЛГ немаловажное значение имеет дисбаланс автономной нервной системы. Показано, что активация симпатической нервной системы является одним из ключевых факторов формирования и прогрессирования заболевания. Важную роль в гиперактивации симпатической нервной системы в сосудах легких занимает адренергический тонический рефлекс ЛА. Барорецепторы, расположенные в бифуркации легочного ствола, реагируют на повышение давления, увеличивая симпатический тонус в малом круге кровообращения [3, 4]. Первоначально гиперсимпатикотония имеет компенсаторный характер, а затем приводит к прогрессированию ремоделирования ЛА (гипертрофия гладкомышечных клеток и избыточное образование экстрацеллюлярного матрикса) и миокарда правого желудочка и, как следствие, к декомпенсации сердечной недостаточности [5].

Предполагается, что денервация периваскулярных нервных волокон, являющихся постганглионарными ветвями шейных и грудных симпатических сегментов, прерывает патологические эффекты симпатической гиперактивации [6]. Однако точный механизм снижения давления в ЛА после денервации у пациентов с ЛГ остается неясным.

На сегодняшний день доступны результаты экспериментальных и клинических исследований,

изучавших денервацию легочной артерии (ДнЛА) с целью лечения ЛГ и показавших положительное влияние данной процедуры на гемодинамику и переносимость физической нагрузки. Однако исследования включали пациентов с разной этиологией и гемодинамическими вариантами ЛГ. Кроме того, исследования различались по методам абляции периваскулярных нервов и параметрам используемой энергии.

Целью настоящего обзора является систематический анализ результатов опубликованных клинических исследований по ДнЛА.

Материалы и методы

Источники информации и поиск литературы

Поиск исследований проводился в реферативных базах данных PubMed/Medline, Cochrane, Elibrary. Поиск в англоязычных базах данных проводился по ключевым словам “Pulmonary artery denervation”, “Pulmonary hypertension”, “Pulmonary artery ablation”; в системе Elibrary поиск проводился по терминам «Денервация легочной артерии», «Легочная гипертензия». Поиск ограничивался материалами, аннотации которых были опубликованы на английском и/или русском языках.

Критерии включения и исключения из анализа

Обзор и анализ исследований проводились в соответствии с требованиями PRISMA для систематических обзоров и метаанализов (prisma-statement.org). В анализ включались оригинальные клинические рандомизированные или наблюдательные исследования с хирургической или катетерной процедурой ДнЛА у пациентов с ЛГ. Исключались из анализа публикации в виде одиночных клинических наблюдений, обсуждений других работ, литературные обзоры, публикации в виде мнения специалистов, а также исследования без повторной КПКС, оценивающей динамику давления в ЛА. Два исследователя (К.Л.Е. и М.Е.Н.) независимо проводили поиск статей. Исключались работы с дублированием данных пациентов, опубликованных в других работах. Отсутствовали ограничения поиска по количеству пациентов, возрасту, полу, функциональному классу (ФК) пациентов, типу ЛГ, виду и техники процедуры. Далее список отобранных и исключенных исследований утверждался всеми соавторами.

Анализ данных

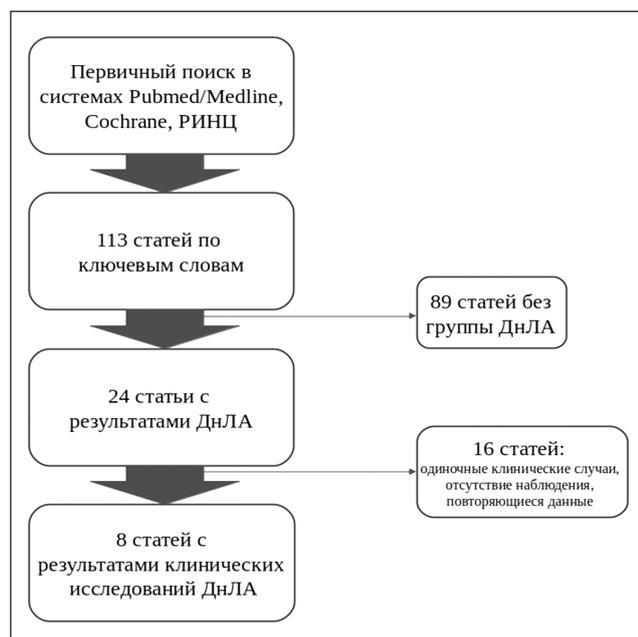
В каждом исследовании была рассчитана разница средних значений срДЛА (Δ срДЛА) и дистанции теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) (Δ ТШХ). Данные показатели были выбраны, поскольку они оценивались в каждом из включенных исследований как

конечные точки; также данные параметры отражают гемодинамический и функциональный эффект процедуры ДнЛА. Основываясь на этих показателях, был выполнен анализ с использованием модели случайных эффектов. Для оценки индекса разнородности исследований (τ^2) использовался метод оценки максимального правдоподобия (Maximum-likelihood estimator), для расчета доверительных интервалов (ДИ) применялся метод Jackson. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе RStudio (Version 1.2.5033, ©2009–2019 RStudio, Inc.).

Результаты

При поисковых запросах в системах индексации научных статей была получена информация о 113 публикациях по теме ДнЛА (рис. 1). После исключения 105 работ без группы ДнЛА, одиночных клинических наблюдений, статей с повторяющимися анализируемыми данными, а также материалов конференций в анализ было включено 8 работ, характеристика которых представлена в таблице.

Рисунок 1. Схема поиска и фильтрации публикаций для обзора



Примечание: ДнЛА — денервация легочной артерии.

Обзор исследований

Первый клинический опыт применения процедуры ДнЛА у пациентов представлен в одноцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании S. L. Chen и соавторов (2013) [7]. Данное исследование представляет интерес, поскольку явилось первым клиническим применением ДнЛА для лечения ЛГ. Однако это исследование было исключено из объединенного анализа конечных точек,

поскольку пациенты из этой работы были также включены в регистр ДнЛА [8]. Приводим краткую информацию о результатах первого исследования. Пациенты с идиопатической ЛАГ (I группа клинической классификации) были разделены на группу ДнЛА ($n = 13$) и группу ЛАГ-специфической терапии ($n = 8$). Исследование продемонстрировало снижение срДЛА с 55 ± 5 до 39 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,01$) в группе ДнЛА сразу же после процедуры, по сравнению с исходным значением ($p < 0,01$); авторы заявляют, что данное снижение было стойким на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,001$), однако уровень статистической значимости в тексте статьи и в таблице различается на порядок. Также регистрировалось увеличение сердечного индекса с $2,0 \pm 0,2$ до $2,8 \pm 0,3$ л/мин \times м² по окончании периода наблюдения при внутригрупповом сравнении ($p < 0,001$); уровень доказательности в сводной таблице также не указан. Через 3 месяца в группе ДнЛА регистрировалось увеличение дистанции в ТШХ с 324 ± 21 до 491 ± 38 м ($p < 0,01$), снижение уровня Т-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) с 2005 ± 442 до 822 ± 201 пг/мл ($p < 0,001$), снижение TAPSE с $0,70 \pm 0,04$ до $0,50 \pm 0,04$ см ($p < 0,001$).

Нерандомизированные исследования катетерной ДнЛА, включенные в объединенный анализ

В объединенный анализ динамики срДЛА и ТШХ включены четыре рандомизированных и четыре нерандомизированных наблюдательных клинических исследования.

Результаты проспективного исследования, включавшего 66 пациентов с ЛГ различной этиологии, в том числе пациентов из первого исследования, были представлены в 2015 году: ЛАГ I группы = 39 (59,1%), из которых идиопатическая ЛАГ = 20; ЛГ II группы, обусловленной дисфункцией левого желудочка, = 18 (27,3%); ХТЭЛГ = 9 (13,6%) [8]. Период наблюдения составил 12 месяцев. Группа контроля не была сформирована. У большинства пациентов функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности соответствовал II–III ФК (NYHA). Пациенты с ЛГ I группы получали следующую ЛАГ-специфическую терапию: блокаторы кальциевых каналов (БКК) — 4 пациента (10,3%), силденафил — 2 (5,1%), бозентан — 7 (17,9%), простагландины — 22 (56,4%). Авторы заявляют, что комбинированную медикаментозную терапию получали 94,9% пациентов, однако помимо ЛАГ-специфических препаратов учитывались: петлевые диуретики — 22 пациента (56,4%) и дигоксин — 6 (15,4%) пациентов. Пациенты с ЛГ II группы принимали: петлевые диуретики — 17 (94,4%), дигоксин — 14 (77,8%),

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование	Вероятность систематических ошибок исследования	Популяция исследования	Критерии включения	Период наблюдения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Техника Дн.ЛА	Ключевые результаты
Chen и соавторы (2013)	Средняя вероятность систематической ошибки	21 (13/8) иЛАГ = 21	Пациенты с иЛАГ, не отвечающие на оптимальную медикаментозную терапию*	3 месяца	Т6МХ, срДЛА	Неблагоприятные клинические события**	Транскатетерная, циркулярная РЧА, T > 50 °С, энергия = 10 В, время = 60 сек Абляция в стволе и устьях основных ЛА	срДЛА — 16 мм рт. ст. ТПХ + 167 м Отсутствие серьезных осложнений**
Chen и соавторы (2015)	Высокая вероятность систематической ошибки	66 (66/0) ЛАГ = 39 ЛГ II = 18 ЛГ IV = 9	Пациенты с ЛГ, срДЛА > 25 мм рт. ст., для пациентов с ЛГ II группы дополнительным критерием было ЛСС > 3 ед. Вуда	12 месяцев	Гемодинамические (ДЛА, ЛСС), функциональные (ТПХ), характеристики пациента за период наблюдения	Неблагоприятные клинические события**	Транскатетерная, циркулярная РЧА T > 45 °С, энергия < 20 В, время = 120 сек Абляция в стволе и устьях основных ЛА	срДЛА — 8,5 мм рт. ст. ЛСС — 7,9 ед. Вуда ТПХ + 94 ± 73 м Отсутствие серьезных осложнений**
Zhang и соавторы (2019)	Средняя вероятность систематической ошибки	98 (48/50) ЛГ II = 98	Пациенты с ЛГ II группы, срДЛА > 25 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда	6 месяцев	Изменения ТПХ за период наблюдения	Изменение ЛСС за период наблюдения	Транскатетерная, циркулярная РЧА T > 45 °С, энергия < 20 В, время = 120 сек Абляция в стволе и устьях основных ЛА	ТПХ + 83 м ЛСС с 6,38 ± 3,19 до 4,2 ± 1,5 ед. Вуда
Железнев и соавторы (2016)		30 (15/15) ЛГ II = 30	Порок МК, МН, требующий коррекции; срДЛА > 40 мм рт. ст. периодически	Ранний послеоперационный период от 24–48 часов	Среднее ДЛА	Послеоперационная летальность, послеоперационные осложнения, ТПХ	Интраоперационно, на открытом сердце, с использованием биполярного РЧ зажима AtriSure Линейные аппликации в области ствола и основных ЛА	срДЛА снизилось с 48,1 ± 10,2 до 29,8 ± 4,4 мм рт. ст. ТПХ + 12 м Отсутствие серьезных осложнений**

Продолжение таблицы

Исследование	Вероятность систематических ошибок исследования	Полученная оценка исследования	Критерии включения	Период наблюдения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Техника ДнЛА	Ключевые результаты
Руденко и соавторы (2018)	Высокая вероятность систематической ошибки	12 (12/0) ЛГ IV = 12	ЛГ (срАД в ЛА по данным ЭхоКГ \geq 25 мм рт. ст.) после тромбэндартректомии по поводу ХТЭЛП	12 месяцев	ТШХ, срДЛА, ЛСС	Неблагоприятные клинические события (перфорация ЛА, кровотечения, тромботические осложнения)	Транскатетерная, «точка за точкой» РЧА (система Symplicity)	срДЛА снизилось с 48 ± 10 до 31 ± 6 мм рт. ст. ЛСС снизилось с $8,6 \pm 2,1$ до $3,2 \pm 1,4$ ед. Вуда ТШХ прирост с 251 ± 81 до 387 ± 51 м Отсутствие серьезных осложнений процедуры
Фещенко и соавторы (2019)	Высокая вероятность систематической ошибки	20 (20/0) ЛГ II = 20	ЛГ (систолическое АД в ЛА по данным ЭхоКГ $>$ 35 мм рт. ст.), ХСН (NYHA \geq II ФК)	12 месяцев	ТШХ, срДЛА, ЛСС	Неблагоприятные клинические события (перфорация ЛА, кровотечения, тромботические осложнения)	Транскатетерная, «точка за точкой» криоабляция Т $>$ -80 °С, время = 120 сек Абляция в устьях основных ЛА	срДЛА снизилось с 40 до 31 мм рт. ст. ЛСС снизилось с 5,6 до 3,9 ед. Вуда ТШХ + 33 м Отсутствие серьезных осложнений процедуры
Rothman и соавторы (2020)	Низкая вероятность систематической ошибки	23 (23/0)	Пациенты с ЛАГ с отрицательным вазореактивным тестом, получающие комбинированную ЛАГ-специфическую терапию	1 месяц для первичных конечных точек, 4 или 6 месяцев для оценки параметров гемодинамики и ТШХ, 12 месяцев для оценки течения ЛАГ	Неблагоприятные клинические события (перфорация ЛА, кровотечения, тромботические осложнения, стеноз ЛА, аневризма ЛА)	Параметры гемодинамики (ЛСС, срДЛА, давление в ПП), ТШХ, клиническое течение ЛАГ	Транскатетерная, «точка за точкой» ультразвуковая абляция (TIVUS system)	Неблагоприятные клинические события отсутствовали срДЛА — $5,1 \pm 7,4$ мм рт. ст. ТШХ + $671 \pm 1,555$ м

Продолжение таблицы

Исследование	Вероятность систематических ошибок исследования	Популяция исследования	Критерии включения	Период наблюдения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Техника ДнЛА	Ключевые результаты
Romanov и соавторы (2020)	Низкая вероятность систематических ошибок	50 (25/25) иЛАГ = 50	Пациенты с ХТЭЛП и средним ДЛА > 25 мм рт. ст. или ЛСС > 400 дин × с × см ⁻⁵ , прошедшие процедуру тромбэндартэктомии	12 месяцев	Среднее ЛСС	ЭхоКГ параметры функционирования ПЖ, систолическое ДЛА, среднее ДЛА, ТПХ, неблагоприятные клинические события	Транскатетерная, «точка за точкой» РЧА Энергия = 25 В, время = 60 сек	срДЛА снизилось с 35 ± 9 до 26 ± 7 мм рт. ст. ЛСС снизилось с 600 ± 151 до 342 ± 149 дин × с × см ⁻⁵ Отсутствие серьезных осложнений процедуры

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ДЛА — давление в легочной артерии; сДЛА — систолическое давление в легочной артерии; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ДЭЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ФП — фибрилляция предсердий; ТПХ — тест шестиминутной ходьбы; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; МК — митральный клапан; МН — митральная недостаточность; ХТЭЛП — хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; РЧА — радиочастотная абляция; ЛА — легочная артерия; ФК по NYHA — функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; * — снижение среднего давления в легочной артерии < 5 мм рт. ст. и/или прирост тест шестиминутной ходьбы < 50 м на оптимальной терапии; ** — перфорация, диссекция легочной артерии, острый тромбоз, смертность от всех причин, ретоспонтанная гипертензия, связанные с легочной артериальной гипертензией, трансплантация легких.

аналоги простагландинов — 16 (88,9%), а также БКК и силденафил по 2 пациента (11,1%). Среди пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛП 77,8% (n = 7) получали диуретики и 66,6% (n = 6) — аналоги простагландина. Вся ЛАГ-специфическая терапия была отменена после процедуры ДнЛА. КПКС выполнялась непосредственно перед ДнЛА и через 12 месяцев после процедуры. Денервация выполнялась радиочастотным, управляемым, циркулярным, декаполюсным катетером с использованием РЧ-энергии. Аппликации наносились в дистальном отделе легочного ствола, в области перехода в левую ЛА, с мощностью < 20 В и длительностью 120 с, целевая температура > 45 °С. Также сразу после процедуры и через 6 месяцев пациентам выполнялись компьютерная томография и магнитно-резонансная томография ЛА. В результате через 12 месяцев срДЛА снизилось на 8,5 мм рт. ст. (p < 0,001), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — на 7,9 ед. Вуда (p < 0,001), сердечный выброс увеличился на 0,8 л/мин, расстояние, пройденное при ТПХ, увеличилось на 94 ± 73 м по сравнению с исходными данными в общей когорте пациентов. Результаты общие для всей популяции пациентов регистра, субанализ по группам ЛГ не проводился. За период наблюдения у 10 (15,1%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные клинические события: 8 из 10 пациентов умерли, причем 7 пациентов были с ЛАГ. Следует обратить внимание, что все пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию. Основной причиной смерти стала декомпенсация правожелудочковой сердечной недостаточности (4 из 7 пациентов), другими причинами смерти стали септический шок (1 пациент), интракраниальное кровоотечение (1 пациент), автокатастрофа (1 пациент).

В нерандомизированном исследовании Б. А. Руденко и соавторов (2018) оценивались эффективность и безопасность использования системы ренальной денервации Symplicity для ДнЛА у 12 пациентов (52 ± 25 лет) с ХТЭЛП, перенесших тромбэндартэктомия, с сохраняющейся резидуальной ЛГ по данным

КПКС через 12 месяцев и получающих терапию силденафилом 60 мг/сут до- и после денервации [9]. Перед выполнением процедуры пациентам были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) и ТШХ. ДнЛА выполняли, нанося РЧ-воздействия в стволе и ЛА «точка за точкой». Непосредственно после выполнения процедуры срДЛА снизилось > 10 мм рт. ст. у всех 12 (100%) пациентов. Через 12 месяцев по данным повторной КПКС наблюдалось стойкое снижение срДЛА (с 48 ± 10 до 31 ± 6 мм рт. ст., $p < 0,01$) и ЛСС (с $8,6 \pm 2,1$ до $3,2 \pm 1,4$ ед. Вуда, $p < 0,01$), а также прирост ТШХ (с 251 ± 81 до 387 ± 51 м, $p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. За период наблюдения умер 1 пациент от желудочно-кишечного кровотечения.

В работе Д. А. Фещенко и соавторов (2019) оценивалась возможность применения таргетной криоабляции в целях ДнЛА. Работа включала 20 пациентов (68 [60; 75] лет) с ЛГ 2-го типа (связанная с заболеваниями левых камер сердца), все пациенты получали оптимальную терапию ХСН, и 2 (10%) пациентов получали силденафил [10]. Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки выполнялось ЭхоКГ, ТШХ, оценивался уровень NT-proBNP, данный протокол обследования также выполнялся через 6 и 12 месяцев после операции. КПКС выполнялась до операции и через 12 месяцев после операции. Процедура ДнЛА выполнялась методом «точка за точкой» в устьях правой и левой ЛА (в каждой артерии выполнялось минимум 10 аппликаций). По истечении периода наблюдения у всех пациентов отмечалось снижение срДЛА с 40 до 31 мм рт. ст. ($p < 0,05$), ЛСС с 5,6 до 3,9 ед. Вуда ($p < 0,05$), прирост в ТШХ в среднем на 33 м ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Динамику ЭхоКГ и NT-proBNP авторы не приводят. Серьезных осложнений процедуры (смерть, перфорация ЛА, тромбоз ЛА) отмечено не было. У одного пациента во время процедуры отмечался эпизод брадикардии до 40 уд/мин, который был расценен авторами как вазовагальная реакция и успешно купирован атропином.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании TROPHY 1 А. М. К. Rothman и соавторы (2020) для ДнЛА у пациентов с ЛАГ использовали ультразвуковую энергию [11]. Процедура выполнялась с использованием внутрисосудистой ультразвуковой системы (TIVUS). В стволе и основных ЛА наносилось в среднем по 10 аппликаций. В анализ было включено 23 пациента (60,0 \pm 11,4 лет) с ЛАГ III ФК, которые получали оптимальную ЛАГ-специфическую терапию на протяжении всего периода наблюдения. Первичной контрольной точкой стал контроль безопасности процедуры че-

рез 30 дней после ДнЛА (перфорация ЛА, аневризма, стеноз, смерть из-за процедуры). Вторичными контрольными точками — нежелательные события, связанные с процедурой, и ухудшение течения заболевания через 12 месяцев и контроль эффективности процедуры (оценка гемодинамики и ТШХ) через 4 или 6 месяцев в зависимости от центра. КПКС, NT-proBNP и ТШХ оценивались исходно и через 4 или 6 месяцев (в зависимости от центра), а также через 12 месяцев после ДнЛА. В течение 30 дней после ДнЛА не было зарегистрировано нежелательных событий, связанных с процедурой. По истечении 4 или 6 месяцев отмечалось снижение срДЛА $-5,1 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а также прибавка в ТШХ в среднем на $671,0 \pm 1,6$ ($p < 0,04$) по сравнению с исходными показателями. Авторы заявляют об отсутствии неблагоприятных клинических событий, связанных с процедурой. Тем не менее в течение 12 месяцев наблюдения один пациент умер от остановки кровообращения, а 11 (47,8%) пациентов госпитализировались по поводу ЛАГ (сердечная недостаточность, синкопе, инициация терапии аналогами простаноидов).

Рандомизированные исследования катетерной и хирургической ДнЛА, включенные в объединенный анализ

Первое рандомизированное исследование с группой контроля в виде ложной процедуры включало пациентов с ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца [12]. Период наблюдения после ДнЛА составил 6 месяцев. Группу ДнЛА составили 48 пациентов (средний возраст $63,7 \pm 11,8$ года), группу контроля — 50 пациентов (средний возраст $63,0 \pm 12,3$ года). Доля пациентов III ФК (NYHA) преобладала в обеих группах: 40 (83,3%) против 38 (76,0%) в группе контроля ($p < 0,05$) соответственно. Самой частой причиной развития ЛГ была артериальная гипертензия в 62,3% случаев ($n = 61$), ишемическая кардиомиопатия в 13,3% ($n = 13$) случаев, постинфарктный кардиосклероз у 8 (8,2%) пациентов, гипертрофическая кардиомиопатия у 6 (6,1%). КПКС выполнялась всем пациентам до, сразу после процедуры и через 6 месяцев; кроме того, оценивали давление в ЛА, TAPSE, уровень NT-proBNP, дистанцию ТШХ, сократительную способность и выраженность гипертрофии левого желудочка по данным ЭхоКГ. Аналогичный прокол исследований выполнялся и у пациентов группы sham-контроля. До проведения процедуры показатели гемодинамики по данным КПКС в группе контроля и в группе ДнЛА не различались и составляли: срДЛА = $36,9 \pm 10,8$ и $38,8 \pm 10,6$ мм рт. ст.; ДЗЛА = $20,9 \pm 5,6$ и $22,2 \pm 6,6$ мм рт. ст.; ЛСС = $6,25 \pm 3,23$ и $6,38 \pm 3,19$ ед. Вуда

соответственно. Таким образом, гемодинамика пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца характеризовалась признаками как посткапиллярной, так и комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включавшую бета-блокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики, дигоксин. Помимо этого, пациенты группы контроля получали силденафил в дозировке 40 мг 3 раза в день, что противоречит существующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца, однако повышенное ЛСС, вероятно, явилось обоснованием для назначения ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа — силденафила. Пациенты в группе ДнЛА не получали силденафил. В качестве первичной конечной точки было взято изменение дистанции в ТШХ, а в качестве вторичной конечной точки — изменение ЛСС. Чрескожная эндоваскулярная ДнЛА выполнялась с использованием циркулярного декаполусного катетера с достижением температуры при нанесении РЧ-аппликации $> 45^{\circ}\text{C}$, потенциальной энергии < 20 В и длительностью 120 секунд на одну аппликацию. Аппликации наносились в стволе и основных ЛА. Через 6 месяцев средний прирост ТШХ составил 83 м (21,4%) в группе ДнЛА и только 15 м (4,9%) в группе силденафила ($p < 0,001$ для межгруппового сравнения). ЛСС в группе ДнЛА также было ниже, чем в группе контроля ($4,2 \pm 1,5$ ед. Вуда против $6,1 \pm 2,9$ ед. Вуда; $p < 0,001$). В группе ДнЛА регистрировалась тенденция к повышению фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ ($43,2 \pm 15,4$ до $47,9 \pm 14,3\%$, $p = 0,055$), достоверное увеличение сердечного выброса по сравнению с исходными данными ($2,61 \pm 0,76$ до $3,09 \pm 0,81$ л/мин, $p < 0,05$) и достоверное снижение ДЗЛА ($22,2 \pm 6,6$ до $16,1 \pm 6,2$ мм рт. ст., $p = 0,013$). Одним из наиболее интересных результатов данного исследования явилось меньшее количество событий клинического ухудшения (симптомов, связанных с сердечной недостаточностью, потребности в инотропах или механической поддержке, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, трансплантации сердца и легких, смертности от всех причин) у пациентов группы ДнЛА по сравнению с группой sham-контроля (отношение рисков: 2,690, 95% ДИ: 1,184 до 6,113; $p = 0,018$). За период исследования регистрировалась довольно высокая летальность от всех причин: 9 (9,2%) пациентов, из них 3 (33,3%) пациента в группе ДнЛА и 6 (66,7%) — в группе силденафила. Основной причиной смерти была декомпенсация сердечной недостаточности: у 2 пациентов в группе ДнЛА и 5 в группе контроля. Тем не менее крайне сложно оценивать эффект денервации ЛА

в данном исследовании, поскольку группа пациентов с sham-денервацией получала ЛАГ-специфическую терапию, с которой было ассоциировано увеличение числа госпитализаций в связи с нарастанием симптомов ХСН и летальности у пациентов с ЛГ 2-й группы 6 (66,7%), которая противопоказана пациентам с ЛГ 2 группы [1].

В двойном слепом рандомизированном sham-контролируемом многоцентровом исследовании А. Romanov и соавторов (2020) было включено 50 пациентов с резидуальной ХТЭЛГ минимум через 6 месяцев после тромбэндартерэктомии [13]. Пациенты распределялись в группу ДнЛА без терапии риоцигуатом ($n = 25$) и группу медикаментозной терапии риоцигуатом ($n = 25$). ДнЛА выполнялась орошаемым (10 мл/мин) РЧ-катетером с использованием мощности 25 В на протяжении 60 секунд на одну аппликацию в стволе ЛА и устьях основных ЛА с использованием системы электроанатомического картирования и под управлением удаленной магнитной навигации катетером. Среднее число аппликаций равнялось 37 ± 5 . Методика показала свою эффективность, в группе ДнЛА: срДЛА снизилось с 35 ± 9 до 26 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), ЛСС снизилось с 600 ± 151 до 342 ± 149 дин \times с \times см⁻⁵ ($p < 0,001$), тогда как в группе терапии риоцигуатом срДЛА снизилось с 36 ± 9 до 34 ± 6 мм рт. ст. ($p > 0,05$), ЛСС — с 593 ± 170 до 444 ± 145 дин \times с \times см⁻⁵ ($p < 0,05$). При сравнении гемодинамики между двумя группами через 6 месяцев в группе ДнЛА срДЛА было на 8 мм рт. ст. ниже ($p = 0,001$), а ЛСС на 109 дин \times с \times см⁻⁵ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой пациентов с ХТЭЛГ, получающих риоцигуат. Во время процедуры ДнЛА у 8 (32%) пациентов регистрировалась синусовая брадикардия и периоды асистолии, что потребовало временной кардиостимуляции из правого желудочка. Эпизоды брадикардии прекращались при остановке РЧ-воздействия.

С. И. Железным с соавторами (2016) были представлены результаты хирургической денервации ЛА у 30 пациентов с изолированной митральной недостаточностью во время коррекции митрального клапанного порока [14]. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе выполнялась пластика митрального клапана и ДнЛА (срДЛА $48,1 \pm 10,2$ мм рт. ст.), во второй группе — изолированная пластика митрального клапана (срДЛА $45,3 \pm 12,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Для ДнЛА использовали биполярные зажимы (AtriCure Inc., США), через которые подавалась РЧ-энергия и которые накладывали в области ствола, проксимальнее бифуркации и в области устьев ЛА. На 2-й день после операции по данным КПКС в группе ДнЛА наблюдалось бо-

лее выраженное снижение срДЛА, чем в группе контроля ($29,8 \pm 4,4$ и $36,2 \pm 15,6$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,033$). Следует отметить, что результаты последующего наблюдения за пациентами не были представлены.

Анализ исследований: изменение гемодинамики после ДнЛА

Для оценки ассоциации ДнЛА с изменением давления в ЛА был выполнен анализ на основе модели случайных эффектов. Итоговое Δ срДЛА составило $-8,59$ [95% ДИ $-10,96; -6,23$] среди 8 исследований, что можно трактовать как существенный гемодинамический эффект (рис. 2).

Субанализ Δ срДЛА по группам ЛГ показал, что вне зависимости от клинической группы ЛГ, ДнЛА ассоциирована со снижением срДЛА (рис. 3).

Анализ исследований: изменение дистанции прохождения ТШХ после ДнЛА

Для оценки ассоциации ДнЛА с дистанцией прохождения при ТШХ был выполнен анализ с использованием модели случайных эффектов. По результатам анализа, ДнЛА была ассоциирована со значимым увеличением пройденной дистанции при ТШХ. Средний прирост дистанции составил $60,00$ [95% ДИ $35,74; 84,27$] (рис. 4).

Субанализ по группам ЛГ показал, что увеличение дистанции ходьбы при ТШХ наблюдалось после ДнЛА в любой группе ЛГ, причем наибольший прирост дистанции наблюдался в группе ХТЭЛГ. Однако данный эффект может быть связан с малым количеством исследований и выраженной гетерогенностью популяций пациентов (рис. 5).

Рисунок 2. Древоидная диаграмма изменения среднего давления легочной артерии после денервации легочной артерии

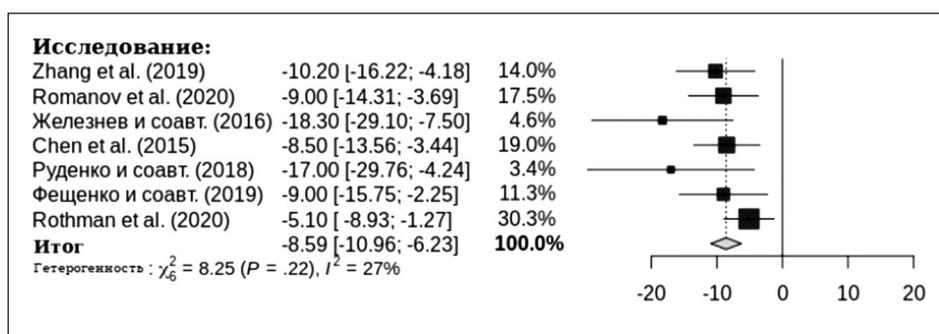
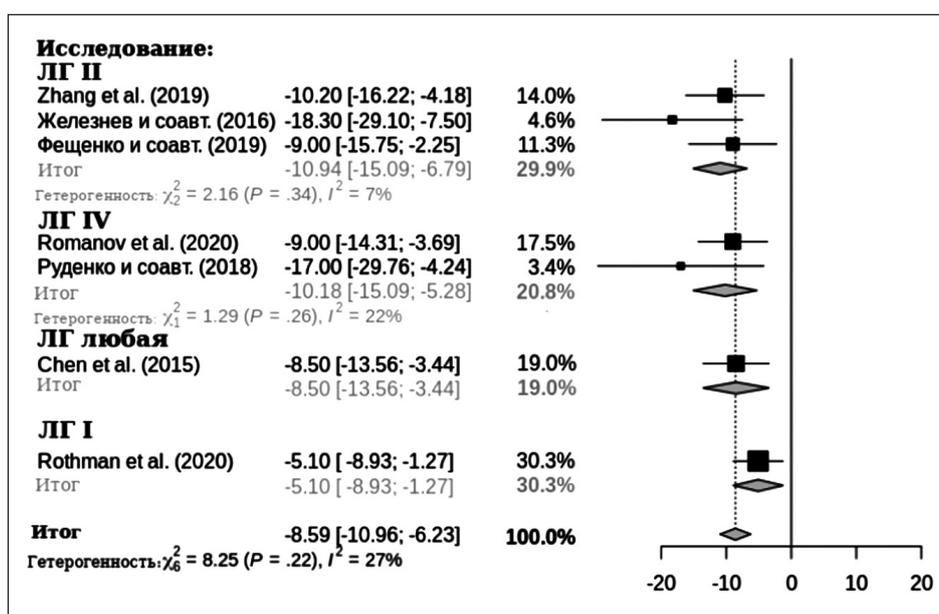


Рисунок 3. Древоидная диаграмма изменения среднего давления легочной артерии после денервации легочной артерии у пациентов с различными группами легочной гипертензии



Примечание: ЛГ — легочная гипертензия.

Рисунок 4. Древоидная диаграмма изменения дистанции теста 6-минутной ходьбы после денервации легочной артерии

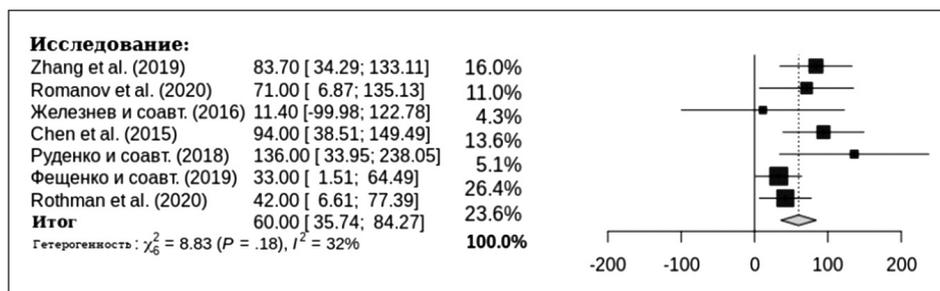
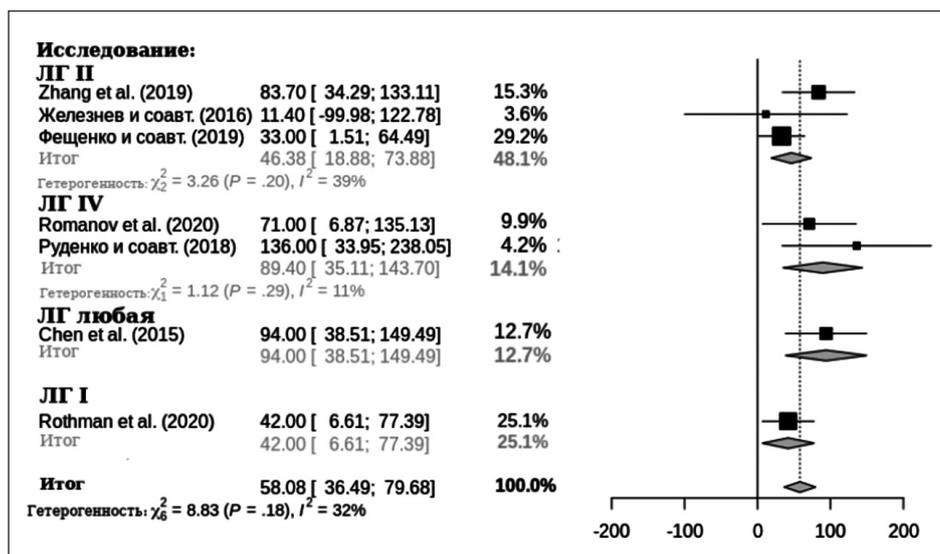


Рисунок 5. Древоидная диаграмма изменения дистанции теста 6-минутной ходьбы после денервации легочной артерии у пациентов с различными группами легочной гипертензии



Примечание: ЛГ — легочная гипертензия.

Обсуждение

Объединенный анализ результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований показал благоприятный эффект процедуры ДнЛА (катетерной или хирургической) на срДЛА и дистанцию прохождения при ТШХ, однако данный результат следует трактовать с учетом выраженной гетерогенности клинических параметров пациентов, методов наблюдения и методик выполнения денервации.

Представленные работы, включенные в настоящий анализ, являются ярким примером воплощения прорывных идей и технологий, однако методология проведения некоторых из них и подходы к ведению пациентов дискуссионны. На сегодняшний день исследования ДнЛА для лечения ЛГ проведены у пациентов I, II и IV клинических групп ЛГ.

Тем не менее в связи с отсутствием крупномасштабных многоцентровых рандомизированных клинических исследований с доказанным положительным эффектом ДнЛА в настоящее время не вошла

в рекомендации в качестве дополнительного метода лечения ЛГ и не может применяться в рутинной практике.

По-прежнему основным методом лечения ЛАГ I группы остаются таргетная ЛАГ-специфическая терапия и использование БКК у пациентов с положительным вазореактивным тестом, в то время как пациенты с ЛГ II группы, ассоциированной с заболеваниями левых камер сердца, нуждаются в оптимальной терапии ХСН, коррекции пороков, реваскуляризации миокарда, а стратегия ведения пациентов с ХТЭЛГ определяется возможностью выполнения тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики ЛА, назначением ЛАГ-специфической терапии в неоперабельных или резидуальных случаях ХТЭЛГ [1].

Неясной остается гипотеза авторов, использующих ЛАГ-специфическую терапию у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, у пациентов контрольной группы [12]. В свою очередь, исследование с отменой таргетной терапии

у пациентов с ЛАГ представляет собой нарушение права пациента на получение терапии с доказанной эффективностью и безопасностью, так как ДнЛА является экспериментальным лечением и не является адекватной заменой ЛАГ-специфической терапии. В силу этого дизайн исследования А. М. К. Rothman и соавторов (2020) представляется наиболее этичным, поскольку не противопоставляет процедуру ДнЛА ЛАГ-специфической терапии, а оценивает ее как дополнительную опцию в лечении пациентов с ЛГ I типа [11].

Отдельной дискуссии заслуживает методика выполнения процедуры. На данный момент существуют различные методики транскатетерной абляции: циркулярная, «точка за точкой», в стволе и ЛА или только в ЛА. Целью ДнЛА является повреждение нервного сплетения на поверхности ЛА, однако коллатеральное повреждение прилежащих структур (диафрагмального и возвратного гортанного нервов) может осложнять циркулярную абляцию. Помимо этого, повреждаться могут эпикардиальные сердечные нервы, что клинически будет проявляться брадикардией, неоднократно наблюдавшейся в исследованиях [10, 13, 15]. Представляется, что более безопасным может быть метод ДнЛА, представленный в клиническом описании Т. Fujisawa и соавторов (2017) [16]. Таргетное повреждение нервов достигалось благодаря стимуляционному картированию ЛА, которое выявляло опасные места абляции и позволяло избежать ятрогенного повреждения. Помимо этого, стимулируя нервные сплетения на поверхности ЛА, авторы выявляли зоны потенциально успешной абляции по вегетативным проявлениям (брадикардия, тахикардия, изменения артериального давления, не связанные с частотой сердечных сокращений). Данная методика селективной ДнЛА подробно описана в экспериментальном исследовании на животных Н. I. Condogi Leandro и соавторами (2021), а также в клиническом пилотном исследовании N. S. Goncharova и соавторов (2020) на 3 пациентах с идиопатической ЛАГ [17, 18].

Данные о длительности эффекта ДнЛА и возможности реиннервации ЛА отсутствуют. Для ответа на этот вопрос нужны работы с хроническим экспериментом с последующим гистологическим исследованием ЛА. Также, учитывая отсутствие крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследований с доказанным положительным эффектом, метод ДнЛА остается экспериментальным и не может быть рекомендован в рутинной практике.

Заключение

В соответствии с результатами систематического обзора опубликованных исследований катетерной и хирургической ДнЛА, процедура ассоциирована со снижением срДЛА и увеличением дистанции ТПХ у пациентов с ЛГ различной этиологии. Из-за отсутствия долгосрочных проспективных исследований ДнЛА остается малоизученной процедурой. Необходимы крупные многоцентровые рандомизированные исследования для подтверждения выявленных эффектов ДнЛА.

Финансирование / Funding

Работа поддержана грантом Минобрнауки МК-2330.2020.7 (соглашение № 075–15–2020–381). / The work was supported by the grant from the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation МК-2330.2020.7 (agreement No. 075–15–2020–381).

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Список литературы / References

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
2. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):957–967. doi:10.1016/j.healun.2017.02.016
3. Moore JP, Hainsworth R, Drinkhill MJ. Reflexes from pulmonary arterial baroreceptors in dogs: interaction with carotid sinus baroreceptors. *J Physiol.* 2011;589(Pt 16):4041–4052. doi:10.1113/jphysiol.2011.210732
4. Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Compr Physiol.* 2012;2(1):675–709. doi:10.1002/cphy.c100081
5. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, Nguyen J, Hoftman N, Ruffenach G et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2017;18(1):201. doi:10.1186/s12931-017-0679-6
6. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest.* 1980;77(4):525–530. doi:10.1378/chest.77.4.525
7. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1092–1100. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.075

8. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, Zhang J, Zhou L, Rothman AM et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):e002837. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837

9. Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Береговская С. А. и др. Эндовазкулярное лечение пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции легочной тромбэндартерэктомии с использованием системы денервации symplicity. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(2):43–48. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-43-48 [Rudenko BA, Feshchenko DA, Shanoian AS, Drapkina OM, Gavrilova NE, Beregovskaya SA et al. Endovascular treatment of the residual thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thrombendarterectomy with the denervation system symplicity. *Cardiovasc Ther Prev.* 2018;17(2):43–48. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-43-48. In Russian].

10. Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е. и др. Криоденервация легочных артерий у пациентов с легочной гипертензией, обусловленной поражениями левых отделов сердца: техника вмешательства, безопасность и результаты госпитального этапа лечения. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):29–35. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-29-35 [Feshchenko DA, Rudenko BA, Shanoian AS, Drapkina OM, Kontsevaya AV, Gavrilova NE et al. Cryoablation method for pulmonary artery sympathetic denervation in patients with pulmonary hypertension secondary to left sided heart disease: interventional technique, safety and results of the hospital phase. *Russ J Cardiol.* 2019;(8):29–35. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-29-35. In Russian]

11. Rothman AMK, Vachieri JL, Howard LS, Mikhail GW, Lang IM, Jonas M et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY 1): multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):989–999. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.027

12. Zhang H, Zhang J, Chen M, Xie DJ, Kan J, Yu W et al 2019. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(3):274–284. doi:10.1016/j.jcin.2018.09.021

13. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, Edemskiy A, Ponomarev D, Shabanov V et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(8):916–926. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.064

14. Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В., Назаров В. М., Демин И. И., Богачев-Прокофьев А. В. и др. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(11):70–72. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-70-72. [Zheleznev SI, Demidov DP, Afanasiev AV, Nazarov VM, Demin II, Bogachev-Prokofiev AV et al. Radiofrequency denervation of pulmonary artery in surgery of dysplastic mitral valve defects with severe pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol.* 2016;(11):70–72. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-70-72. In Russian].

15. Reddy V, Petru J, Málek F, Stylos L, Goedeke S, Neuzil P. Novel neuromodulation approach to improve left ventricular contractility in heart failure: A First-in-Human Proof-of-Concept Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(11): e008407. doi:10.1161/CIRCEP.120.008407

16. Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T, Isobe S, Nakajima K, Kunitomi A et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial

hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(10):e005812. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005812

17. Condori Leandro HI, Vakhrushev AD, Goncharova NS, Korobchenko LE, Koshevaya EG, Mitrofanova LB et al. Stimulation mapping of the pulmonary artery for denervation procedures: an Experimental Study. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(3):546–555. doi:10.1007/s12265-020-10079-4

18. Goncharova NS, Moiseeva OM, Condori Leandro HI, Zlobina IS, Berezina AV, Malikov KN et al. Electrical stimulation-guided approach to pulmonary artery catheter ablation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot feasibility study with a 12-month follow-up. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8919515. doi:10.1155/2020/8919515

Информация об авторах

Коробченко Лев Евгеньевич — лаборант-исследователь НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-7185-0983;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатии, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6954-7096;

Кондори Леандро Эбер Иван — младший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-3246-5948;

Вахрушев Александр Дмитриевич — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0116-7753;

Андреева Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6081-1559;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-7817-3847;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, руководитель НИЛ нейромодуляции, заместитель директора Института сердца и сосудов по научной работе, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6553-9141.

Author information

Lev E. Korobchenko, MD, Research Assistant, Laboratory of Neuromodulation, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0001-7185-0983;

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiomyopathy, Associate Professor, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0001-6954-7096;

Ivan H. Condori Leandro, Researcher, Laboratory of Neuromodulation, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0003-3246-5948;

Alexandr D. Vakhrushev, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Neuromodulation, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0003-0116-7753;

Elizaveta M. Andreeva, MD, Research Assistant, Laboratory of Neuromodulation, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0001-6081-1559;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Heart and Vessels, Head Researcher, Non-Coronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Center, Professor, Department of Internal Diseases, Pavlov University; ORCID: 0000-0002-7817-3847;

Evgeny N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc., Head Researcher, Research Laboratory of Neuromodulation, Deputy Director, Institute of Heart and Vessels for Research, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Center; ORCID: 0000-0002-6553-9141.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.98:615

Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого COVID-19

С. В. Недогода¹, А. А. Ледаева¹, А. С. Саласюк¹,
Е. В. Чумачек¹, В. В. Цома¹, В. О. Лутова¹,
Е. А. Попова¹, Д. С. Власов¹, О. И. Бычкова²,
В. В. Лабазникова¹, К. С. Евдокимов¹

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

² Военно-медицинская служба Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области, Волгоград, Россия

Контактная информация:

Ледаева Алла Александровна,
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Циолковского, д. 1, Волгоград,
Россия, 400001.
E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
23.01.22 и принята к печати 26.01.22.

Резюме

Цель исследования — оценка возможности фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ) после подтвержденного перенесенного COVID-19, осложненного двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией тяжелого или крайне тяжелого течения, для терапии которого была использована терапия генно-инженерными биологическими препаратами, ранее не получавших комбинированную антигипертензивную терапию. **Материалы и методы.** В открытое наблюдательное исследование длительностью 12 недель были включены 30 пациентов, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. Пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (АД), аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение СПВ, лабораторные тесты до и после перевода на фиксированную комбинацию азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Результаты.** Исходно у пациентов отмечалось повышение офисного АД до 153,06/92,2 мм рт. ст. После назначения пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон наблюдалось снижение систолического АД на 18,47% и диастолического АД на 16,24%. По данным СМАД, снижение САД составило 19,65% и ДАД — 24,68%, СПВ снизилась на 34,4%, индекс аугментации — на 9,42%, центральное систолическое АД — на 15,48% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Сосудистый возраст (СВ) исходно был повышен до 44,96 лет при паспортном возрасте 35,03 года. После окончания терапии отмечалось значительное снижение СВ до 38,74 лет ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным

значением). Кроме того, значительно уменьшились уровни С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера, мочевины, глюкозы, мочевой кислоты. **Выводы.** Фиксированная комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон обеспечивает лучший контроль АД, а также способствует улучшению показателей эластичности сосудов, а также уменьшению постинфекционного воспаления у пациентов с АГ после перенесенной коронавирусной инфекции тяжелого течения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, азилсартана медоксомил, хлорталидон

Для цитирования: Недогода С. В., Ледяева А. А., Саласюк А. С., Чумачек Е. В., Цома В. В., Лугова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. В., Евдокимов К. С. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного тяжелого и крайне тяжелого COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):642–652. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-642-652

Blood pressure control, target organ protection and metabolic disorders control using a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in hypertensive patients survived after severe and extremely severe COVID-19

S. V. Nedogoda¹, A. A. Ledyeva¹, A. S. Salasyuk¹,
E. V. Chumachek¹, V. V. Tsoma¹, V. O. Lutova¹,
E. A. Popova¹, D. S. Vlasov¹, O. I. Bychkova²,
V. V. Labaznikova¹, K. S. Evdokimov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Military Medical Service of the Federal Security Service of Russia in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Alla A. Ledyeva,
Volgograd State Medical University,
1 Tsiolkovsky street, Volgograd,
400001 Russia.
E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Received 23 January 2022;
accepted 26 January 2022

Abstract

Objective. Evaluation of the possibility of a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in additional angioprotection in patients with arterial hypertension (HTN) and high pulse wave velocity (PWV) after confirmed severe or extremely severe COVID-19 (bilateral polysegmental viral pneumonia) treated by genetically engineered biological drugs, who had not previously received combined antihypertensive therapy. **Design and methods.** An open observational study lasting 12 weeks included 30 patients, 28–31 days after discharge from the hospital after a severe and extremely severe COVID-19, who received or had not previously received antihypertensive therapy. Patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), measurement of PWV, laboratory tests before and after prescription of a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone. **Results.** At baseline, patients showed an increase in office blood pressure to 153,06/92,2 mmHg. After treatment with a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone, a decrease in systolic BP by 18,47% and diastolic BP by 16,24% was observed. According to ambulatory BP monitoring, the decrease in systolic BP was 19,65% and diastolic BP — 24,68%, PWV decreased by 34,4%, augmentation index — by 9,42%, central systolic BP — by 15,48% (p < 0,05). At baseline, vascular

age (VA) was increased to 44,96 years compared to the passport age of 35,03 years. After treatment, there was a significant decrease in VA to 38,74 years ($p < 0,01$). In addition, the levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, glucose, blood urea nitrogen and uric acid significantly decreased. **Conclusions.** The fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone provides better control of BP. It also helps to improve vascular elasticity (augmentation index, PWV, central systolic BP, decrease in VA) and to reduce post-infectious inflammation in HTN patients after a severe coronavirus infection.

Key words: hypertension, COVID-19, pulse wave velocity, central arterial pressure, augmentation index, inflammation combined antihypertensive therapy, azilsartan medoxomil, chlorthalidone

For citation: Nedogoda SV, Ledyeva AA, Salasyuk AS, Chumachek EV, Tsoma VV, Lutova VO, Popova EA, Vlasov DS, Bychkova OI, Labaznikova VV, Evdokimov KS. Blood pressure control, target organ protection and metabolic disorders control using a fixed combination of azilsartan medoxomil + chlorthalidone in hypertensive patients survived after severe and extremely severe COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):642–652. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-642-652

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, вызывает поражение легких и зачастую связана с увеличением смертности, а также с повышением биохимических маркеров системного воспаления [1]. Среди них одним из наиболее актуальных является С-реактивный белок (СРБ), чей уровень в сыворотке крови используется как независимый фактор риска тяжелого течения заболевания [2]. Повышение уровня ангиотензина II, по-видимому, играет роль в стимуляции воспаления и повреждении тканей организма (атеросклероз, миокардит, повреждение почек и другое) [3].

Предполагается, что у пациентов с COVID-19 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими, как сахарный диабет или артериальная гипертензия (АГ)) может наблюдаться сверхэкспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4]. Ранее в работе J. S. Ayres (2020) было показано, что после перенесенного COVID-19 у значительной части пациентов развивается кардио-метаболический континуум [5].

Механизмы, лежащие в основе этого явления, представляются гораздо более сложными, чем предполагалось ранее, однако на сегодняшний день считается, что характер поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 схож с поражением сосудистой стенки при АГ, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа. Этот факт делает использование ангиопротективных свойств препаратов, традиционно применяющихся для лечения АГ, обоснованным при ведении пациентов после перенесенного COVID-19. Так, в ряде исследований было показано, что созревание дендритных клеток, уменьшение уровня Т-хелперов 1 может снижаться при назначении лозартана, что в конечном итоге уменьшает воспалительные процессы, индуцированные ангиотензином II [8, 9].

Кроме того, взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выжива-

емости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ можно считать доказанной [10, 11]. А с учетом поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 можно рассматривать вопрос о прогрессировании и/или дебюте АГ и атеросклеротического поражения сосудистой стенки после перенесенной коронавирусной инфекции. При этом давно обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [12–14] и различными комбинациями антигипертензивных препаратов [15–17] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, по влиянию на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [18, 19]. Показано, что при достижении одинакового уровня артериального давления (АД) меньшая смертность имела место у пациентов с АГ при снижении скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [20]. Кроме того, постинфекционное воспаление становится важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии, поскольку его уменьшение (прежде всего уровня СРБ) позволяет не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, но и решить проблему сосудистой коморбидности [21].

Таким образом, важно оценить не только возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов с хлорталидоном в качестве антигипертензивного препарата, но и оценить ее ангиопротективный эффект, степень достижения целевых значений АД, а также эффективность подавления постинфекционного воспаления у пациентов с АГ, которые перенесли коронавирусную инфекцию тяжелого и крайне тяжелого течения [10].

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон (ЭдарбиКло[®], АО «Нижфарм») в до-

стижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ после перенесенной COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материалы и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс аугментации, центрального систолического артериального давления (ЦСАД)) и постинфекционное воспаление (СРБ, ферритин), при назначении пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон. Целевым считалось АД < 140/90 мм рт. ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию, подписавших информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: повышенная чувствительность к блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА) и хлорталидону; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца, кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД выше 170/100 мм рт. ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная антигипертензивная терапия, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспаргатаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 30 пациентов (из них 40% мужчин, 60% женщин), средний возраст $38,74 \pm 9,18$ года, средний индекс массы тела $29,74 \pm 4,49$ кг/м².

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3 — контрольные визиты через 4, 12 недель после визита включения. На первом визите вся предшествующая антигипертензивная терапия отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию азилсартана медоксомил + хлорталидон 40 мг + 12,5 мг с возможностью титрации дозы на визите

2 до азилсартана медоксомил + хлорталидон 40 мг + 25 мг при недостаточной эффективности.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23 часов) измерения производили каждые 15 минут, в ночные часы (с 23 до 7 часов) — каждые 30 минут. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела. СПВ, индекс аугментации, ЦСАД в аорте определяли на приборе Sphygmocor. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) был определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Biomerica, США). Для расчета сосудистого возраста (СВ) был применен калькулятор ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нем соответствует алгоритму SCORE, а расчет сердечно-сосудистого риска производится на основании шкалы ASCORE [11, 22].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Несмотря на пограничный размер выборки (30 пациентов), наблюдалось нормальное распределение значений, поэтому значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а для выявления значимости изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

В исследование включены 30 пациентов, через 28–31 день после выписки из стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. До выявления у пациентов COVID-19 АГ 1-й степени была диагностирована у 40% пациентов. Предше-

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОГОРТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Исходное значение
Возраст, годы	38,74 ± 9,18
ИМТ, кг/м ²	29,74 ± 4,49
Средний процент поражения легочной ткани, %	73,28 ± 7,66
Сосудистый возраст, годы	44,97 ± 7,98

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

ИЗМЕНЕНИЕ ОФИСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
САД, мм рт. ст.	153,07 ± 7,44	124,79 ± 14,92*
ДАД, мм рт. ст.	92,2 ± 5,2	77,23 ± 7,01*
ЧСС, уд/мин	73,33 ± 7,5	68,66 ± 7,36*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ствующая антигипертензивная терапия: 13,3% получали лозартан 50 мг, 16,7% — телмисартан 40 мг в сутки, 10% — небиволол 2,5 мг в сутки. Длительность антигипертензивной терапии до настоящего времени — в среднем около 1,5 лет. До стационарного этапа гиперлипидемии не было выявлено ни у одного пациента. Также не было выявлено нарушений гликемического профиля до установления диагноза новой коронавирусной инфекции. Средний стаж курения — 10 пачка/лет, курили 16,6% мужчин и 10% женщин. Средний процент поражения легких — 73,3%.

Все пациенты в стационаре находились в отделении реанимации и интенсивной терапии и получали в добавление к стандартной терапии терапию системными глюкокортикостероидами и генноинженерными биологическими препаратами, в том числе комбинированную. Структура терапии генноинженерными биологическими препаратами: 29% пациентов получали тоцилизумаб в дозе 400 мг, 31% — тоцилизумаб 800 мг + левилимаб 324 мг, 40% — олокизумаб 320 мг + левилимаб 324 мг.

У 30% пациентов был выявлен острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) средней степени тяжести (10 человек: из них 7 мужчин, 3 из них курильщики, 3 женщины, из них 2 курили), у 36% пациентов — ОРДС легкой степени тяжести (11 человек: 3 мужчин, из них курили 2 человека, 8 женщин, курила 1), у 44% — внебольничная пневмония тяжелой степени тяжести (2 мужчин, 7 женщин).

На визите 2 у 30% (9 человек) произведена титрация дозы азилсартана медоксомил + хлорталидон до 40 + 25 мг в сутки.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после назначения пациентам фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон отмечено снижение систолического АД (САД) на 18,47%, диастолического АД (ДАД) на 16,24% и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 6,4% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением).

Данные СМАД говорят о снижении среднесуточных САД на 19,65%, среднесуточных ДАД на 24,69%, среднедневных САД на 18,21% и ДАД на 22,05%, средненочных САД на 17,3% и ДАД на 21,07% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При этом назначение фиксированной комбинации сопровождалось значимым уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Частота достижения целевого АД $< 130/80$ мм рт. ст. на фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон составила 100%.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов. На фоне приема фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон было отмечено снижение скорости пульсовой волны на 34,41% ($p < 0,05$), индекса аугментации на 9,42% ($p < 0,05$) и ЦСАД на 15,48% ($p < 0,05$), что позволило уменьшить СВ на 17,29% ($p < 0,05$).

После перевода на фиксированную комбинацию была отмечена положительная динамика исследуе-

мых биохимических показателей, характеризующих липидный и углеводный обмен, однако она не была статистически значимой (табл. 5). Отсутствовало негативное влияние терапии на функцию печени и почек. Также отмечалось снижение уровня мочевины на 54,98%, мочевой кислоты — на 13,56% ($p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями).

Кроме того, стоит отметить следующее: в общем анализе крови через 12 недель терапии фиксированной комбинацией отмечался рост уровня лимфоцитов — на 37,87%, снижение уровня лейкоцитов — на 16,76% (табл. 6).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации азилсартана ме-

доксомил + хлорталидон позитивно влиять на маркеры воспаления и коагуляции: средний уровень ферритина снизился на 53,02% ($p < 0,05$), СРБ — на 55,93% ($p < 0,05$), уровень фибриногена — на 15,67%, а Д-димера — на 12,05% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено.

Обсуждение

Несколько крупных исследований влияния COVID-19 на сердечно-сосудистый риск, таких как CARTESIAN [23] и COSEVAST [24], показали, что пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
САД сутки, мм рт. ст.	152,48 ± 16,94	122,52 ± 6,82*
ДАД сутки, мм рт. ст.	96,52 ± 18,47	72,69 ± 7,41*
ЧСС сутки, мин	79,65 ± 13,68	70,9 ± 8,91*
САД день, мм рт. ст.	153,67 ± 16,62	125,68 ± 7,77*
ДАД день, мм рт. ст.	97,04 ± 16,86	75,64 ± 8,62*
ЧСС день, мин	81,45 ± 10,02	73,61 ± 9,38*
САД ночь, мм рт. ст.	141,31 ± 16,96	116,86 ± 10,44*
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,81 ± 12,57	65,36 ± 7,61*
ЧСС ночь, мин	72,09 ± 11,54	62,07 ± 6,92*
Индекс времени САД сутки, %	61,88 ± 26,27	23,52 ± 15,56*
Индекс времени ДАД сутки, %	44,63 ± 30,94	13,53 ± 16,81*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
СПВ, м/с	11,59 ± 1,48	7,6 ± 1,2*
ЦСАД, мм рт. ст.	145,13 ± 9,11	122,67 ± 3,92*
ЦПД, мм рт. ст.	44,9 ± 6,93	32,73 ± 3,54*
Давление аугментации	22,63 ± 4,57	20,57 ± 3,28*
ИА	38,2 ± 3,38*	34,6 ± 4,95*
Продолжительность периода изгнания (ED)	39,47 ± 3,91	34,6 ± 4,43*
Показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR)	149,3 ± 13,89	130,5 ± 9,7*
СВ, годы	44,97 ± 7,98	37,19 ± 5,95*

Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление; ЦПД — центральное пульсовое давление; ИА — индекс аугментации; СВ — сосудистый возраст; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
ОХ, ммоль/л	5,72 ± 1,3	5,38 ± 1,09
ТГ, ммоль/л	1,69 ± 1,37	1,61 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,33	1,33 ± 0,35
ЛПНП, ммоль/л	3,61 ± 1,24	3,39 ± 1,05
АлАТ, Е/л	28,41 ± 8,65	25,89 ± 5,12
АсАТ, Е/л	26,21 ± 6,55	24,15 ± 4,15
Креатинин, мкмоль/л	103,7 ± 22,64	99,14 ± 18,55
Натрий, ммоль/л	143,53 ± 2,92	140,5 ± 11,96
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,43 ± 0,66	5,16 ± 1,26
HbA1c, %	5,78 ± 0,38	6 ± 1,13
Мочевина, ммоль/л	13,97 ± 30,99	6,29 ± 1,66*
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,49 ± 85,69	304,69 ± 123,35*

Примечание: ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
Лейкоциты, $10^9/л$	7,87 ± 1,97	6,55 ± 1,75*
Лимфоциты, %	28,41 ± 7,25	39,17 ± 4,86*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КОАГУЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

Показатель	Исходно	12 недель
СРБ, мг/л	12,42 ± 8,65	5,47 ± 3,22*
Ферритин, нг/мл	258,41 ± 120,54	121,41 ± 20,14*
Фибриноген, г/л	4,62 ± 1,24	3,9 ± 0,95*
Д-димер, мкг/л	0,49 ± 0,34	0,43 ± 0,1*

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

и тяжелой форме, подвержены раннему сосудистому старению и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, что коррелирует с параметрами, полученными в нашем исследовании.

Так, после перенесенного COVID-19 тяжелого и очень тяжелого течения у 60% пациентов дебютировала АГ, которая проявлялась повышением АД до значений, соответствующих 1-й степени АГ. У пациентов, в анамнезе у которых была АГ, исходная антигипертензивная терапия также уже

не являлась достаточной для достижения целевых значений АД.

Данные о состоянии сосудистой стенки после перенесенного COVID-19 также свидетельствуют о крайне негативном влиянии заболевания на жесткость сосудов. В исследование COSEVAST были включены пациенты со средней тяжестью течения COVID-19, средний СПВ у которых составлял $10,6 \pm 1,5$ м/с, и пациенты с тяжелым течением COVID-19, средний СПВ — $14,6 \pm 2,53$ м/с, тогда как у паци-

ентов с легким течением COVID-19 зарегистрирован средний СПВ $8,29 \pm 1,39$ м/с [24]. Эти параметры также соотносятся с данными, полученными в нашей работе, где пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели схожее повышение СПВ после перенесенного заболевания ($11,59 \pm 1,47$ м/с). Эти пациенты имеют высокие и очень высокие риски сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты ряда крупных исследований показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий при повышении СПВ на 1 м/с увеличивается на 39%, кроме того, возрастание СПВ на 1 м/с сопряжено с увеличением риска смерти на 10% [25]. Таким образом, СПВ является независимым предиктором смертности от любых причин, главным образом сердечно-сосудистых.

Вышеперечисленные изменения приводят к тому, что состояние после перенесенного COVID-19 является классическим примером раннего сосудистого старения — СВ пациентов, включенных в наше исследование, значительно превышал паспортный (на 6,2 года, 44,96 против 38,74 года).

Азилсартан является одним из самых эффективных БРА [26] и обладает доказанными плейотропными эффектами в виде уменьшения гипертрофии кардиомиоцитов, уменьшения фибротических процессов, увеличения диастолической функции левого желудочка, а также способности снижать инсулинорезистентность [27]. И, что важно, азилсартан способствует снижению симпатической активности [28] и улучшению эндотелиальной дисфункции [29], восстанавливая функцию эндотелия [30]. Более того, изменение активности ангиотензина II может быть ключевым элементом иммуномодулирующего и противовоспалительного действия азилсартана. В ряде работ выявлен эффект снижения высвобождения провоспалительных цитокинов интерлейкина 1- β (IL1- β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-6, а также увеличения выработки IL-10 [31]. Азилсартан также снижает образование реактивных форм кислорода, защищая ткани от окислительного повреждения [32, 33], и способен ингибировать апоптотический путь, блокируя активацию каспазы [33]. Таким образом, азилсартан обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим профилями, которые могут способствовать подавлению мультиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, уменьшая тяжесть последствий инфекции SARS-CoV-2.

В нашей работе применение фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон способствовало не только значимому снижению САД и ДАД по СМАД, но и ЧСС, что говорит о выраженной симпатической активности данной

фиксированной комбинации. Следует отметить, что только 30% пациентов потребовалась титрация дозы на визите 2 (азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 25 мг), остальные пациенты достигли целевых значений АД, в том числе по СМАД, на визите 2 с использованием дозы азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг. Ангиопротективные свойства азилсартана медоксомил + хлорталидон можно отметить не только в уменьшении СВ (37,19 против 44,96 лет исходно), но и в значимом снижении и достижении целевых значений не только ЦСАД, центрального пульсового давления, но и нормализации продолжительности периода изгнания, показателя субэндокардиальной жизнеспособности, а также снижения индекса аугментации.

Также стоит отметить, что, несмотря на наличие в данной фиксированной комбинации хлорталидона, за 3 месяца терапии произошло снижение уровня мочевины и мочевой кислоты. Исходно повышенный уровень мочевины крови при нормальном уровне креатинина крови является значимым маркером тяжести течения COVID-19 [34, 35] и связан с усиленным распадом мышечной ткани, снижением функции клубочковой фильтрации [36] и высоким уровнем поражения легочной ткани при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 (средний уровень поражения легочной ткани в нашем исследовании — 73,3%). Это еще раз подтверждает гипотезу, что гломерулярный аппарат может быть одним из органов-мишеней для SARS-CoV-2 у тяжелых пациентов в связи с высокой экспрессией АПФ2 в гломерулярных клетках [36]. Снижение же уровня мочевины крови, возможно, является естественным процессом течения постковидного периода у пациентов в сочетании с прямым воздействием азилсартана на ренин-ангиотензиновую систему. Кроме того, было отмечено снижение уровней фибриногена и Д-димера без использования антикоагулянтов, а также значимое (на 50%) снижение уровня СРБ и ферритина сыворотки крови, что говорит о действительно значимом противовоспалительном и антиоксидантном профилям азилсартана при купировании постинфекционного воспалительного процесса у пациентов после перенесенного COVID-19. Это является существенно важным и необходимым для данной категории пациентов, ввиду развития у них кардиометаболического континуума.

Также следует отметить снижение уровня лейкоцитов и повышение уровня лимфоцитов, вероятно, связанное с восстановлением показателей Т-хелперов (CD4 и CD8), что также коррелирует с предыдущими работами, выполненными до пандемии COVID-19 [8, 9].

Таким образом, можно констатировать, что назначение пациентам в постковидном периоде фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон позволяет обеспечить лучший контроль АД, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением показателей углеводного обмена и пуринового обмена.

Выводы

1. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию тяжелого и крайне тяжелого течения, характеризуются значительным повышением СВ, высоким риском возникновения впервые выявленной АГ и отсутствием достижения целевого АД на предшествующей антигипертензивной терапии.

2. Назначение пациентам с АГ после перенесенного COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон обеспечивает хороший контроль АД, в том числе нормализуя суточный профиль АД, способствует нормализации параметров постинфекционного воспаления и снижает степень повреждения сосудистой стенки, обусловленного COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке АО «Нижфарм». / The study was carried out with the support of JSC «Nizhpharm».

Список литературы / References

- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):20–27.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): e21.
- Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572–585. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3.

- Minz MM, Bansal M, Ravi R, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2063–2067. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.021.
- Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, Tinckam K, Takakura A, Carpenter CB et al. Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1093–1102.
- Hoch N, Guzik T, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratzel P et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R208–R216.
- Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777.
- Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of arterial stiffness: A novel tool of risk stratification in hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:475–488.
- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2339–2347.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):118–123.
- Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):409–413.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–1225.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314–1322.
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):184–188.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, Davies JE, Francis DP, Mayet J et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension.* 2009;54(4):724–730.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–1241.
- Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005429.
- Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости*

кардиологии. [Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined hypotensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: the results of a multicenter open study of ADVANT'AGE. Atmosphere. Cardiology News. In Russian].

23. Bruno CM, Spronck B, Hametner B, Hughes A, Lacolley P, Mayer Ch et al. on behalf of the ARTERY Society. COVID-19 Effects on ARTERial stiffness and vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Art Res.* 2021;27(2):59–68. doi:10.2991/artres.k.201124.001

24. Kumar S, Kumar N, Kumar A et al. The COSEVAST Study: Unravelling the role of arterial stiffness in COVID-19 disease severity. *Singh medRxiv.* 2020;12(18):20248317. doi:10.1101/2020.12.18.20248317

25. Недогода С. В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. *Фарматека.* 2010;8(2):18–26. [Nedogoda SV. Pulse wave propagation velocity as a risk factor for the development of cardiovascular complications and a target for pharmacotherapy. *Pharmateca.* 2010;8(2):18–26. In Russian].

26. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Al-Muhsin A, Al-Kahtani HM, Abdelhameed AS. Azilsartan medoxomil. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2020;45:1–39.

27. Arumugam S, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Krishnamurthy P, Suzuki K et al. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(3):221–228.

28. Sakamoto M, Asakura M, Nakano A, Kanzaki H, Sugano Y, Amaki M et al. Azilsartan, but not candesartan improves left ventricular diastolic function in patients with hypertension and heart failure. *Int J Gerontol.* 2015;9:201–205.

29. Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, Kohno H, Shimodono S, Iida H et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(5):398–403.

30. Pradhan A, Tiwari A, Sethi R. Azilsartan: current evidence and perspectives in management of hypertension. *Int J Hypertens.* 2019;2019:1824621.

31. Lei J, He M, Xu L, He C, Li J, Wang W. Azilsartan prevented AGE-induced inflammatory response and degradation of aggrecan in human chondrocytes through inhibition of Sox4. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(8):e22827.

32. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int.* 2016;94:48–56.

33. Gupta V, Dhull DK, Joshi J, Kaur S, Kumar A. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms. *Neurochem Int.* 2020;132:104604.

34. Ok F, Erdogan O, Durmus E, Carkci S, Canik A. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(2):786–793.

35. Ye B, Deng H, Zhao H, Liang J, Ke L, Li W. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 h and worse outcomes in COVID-19 pneumonia. *Ren Fail.* 2021;43(1):347–350.

36. Xiang J et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020.

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Ледяева Алла Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4771–6025, e-mail: ledy-alla@yandex.ru;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: salasyukas@outlook.com;

Чумачек Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6740–8321, e-mail: elena-chumachek@yandex.ru;

Цома Вера Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0662–1217, e-mail: vtsoma38@gmail.com;

Лутова Виктория Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0646–5824, e-mail: zasabird@inbox.ru;

Попова Екатерина Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3498–7718, e-mail: cutting_saw@mail.ru;

Власов Даниил Сергеевич — аспирант кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6321–7205, e-mail: danilvlasov@mail.ru;

Бычкова Ольга Игоревна — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, начальник Военно-медицинской службы УФСБ России по Волгоградской области, ORCID: 0000–0002–7075–1235, e-mail: bychkova_006@mail.ru;

Лабазникова Виктория Владимировна — ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7302–2257, e-mail: la.viktoria@yahoo.com;

Евдокимов Константин Сергеевич — доктор медицинских наук, ординатор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1343–1355, e-mail: k.s.evdokimov@gmail.com.

Author information

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Alla A. Ledyeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0003–4771–6025, e-mail: ledy-alla@yandex.ru;

Alla S. Salasyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: salasyukas@outlook.com;

Elena V. Chumachek, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-6740-8321, e-mail: elena-chumachek@yandex.ru;

Vera V. Tsoma, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-0662-1217, e-mail: vtsoma38@gmail.com;

Victoria O. Lutova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-0646-5824, e-mail: 3asabird@inbox.ru;

Ekaterina A. Popova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3498-7718, e-mail: cutting_saw@mail.ru;

Daniil S. Vlasov, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-6321-7205, e-mail: danilvlasov@mail.ru;

Olga I. Bychkova, MD, PhD, Lieutenant Colonel, Medical Service, Head, Military Medical Service, Federal Security Service of Russia in the Volgograd Region, ORCID: 0000-0002-7075-1235, e-mail: bychkova_006@mail.ru;

Victoria V. Labaznikova, MD, Resident, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-7302-2257, e-mail: la.viktoria@yahoo.com;

Konstantin S. Evdokimov, MD, PhD, DSc, Resident, Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0003-1343-1355, e-mail: k.s.evdokimov@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.98

Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией

Т. С. Свеклина¹, М. С. Тюрюпов¹, В. А. Медведева¹,
С. Б. Шустов¹, А. Н. Кучмин¹, В. А. Козлов²

¹ Федеральное государственное бюджетное высшее образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Контактная информация:

Свеклина Татьяна Сергеевна,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: sveklina@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
14.04.21 и принята к печати 27.01.22

Резюме

Цель исследования — определить наличие или отсутствие влияния терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с COVID-19 на продолжительность заболевания, осложнения, динамику выздоровления и лабораторно-инструментальные изменения. **Материалы и методы.** Обследовано 57 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), находившихся на лечении в медицинском отряде на базе ФГАУ КВЦ «Патриот» в период с октября по ноябрь 2020 года, с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», различающихся по применению базовой антигипертензивной терапии. В группе 1 для лечения АГ до заболевания и во время лечения COVID-19 применялись препараты, влияющие на РААС. В группе 2 в качестве основных антигипертензивных средств до и во время лечения COVID-19 использовались другие препараты. Тяжесть пневмонии у пациентов по результатам компьютерной томографии — 1–2. У больных контролировали антропометрические показатели, температуру тела, лабораторные данные. Лабораторные показатели в связи с особенностями их сбора в статистический анализ включены только за первые 14 дней лечения. **Результаты.** Группы 1 и 2 однородны, есть статистически значимые различия только по росту, но не по индексу массы тела. Длительность лечения в группе 2 на 1–2 дня была короче, чем в группе 1, но результат статистически незначим вследствие малой выборки. Таким образом, гипотеза, что различия предшествующей и продолжающейся в течение всего периода лечения COVID-19 антигипертензивной терапии могут повлиять на течение и эффективность лечения этой инфекционной патологии, не подтвердилась. **Заключение.** Сопутствующая антигипертензивная терапия блокаторами РААС не меняет течение инфекции COVID-19 у пациентов. Сроки лечения пациентов с COVID-19, получающих терапию блокаторами РААС, могут быть на одни сутки больше, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2-го типа

Для цитирования: Свеклина Т. С., Тюрюпов М. С., Медведева В. А., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):653–661. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-653-661

The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension

T. S. Sveklina¹, M. S. Tyuryupov¹, V. A. Medvedeva¹,
S. B. Shustov¹, A. N. Kuchmin¹, V. A. Kozlov²

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Corresponding author:

Tatiana S. Sveklina,
S. M. Kirov Military Medical Academy
of the Russian Defense Ministry,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: sveklina@rambler.ru

Received 14 April 2021;
accepted 27 January 2022.

Abstract

Objective. To determine the presence or absence of the effect of therapy with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers in patients with COVID-19. **Design and methods.** We examined 57 patients who were treated in a medical unit at the FGAI CEC “Patriot” in the period from October to November 2020, with the diagnosis of “New coronavirus infection” and differed in the prescribed antihypertensive therapy. In group 1, drugs that affect the RAAS were used to treat hypertension before COVID-19 onset and during the treatment of COVID-19. In group 2, other drugs were used as the main antihypertensive agents before and during treatment for COVID-19. The severity of pneumonia in patients according to the results of computed tomography was 1–2. The patients were monitored for anthropometric indicators, body temperature, and laboratory data. **Results.** Groups 1 and 2 are comparable, differing only by height, but not by body mass index. The duration of treatment in group 2 was 1–2 days shorter than in group 1, but the result is not statistically significant due to the small sample. Thus, the hypothesis that differences between previous and ongoing antihypertensive therapy throughout the COVID-19 treatment period may affect the course and effectiveness of treatment has not been confirmed. **Conclusions.** Concomitant antihypertensive therapy with RAAS blockers does not alter the course of COVID-19 infection in patients. The duration of COVID-19 in patients receiving RAAS system blockers may be one day longer than for patients receiving other antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, COVID-19, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers

For citation: Sveklina TS, Tyuryupov MS, Medvedeva VA, Shustov SB, Kuchmin AN, Kozlov VA. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):653–661. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-653-661

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции в конце 2019 — начале 2020 года, приводящая к развитию острого респираторного синдрома, стала глобальной проблемой мирового здравоохранения. Установлено, что к утяжелению основного заболевания приводит наличие патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета [1]. Китайские ученые изучили течение COVID-19 у 45 тысяч больных, смертность

пациентов без сопутствующей патологии составила 0,9%. Наличие сопутствующей патологии при COVID-19 в разы повышает летальность: сахарный диабет 2-го типа — 7,3%; сердечно-сосудистые заболевания — 10,5%; гипертоническая болезнь — 6,3% [2, 3]. В марте 2020 года был опубликован метаанализ 10 статей, в котором описаны клиника и эпидемиология пациентов с COVID-19 (более 80 тысяч). Частота встречаемости артериальной

гипертензии (АГ) составила 16,37% (95% доверительный интервал (ДИ): 10,15–23,65%), сахарный диабет 2-го типа — 7,87% (95% ДИ: 6,57–9,28%), сердечно-сосудистые заболевания — 12,11% (95% ДИ: 4,4–22,75%) [4].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [5]. Это послужило основой формирования гипотезы, что прием препаратов, ингибирующих звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает восприимчивость к SARS-CoV-2 и ухудшает прогноз заболевания. АПФ1 и АПФ2 — это разные ферменты, с разными центрами приложения. Поэтому любое влияние АПФ2 на рецепторы к АПФ1 является косвенным. Связывание SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ вряд ли будет иметь какое-то отношение к активности АПФ2. Однако есть сведения о влиянии блокаторов РААС на экспрессию АПФ2 в сердце и почках [6–8].

Позитивная регуляция в основном происходит в миокарде и юкста-гломерулярном аппарате. Однако данные противоречивы, зависят от дозировок блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и широко варьируют в зависимости от конкретного БРА II и органа. В ряде исследований измерялась активность АПФ2, свидетельствующая о разнице уровней АПФ2, циркулирующего в крови и связанного с рецепторами на мембранах клеток. Если БРА положительно влияет на мембран-связанный АПФ2, то можно предположить, что это связано с блокадой рецепторов AT1. Однако имеющиеся в настоящее время данные в основном получены в исследованиях на животных и не могут быть напрямую применены к людям. Следовательно, нет достаточных доказательств того, что БРА или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) могут способствовать проникновению SARS-CoV-2 и вызывать COVID-19. В недавнем обзоре F. Sanchis-Gomаг и соавторы (2020) заявили о преимуществах БРА перед иАПФ у пациентов с COVID-19 ввиду меньшей вероятности развития побочных эффектов: кашель, снижение клубочковой фильтрации [9].

Цель исследования — определить наличие или отсутствие влияния терапии блокаторами РААС у пациентов с COVID-19 на продолжительность заболевания, осложнения, динамику выздоровления и лабораторно-инструментальные изменения.

Материалы и методы

Всего обследовано 57 больных, госпитализированных для лечения в медицинский отряд на базе ФГАУ КВЦ «Патриот» в период с октября по ноябрь 2020 года, с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция». Критерии отбора пациентов: 1) АГ в анамнезе; 2) сопоставимость тяжести индуцированной COVID-19 пневмонии по результатам компьютерной томографии — 1–2 и оценки по шкале News (3–4 балла в обеих группах); 3) однородность первичных анамнестических и клинических данных; 4) в группе 1 (13 мужчин, средний возраст $65,8 \pm 8,7$ года, 26 женщин, средний возраст $68,4 \pm 8,4$ года, $p = 0,3736$) в качестве базовой антигипертензивной терапии применялись препараты, влияющие на РААС (иАПФ — 15 пациентов или блокатор рецепторов ангиотензина 1-го типа — 24 пациента), в группе 2 (3 мужчин, средний возраст $66,0 \pm 8,2$ года, 15 женщин, средний возраст $64,6 \pm 9,7$ года, $p = 0,8192$) использовались другие препараты: β -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция или препараты центрального действия (в моно- или комбинированной терапии). В исследование не включали пациентов, имеющих известные на сегодняшний день заболевания, осложняющие течение COVID-19 (серечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, сахарный диабет, любые хронические заболевания бронхолегочной системы, онкологические и аутоиммунные заболевания и другие). Антигипертензивную терапию все пациенты получали более года до возникновения COVID-19. По поводу COVID-19 все пациенты получали дексаметазон (1-й день 20 мг/сут) (12 утром + 8 вечером), 2-й день 20 мг/сут (12 + 8), 3-й день 20 мг/сут (12 + 8), 4-й день 16 мг/сут (8 + 8), 5-й день 12 мг/сут (8 + 4), 6-й день 8 мг/сут (4 + 4), 7-й день 4 мг однократно; часть пациентов (1 пациент в группе 1 и 1 пациент в группе 2) получала антицитокиновую терапию тоцилизумабом 400 мг внутривенно однократно, часть (2 пациента в группе 1) — левелимабом в дозе 324 мг подкожно однократно. У больных контролировали антропометрические показатели, температуру тела, лабораторные данные: сатурацию крови, число эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, концентрацию гемоглобина и С-реактивного белка (СРБ). Лабораторные показатели в связи с особенностями их сбора в статистический анализ включены только за первые 14 дней лечения. Кроме того, оценивались осложнения, динамика течения COVID-19 и сроки выздоровления. Выполнялась также компьютерная томография.

До начала обработки историй болезни было получено одобрение локального этического комитета (Выписка № 3 из протокола заседания № 29–03/2021

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ

Показатель	Группа 1	Группа 2	p-значение
Длительность лечения, дни	21,7 ± 3,8	20,5 ± 7,1	0,4084
Возраст, годы	67,4 ± 8,8	64,8 ± 9,5	0,3163
Масса, кг	87,9 ± 23,8	85,2 ± 20,7	0,6805
Рост, м	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,0009
ИМТ	32,3 ± 8,2	31,3 ± 7,5	0,6622

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

от 29 марта 2021 года). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ

В связи с тем, что первичные клинические данные были собраны *post factum* без плановой организации исследования, временные интервалы проведения лабораторных исследований хаотичны. Поэтому лакуны в матрице лабораторных показателей заполняли динамической средней величиной, вычисляемой между двумя соседними значениями таким образом, чтобы сохранить динамику роста или снижения показателя к имеющемуся реальному значению. После заполнения лакун матрица данных была исследована с помощью однофакторного теста ANOVA, регрессионного анализа, теста Колмогорова–Смирнова и ранговой корреляции. Кроме того, длительность течения и антропометрические данные обработаны методами описательной статистики, данные представлены в виде медианных (Me) значений и диапазона 25–75 % квартильных значений. Различия средних определены с помощью z-теста.

Результаты

Группы 1 и 2 однородны, есть статистически значимые различия только по росту, но не по индексу массы тела. Длительность течения заболевания

в группе 2 на 1,5 дня была короче, чем в группе 1, но результат статистически незначим вследствие малой выборки (табл.).

При использовании z-теста статистически значимых различий между группами не установлено. Регрессионный анализ (зависимая переменная — метод антигипертензивной терапии) также не выявил каких-либо закономерностей ($F = 0,8011735$, $R = 0,77725427$, $df = 40,21$, $p = 0,733231$), то есть лабораторные данные пациентов этих групп между собой математически никак не связаны. По этой причине при ранговом корреляционном анализе связи величин, кроме очевидных, формируемых автокорреляционными отношениями (например, между ростом, массой тела и индексом массы тела), близки к «0».

Динамика термометрии и лабораторных показателей показана на графиках (рис. 1–7). При графическом анализе, как и при использовании многомерных методов статистического анализа, явных различий динамики изменений лабораторных показателей не наблюдается.

Следует заметить, что, несмотря на высокую температуру (рис. 1) при поступлении у отдельных пациентов, средние показатели не превышают критический уровень. У больных 1-й группы средняя температура была более стабильной, чем во 2-й группе и менялась в диапазоне 36,7–36,5 °С.

Рисунок 1. Динамика средней температуры в течение 14 дней лечения

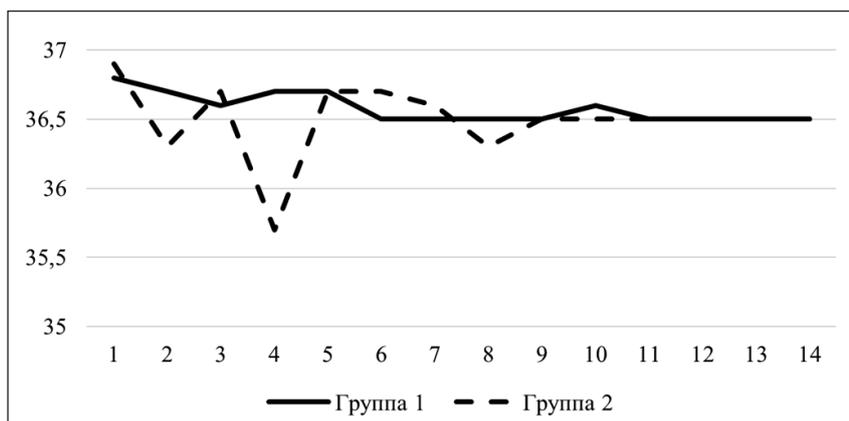


Рисунок 2. Динамика сатурации в течение 14 дней лечения

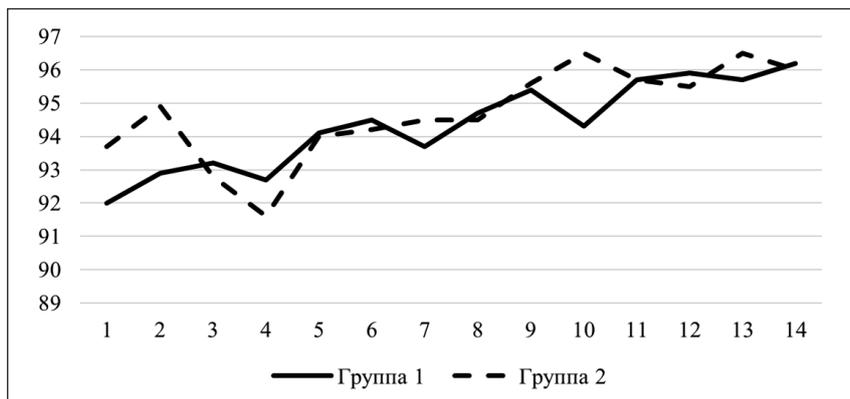


Рисунок 3. Динамика числа лейкоцитов в течение 14 дней лечения

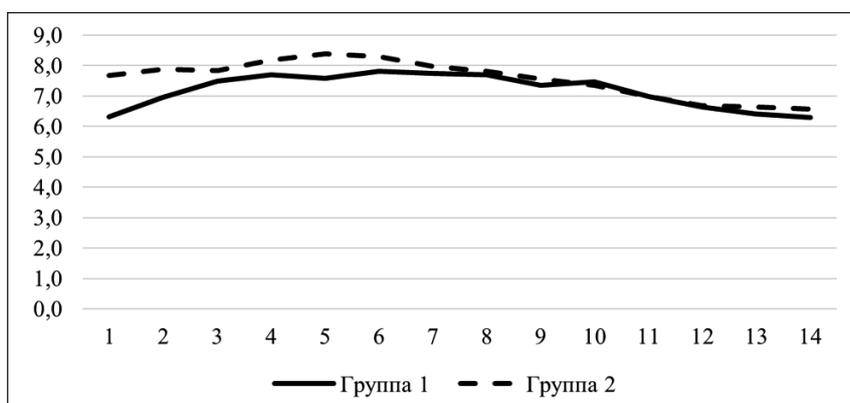


Рисунок 4. Динамика числа лимфоцитов в течение 14 дней лечения

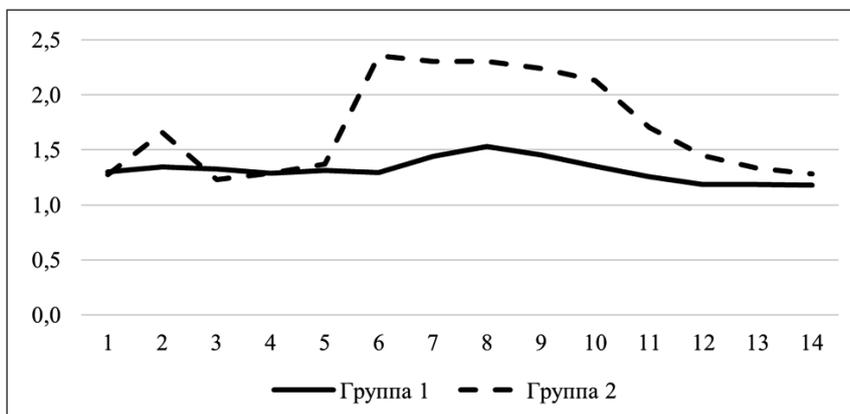


Рисунок 5. Динамика содержания С-реактивного белка в крови в течение 14 дней лечения

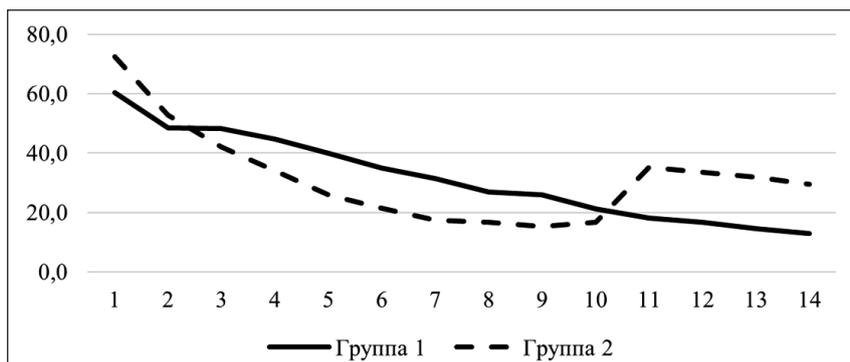


Рисунок 6. Динамика содержания эритроцитов в крови в течение 14 дней лечения

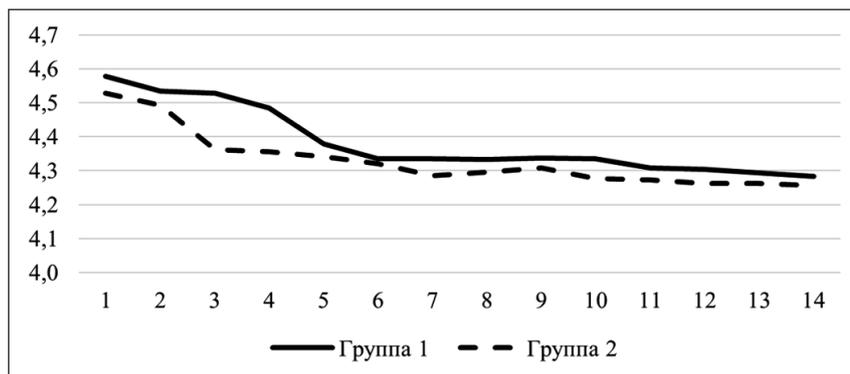
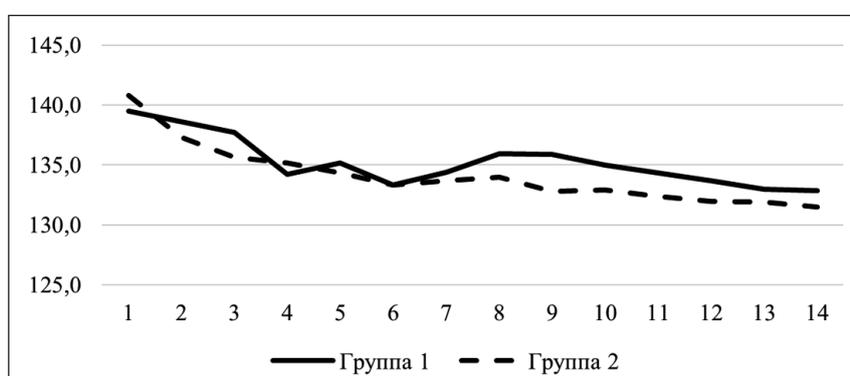


Рисунок 7. Динамика содержания гемоглобина в крови в течение 14 дней лечения



У больных 2-й группы стабилизация температуры показателей происходила на 4-й день через критическое снижение до 35,8 °С.

В обеих группах течение заболевания сопровождалось постепенным увеличением сатурации (рис. 2), поэтому средние величины этого показателя в обеих группах при поступлении и в 14-й день лечения различаются ($p < 0,0001$, $p = 0,0245$ для 1-й и 2-й групп соответственно).

В группе 1 реакция лейкоцитов при поступлении была менее интенсивной, чем в группе 2 (рис. 3), но различия статистически не значимы ($p = 0,0637$). В дальнейшем динамика изменений этого показателя практически аутентична.

Число лимфоцитов (рис. 4) при инфицировании COVID-19 оставалось практически неизменным в течение 14-дневного наблюдения в группе 1. В группе 2 с 6-го по 10-й день происходило увеличение этого показателя в 1,5 и более раза ($p < 0,0001$ в каждый из дней). Но при использовании дисперсионного анализа и теста Колмогорова–Смирнова различия статистически незначимы.

На лечение больные поступали со значительным превышением концентрации СРБ в крови (рис. 5). У больных 2-й группы этот показатель несколько больше ($72,5 \pm 49,3$ нг/л, $\Delta = 4,5 \div 156,7$), чем в 1-й группе ($60,3 \pm 57,7$ нг/л, $\Delta = 2,9 \div 249,0$), однако

вследствие значительного разброса данных и небольшой величины выборки эти различия статистически незначимы. Как следует из анализа графика, динамика снижения концентрации СРБ в крови в процессе лечения равновелика, и показатели на 14-й день лечения еще превышают верхний референтный интервал нормы (группа 1 — Ме = 5,8, квартили 2,6 ÷ 14,4, группа 2 — Ме = 6,1, квартили 3,20 ÷ 26,7).

Из анализа графика динамики содержания эритроцитов в периферической крови (рис. 6) можно сделать вывод, что больные поступали на лечение в состоянии умеренного гемоконцентрирования, что является обычной реакцией организма при инфекционном воспалении. Состояния стабильной физиологической гемодилюции удавалось добиться к 6-му дню лечения. Величины и динамика изменения этого показателя в обеих группах аутентичны, при использовании дисперсионного анализа и теста Колмогорова–Смирнова различия статистически незначимы.

Аналогично количеству эритроцитов ведет себя и показатель концентрации гемоглобина (рис. 7), величины которого также свидетельствуют, что больные поступали на лечение в состоянии гемоконцентрирования, а в процессе лечения происходила умеренная гемодилюция.

При сравнении временной динамики всех исследованных лабораторных показателей с помощью теста Колмогорова–Смирнова реально наблюдаемая и показанная на графиках временная динамика не отличается от теоретически вычисленной ($p > 0,05$).

Обсуждение

Недавнее крупное исследование, проведенное в Италии с участием 6272 пациентов с COVID-19 и 30759 без COVID-19, показало, что использование иАПФ и БРА было наиболее частым в основной группе по сравнению с контрольной ввиду более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Однако исследователи не нашли связи между применением иАПФ/БРА и риском COVID-19.

Feng и соавторы описали течение COVID-19 у 476 пациентов и сообщили о наиболее частом использовании БРА у больных с АГ и умеренным течением основного заболевания в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19 в тяжелой и критической формах [13]. Закономерностей с использованием иАПФ найдено не было. К сожалению, исследователи изучали прием ингибиторов РААС только у пациентов с АГ, но не у пациентов с другими показаниями к приему данных препаратов (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек). Более того, количество пациентов, принимающих иАПФ и БРА, было очень низким — 7% и 24% соответственно.

M. R. Mehra и соавторы (2020) описали 8910 пациентов с COVID-19 из 169 больниц в Азии, Европе и Северной Америке и не выявили связи между использованием иАПФ/БРА и увеличением внутрибольничной смертности [14].

В мае 2020 года впервые были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования IV фазы BRACE CORONA. Первоначальная гипотеза состояла в том, что продолжение приема иАПФ/БРА будет более благоприятным для течения COVID-19 по сравнению с отменой этих препаратов. В исследование было включено 659 пациентов легкой и средней степени тяжести, которые получали либо иАПФ, либо БРА и имели подтвержденный диагноз COVID-19. Пациенты были рандомизированы в группы отмены и продолжения лечения иАПФ/БРА. Длительность наблюдения составила 30 суток. Первичной конечной точкой явилось количество дней жизни и выписки из больницы в течение 30 дней с момента рандомизации. У пациентов на терапии иАПФ/БРА оно составило $21,9 \pm 8,0$ дня, а у пациентов, которым отменили терапию, — $22,9 \pm 7,1$ дня ($p = 0,09$). Частота летальных исходов составила 2,7% в группе

приема иАПФ/БРА», 2,8% — в группе отмены ($p = 0,95$). Таким образом, отмена иАПФ/БРА не оказала влияния на течение COVID-19 [15, 16].

Позднее был опубликован ряд исследований, свидетельствующих о протективном действии данных препаратов. В объединенном метаанализе 16099 пациентов в 16 исследованиях наблюдалась тенденция к снижению смертности/критических исходов у пациентов, принимавших иАПФ/БРА, по сравнению с тем, кто их не принимал (объединенное отношение шансов 0,671, ДИ — 0,435–1,034, $p = 0,071$), особенно у пациентов с АГ [17].

Китайские исследователи установили, что пациенты с АГ, получавшие терапию иАПФ/БРА, имели более низкий уровень тяжелых и критических форм заболевания, и тенденцию к более низкому содержанию ИЛ-6 в периферической крови [18]. Кроме того, у пациентов, получавших терапию ингибиторами РААС, отмечался более высокий уровень CD-3 и CD-8 Т-клеток в периферической крови и быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Эти результаты были первым доказательством, подтверждающим пользу иАПФ или БРА у пациентов с COVID-19, протекающим на фоне АГ.

Из представленных собственных и литературных данных в целом допустимо сделать вывод, что рутинные лабораторные методы исследования не отражают тяжесть течения инфекции COVID-19, и для клинического мониторинга тяжести течения и оценки эффективности лечения этой патологии требуется поиск более информативных показателей, о чем мы уже сообщали ранее, на материале анализа других больных COVID-19 [10, 11]. Наши данные сошлись со многими исследованиями.

Таким образом, гипотеза, что различия предшествующей и продолжающейся в течение всего периода лечения COVID-19 антигипертензивной терапии (группа 1 — ингибиторы РААС, группа 2 — другие препараты) могут повлиять на течение и эффективность лечения этой инфекционной патологии, не подтвердилась.

Выводы

1. Сопутствующая антигипертензивная терапия блокаторами РААС не влияет на тяжесть заболевания, клинико-лабораторные данные и возникновение осложнений у пациентов с COVID-19.

2. Сроки лечения пациентов с COVID-19, получающих терапию блокаторами РААС, могут быть на одни сутки больше, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Eng J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450
3. Сайганов С. А., Мазуров В. И., Бакулин И. Г., Латария Э. Л., Артюшкин С. А., Чиждова О. Ю. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2020;12(2):27–38. [Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, Lataria EL, Artyushkin SA, Chizhova OYu et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2020;12(2):27–38. In Russian].
4. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emergency Med.* 2020;8(1):35.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
6. Ferrario C, Jessup J, Chappell M, Averill D, Brosnihan K, Tallant E et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
7. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1–7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;97:180–190. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
8. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(2):398–405. doi:10.1152/ajprenal.90488.2008
9. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1222–1230. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.026
10. Исмаилов Д. Д., Исаев Т. А., Шустов С. Б., Свеклина Т. С., Козлов В. А. Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, страдающих пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и бактериальной пневмонией. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;4(72):53–59. [Ismailov DD, Isaev TA, Shustov SB, Sveklina TS, Kozlov VA. Comparative analysis of laboratory data of patients suffering from sars-cov-2-induced pneumonia and bacterial pneumonia. *Bull Russ Milit Med Acad.* 2020;4(72):53–59. In Russian].
11. Зайцев А. А., Чернов С. А., Стец В. В., Пащенко М. Б., Кудряшов О. И., Чернецов В. А. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2020;22(11). doi:10.26442/20751753.2020.11.200520.

[Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, Patsenko MB, Kudriashov OI, Chernetsov VA. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. *Guidelines. Consilium Medicum.* 2020;22(11). doi:10.26442/20751753.2020.11.200520. In Russian].

12. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923
13. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1380–1388. doi:10.1164/rccm.202002-0445OC
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMc2021225
15. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J.* 2020;226:49–59. doi:10.1016/j.ahj.2020.05.002
16. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, and al BRACE CORONA Investigators. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 19;325(3):254–264. doi:10.1001/jama.2020.25864. PMID: 33464336
17. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(10):61. doi:10.1007/s11883-020-00880-6
18. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049;

Тюрюпов Марк Сергеевич — курсант ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-8366-0594;

Медведева Виктория Александровна — студент ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0003-1845-2761;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-9075-8274;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625;

Козлов Вадим Авенирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», ORCID: 0000-0001-7488-1240.

Author information

Tatiana S. Sveklna, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-9546-7049;

Mark S. Tyuryupov, Cadet, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-8366-0594;

Victoria A. Medvedeva, Student, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-1845-2761;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, DSc, Professor, the 1st Department of Advanced Training of Doctors, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-9075-8274;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-2888-9625;

Vadim A. Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Biology Department, Faculty of Medicine, I. N. Ulyanov Chuvash State University, ORCID: 0000-0001-7488-1240.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.1:616.98

Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта, ассоциированного с COVID-19

Л. Б. Новикова¹, Р. Ф. Латыпова¹, А. И. Новиков²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

² Бюджетное учреждение «Нижеварттовская городская поликлиника», Нижневарттовск, Россия

Контактная информация:

Новикова Лилия Бареевна,
ФГБОУ ВО БГМУ,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450000.
E-mail: novicova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
18.08.21 и принята к печати 12.09.21.

Резюме

Острый инсульт является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе COVID-19. Геморрагический инсульт (ГИ) — нечастое, но жизнеугрожающее осложнение COVID-19. **Цель исследования** — анализ этиопатогенетических факторов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 27 историй болезни пациентов с ГИ, ассоциированным с COVID-19 (основная группа), и 14 историй болезни пациентов с ГИ (контрольная группа). У пациентов основной группы COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. ГИ развивался как в дебюте у 10 (37,04%) пациентов, так и на фоне COVID-19 через 4–16 дней у 17 (62,96%) пациентов. **Результаты.** Проведенное нами исследование свидетельствует о значительных различиях в показателях состояния сердечно-сосудистой, особенно артериального давления (АД), дыхательной систем, лабораторных данных, нейровизуализационной картины у больных основной и контрольной групп. В развитии ГИ, ассоциированного с COVID-19, значительную роль играют коагулопатия, тромбоцитопения, гипоксия, наличие почечно-печеночной недостаточности, в отличие от классического ГИ (без COVID-19), где большую значимость имеет гипертоническая болезнь. В то же время в основной группе показатели АД были ниже и соответствовали гипертонической болезни 1-й степени. **Заключение.** Выявленные нами особенности этиопатогенетических механизмов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19, требуют дифференцированной и патогенетически обоснованной терапии по сравнению с ГИ без COVID-19.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, COVID-19, этиопатогенез, коагулопатия, гипоксия, гипертоническая болезнь

Для цитирования: Новикова Л. Б., Латыпова Р. Ф., Новиков А. И. Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта, ассоциированного с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):662–670. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-662-670

Etiopathogenetic factors and the course of hemorrhagic stroke associated with COVID-19

L. B. Novikova¹, R. F. Latypova¹, A. I. Novikov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Nizhnevartovsk City Polyclinic, Nizhnevartovsk, Russia

Corresponding author:

Liliia B. Novikova,
Bashkir State Medical University,
3 Lenina street, Ufa, 450000 Russia.
E-mail: novikova@inbox.ru

Received 18 August 2021;
accepted 12 September 2021.

Abstract

Background. Acute stroke is a highly specific neurological symptom in the acute phase of COVID-19. Hemorrhagic stroke (HS) is an infrequent, but life-threatening complication of COVID-19. **Objective.** To analyze etiopathogenetic factors and the course of HS associated with COVID-19. **Design and methods.** A retrospective analysis of 27 medical histories of patients with HS associated with COVID-19 (the main group) and 14 medical histories of patients with HS not related to COVID-19 (the control group) was performed. In the main group, COVID-19 was confirmed by the positive polymerase chain reaction method. HS developed before COVID-19 symptoms in 10 (37,04%) patients and after 4–16 days of COVID-19 symptoms onset in 17 (62,96%) patients. **Results.** Our study indicates significant differences in blood pressure (BP), respiratory system parameters, laboratory data, neuroimaging data in patients of the main and control groups. Coagulopathy, thrombocytopenia, hypoxia, and the renal and hepatic failure play a significant role in the development of HS associated with COVID-19 compared to the classic HS (without COVID-19), where hypertension seems to be the important. At the same time BP is significantly lower in the main group. **Conclusions.** The etiopathogenetic factors and the course of HS associated with COVID-19 require pathogenetically different therapy compared to HS without COVID-19.

Key words: hemorrhagic stroke, COVID-19, etiopathogenesis, coagulopathy, hypoxia, hypertension

For citation: Novikova LB, Latypova RF, Novikov AI. Etiopathogenetic factors and the course of hemorrhagic stroke associated with COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):662–670. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-662-670

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения — актуальная медико-социальная проблема в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью [1]. Острый инсульт является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе COVID-19 [2]. Геморрагический инсульт (ГИ) — нечастое, но жизнеугрожающее осложнение COVID-19 [3, 4]. Риск возникновения ГИ у пациентов с COVID-19 варьирует от 0,14% до 0,86% [5]. Этот показатель превышает общемировую заболеваемость ГИ, которая составляет 24,6 на 100 000 человек в год или 0,0246% [5]. Имеются единичные публикации об этиопатогенезе ГИ

с COVID-19 [2, 3, 6]. В работе A. Kvernland и соавторов (2020) наиболее распространенной причиной ГИ, ассоциированного с COVID-19, была коагулопатия в 73,7% случаев [7]. Согласно данным R. Beyrouti (2020), коагулопатия была причиной ГИ в 51% случаев COVID-19 [8]. Состояние гипоксии у пациентов с дыхательной недостаточностью может также индуцировать нарушение гематоэнцефалического барьера, тем самым пациенты становятся более восприимчивыми к ГИ [4]. Последующие воздействия гипоксии и воспаления могут привести к эндотелиальной дисфункции [4]. J. Conklin и соавторы (2020) наблюдали пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых при проведении магнитно-

резонансной томографии головного мозга были обнаружены микрокровоизлияния в мозолистом теле, в субкортикальных областях и в глубинных отделах белого вещества [9]. У пациентов с COVID-19 локализация микрокровоизлияний не отличалась по анатомическому распределению у пациентов с дыхательной недостаточностью и сепсисом, не обусловленных COVID-19 инфекцией, что, возможно, указывает на потенциальную роль церебральной гипоксии в поражении головного мозга при тяжелом COVID-19 [9]. Недостаточное количество публикаций, разночтение полученных результатов ГИ с COVID-19 послужили основанием для данного исследования.

Цель исследования — анализ этиопатогенетических факторов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 27 историй болезни пациентов с ГИ, ассоциированным с COVID-19 (основная группа), и 14 историй болезни пациентов с ГИ без COVID-19 (контрольная группа). У пациентов основной группы COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. ГИ развивался как в дебюте у 10 (37,0%) пациентов, так и на фоне COVID-19 через 4–16 дней у 17 (63,0%) пациентов, что согласуется с литературными данными. Согласно I. Cheruiyot и соавторам (2020), интервал между возникновением респираторных симптомов и постановкой диагноза ГИ варьировал от 2 до 25 дней [5]. По данным R. Beugouti (2020), интервал составил от 5 до 20 дней, а манифестация с ГИ без признаков COVID-19 была у 23% пациентов [8]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила в основной группе $10,41 \pm 6,72$ дней, в контрольной — $14,43 \pm 7,22$ дней ($p = 0,084$). Всем больным проводились клинико-инструментальные, лабораторные, нейровизуализационные исследования согласно стандартам. Оценка уровня сознания проводилась по шкале Глазго, оценка степени тяжести инсульта — по шкале инсульта Национального института здоровья (the National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS). Для оценки функционального исхода использовалась модифицированная шкала Рэнкин.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excell 2007, SPSS v.26. Для описания числовых характеристик признаков для выборок, для которых гипотеза нормальности не выполняется, использовались медиана и межквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$), для нормально распределенных выборок — среднее и стандартное

отклонение $M(SD)$. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, а также t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При анализе номинальных переменных использовались критерии χ^2 -квадрат Пирсона и Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

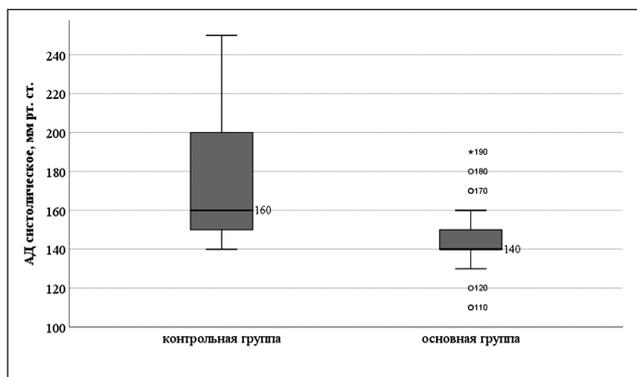
Результаты

По гендерному типу в основной группе пациентов лица женского пола составили 15 (55,6%), мужского — 12 (44,4%). В контрольной группе соотношение мужчин и женщин 1:1. Согласно классификации ВОЗ: до 44 лет в основной группе 1 (3,7%) пациент, в контрольной — 1 (7,1%); от 45 до 59 лет в основной группе 2 (7,4%) пациента, в контрольной — 4 (28,6%); от 60 до 74 лет в основной группе 16 (59,3%) пациентов, в контрольной — 4 (28,6%); от 75 до 90 лет в основной группе 7 (25,9%) пациентов, в контрольной — 5 (35,7%); старше 91 года в основной группе 1 (3,7%) пациент, $p = 0,164$. Средний возраст в основной группе составил $67,7 \pm 12,16$ года (95-процентный доверительный интервал (ДИ): 62,89–72,51 года), а в контрольной 65,71 ± 14,1 года (95% ДИ: 57,57–73,86 года, $p = 0,641$).

Лекарственный анамнез. В основной группе прием антигипертензивных препаратов в анамнезе отмечен у 12 (44,4%) пациентов, а в контрольной группе у 2 (14,3%) пациентов, $p = 0,039$. Прием антиагрегантов в анамнезе в основной группе у 1 (3,7%) пациента, а в контрольной у 4 (28,6%) пациентов, $p = 0,042$. Антикоагулянтная терапия в основной группе в анамнезе отмечена у 2 (7,4%) пациентов, в контрольной группе у 1 (7,1%) пациента, $p = 1$.

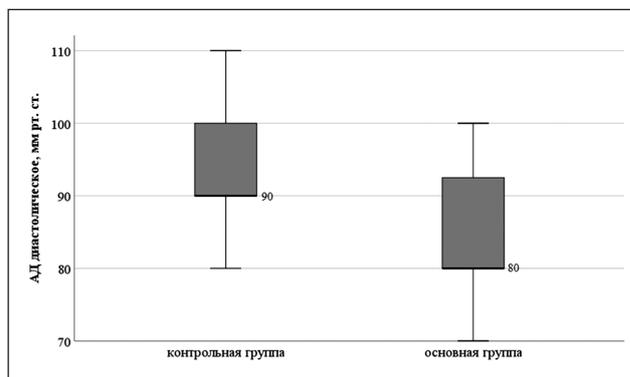
По уровню сознания по шкале Глазго в основной группе большую долю составили пациенты в оглушении — 11 человек (40,7%), в контрольной группе — в ясном сознании — 6 человек (42,9%), $p = 0,895$. В основной группе при поступлении тяжелая степень тяжести наблюдалась у 20 (74,1%) пациентов, а в контрольной группе — у 9 (64,3%), $p = 0,719$. По данным NIHSS, в основной группе преобладали пациенты с инсультом средней степени тяжести — 12 (44,4%) и крайне тяжелой степени тяжести — 10 (37,0%) (19 [12–25] баллов), а в контрольной группе преимущественно преобладали пациенты с инсультом средней степени тяжести у 10 (71,4%) пациентов (11,5 [7–18] баллов), $p = 0,063$. Согласно модифицированной шкале Рэнкин, в обеих группах преобладали пациенты с крайне тяжелым нарушением жизнедеятельности: в основной группе 17 (63,0%) пациентов (5 [4–5] баллов), а в контрольной 9 (64,3%) пациентов (5 [4–5] баллов), $p = 0,881$.

Рисунок 1. Сравнение систолического артериального давления в основной и контрольной группах



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Сравнение диастолического артериального давления в основной и контрольной группах



Примечание: АД — артериальное давление.

Объективный статус. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем: частота сердечных сокращений при поступлении в основную группу составила 78 [71–85] уд/мин, в контрольной — 77,5 [70–88,25] уд/мин, $p = 0,903$. Характеристика артериального давления (АД) у пациентов при поступлении представлена в таблице 1. Исходя из представленной таблицы, доля пациентов в основной группе с нормальным систолическим АД и гипертензией 1-й степени имела статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, где преобладали пациенты с гипертензией 2-й и 3-й степени ($p = 0,015$). Выявленные различия объяснялись существенно более высокой долей пациентов с гипертензией 3-й степени в контрольной группе (66,7%) по сравнению с пациентами в основной группе (33,3%, $p = 0,02$). Сила связи между группами и систолическим АД была относительно сильная ($V = 0,54$). Также бы-

ли установлены статистически значимые различия диастолического АД между группами ($p = 0,014$). Выявленные различия объяснялись существенно более высокой долей пациентов в основной группе с нормальным диастолическим АД (87,5%) по сравнению с группой контроля (12,5%, $p = 0,019$) и высокой долей пациентов с гипертензией 1-й степени в группе контроля (57,1%) по сравнению с основной группой (42,9%, $p = 0,025$). Сила связи между группами и диастолическим АД была относительно высокая ($V = 0,53$). В основной группе систолическое и диастолическое АД при поступлении были ниже, чем в контрольной группе (рис. 1 и 2). Частота дыхания при поступлении в основную группу — 19 [17–20] уд/мин, в контрольной — 17 [17–18] уд/мин, $p = 0,039$. Сатурация кислорода при поступлении в основную группу — 94 [89–96]%, в контрольной — 98 [97–98]%, $p < 0,001$.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

Показатель	ГИ	ГИ + COVID-19	p-значение
АД систолическое, мм рт. ст.	160 [150–205]	140 [140–150]	0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	90 [90–100,75]	80 [80–95]	0,067
1. АД систолическое норма	0	3 (100%)	p = 0,015 p4 = 0,02
2. Высокое нормальное	0	3 (100%)	
3. Гипертензия 1-й степени	4 (20%)	16 (80%)	
4. Гипертензия 2-й степени	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
5. Гипертензия 3-й степени	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
1. АД диастолическое норма	2 (12,5%)	14 (87,5%)	p = 0,014 p1 = 0,019 p3 = 0,025
2. Высокое нормальное	0	1 (100%)	
3. Гипертензия 1-й степени	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
4. Гипертензия 2-й степени	2 (25%)	6 (75%)	
5. Гипертензия 3-й степени	2 (100%)	0	

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; АД — артериальное давление.

Инструментальные данные. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, преобладали внутримозговые гематомы (ВМГ) в основной группе у 25 (92,6%) пациентов, а в контрольной группе — у 13 (92,9%) пациентов. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) в основной группе у 2 (7,4%) пациентов, в контрольной группе — у 1 (7,1%) пациента. Среди ВМГ преобладали пациенты с субкортикальным типом в основной группе у 14 (56%) пациентов, а в контрольной — у 5 (38,5%) пациентов. На втором месте путамеальные ВМГ в основной группе у 6 (24%), а в контрольной группе у 1 (15,4%) пациента. Смешанный тип ВМГ в основной группе был у 1 (4%) пациента, а в контрольной у 5 (38,5%) пациентов. Таламические гематомы в основной группе у 3 (12%), а в контрольной группе — у 2 (15,4%) пациентов. В основной группе был 1 (4%) пациент со стволовой ВМГ. Согласно представленным данным, частота смешанного типа ВМГ была статистически значима в сравнении основной и контрольной групп ($p = 0,006$). По данным КТ, объем ВМГ в основной группе составил 22 [7,25–44] см³, в контрольной — 24 [3,25–54,5] см³ ($p = 0,98$). В обеих группах преобладали пациенты с объемом ВМГ до 20 см³: в основной группе 12 (48%), в контрольной группе — у 5 (38,5%) пациентов. Объем ВМГ от 20 до 40 см³ в основной группе у 6 (24%) пациентов против 4 (30,8%) в контрольной группе. С объемом ВМГ 40–60 см³ у 4 (16%) пациентов основной группы и у 2 (15,4%) пациентов контрольной группы. Объем 60–80 см³ — в основной группе у 2 (8%) пациентов, а в контрольной группе отсутствовал. Объем больше 80 см³ в основной группе у 1 (4%) и у 2 (15,4%) пациентов в группе контроля. Также, по данным КТ головного мозга, в основной группе преобладали отек головного мозга у 16 (59,3%) пациентов, а в контрольной группе — у 5 (35,7%) ($p = 0,197$), дислокационный синдром в основной группе у 14 (51,9%) пациентов, а в контрольной у 6 (42,9%) ($p = 0,744$), компрессия желудочков в основной группе у 5 (18,5%), а в контрольной — у 2 (7,4%) ($p = 1$). По данным КТ-ангиографии, аневризмы сосудов головного мозга в основной группе были у 2 (7,4%), а в контрольной — у 1 (7,1%) пациента.

При поступлении у 25 (92,6%) больных основной группы была внебольничная вирусная пневмония, подтвержденная нейровизуализационными данными (КТ легких) с типичными признаками «матового стекла», из которых вирусно-бактериальная пневмония была у 16 (59,3%) больных. Согласно «эмпирической» визуальной шкале распространенности вирусной пневмонии, на КТ легких в основной группе преобладало поражение, соответствующее

КТ-1 (распространенность менее 25% объема легких) у 12 (44,4%) пациентов и КТ-2 (распространенность 25–50% объема легких) у 9 (33,3%) пациентов. По степени тяжести пневмонии в основной группе диагностирована пневмония средней степени тяжести у 17 (63,0%) пациентов и тяжелой степени тяжести у 7 (25,9%) пациентов. В контрольной группе пневмония бактериальной этиологии была у 6 (42,9%) больных средней степени тяжести. Двусторонняя пневмония в основной группе была у 19 (70,4%), а в контрольной группе — у 5 (35,7%) больных, $p = 0,019$. На аппарате искусственной вентиляции легких в основной группе было 6 (22,2%) больных, а в контрольной группе — 9 (64,3%) больных, $p = 0,017$.

У большинства пациентов имелась соматическая патология. У всех пациентов была гипертоническая болезнь. Фибрилляция предсердий отмечена у 8 (29,6%) больных в основной группе, а в контрольной группе — у 3 (21,4%) больных, $p = 0,719$. Также в основной группе отмечены заболевания почек в анамнезе (хроническая почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит) у 6 (22,2%) больных, а в контрольной группе — у 1 (7,1%) пациента, $p = 0,389$. У пациентов с заболеваниями почек в анамнезе по данным коагулограммы в основной группе у 3 было состояние гиперкоагуляции, у 3 пациентов сочетание гипо- и гиперкоагуляции, а в контрольной группе у 1 пациента состояние гиперкоагуляции. Заболевания печени в анамнезе (цирроз) диагностированы в основной группе у 3 (11,1%) пациентов, а в контрольной ни у одного пациента, $p = 0,539$. У пациентов с заболеваниями печени по данным коагулограммы у 2 было состояние гиперкоагуляции, у 1 — сочетание гипо- и гиперкоагуляции. Новообразования в анамнезе (образование в правом легком, образование в левой почке, меланома кожи, миома матки) в основной группе отмечались у 4 (14,8%) пациентов, в контрольной указания на новообразования в анамнезе отсутствовали, $p = 0,645$. У всех пациентов с новообразованиями по данным коагулограммы было состояние гиперкоагуляции. Сахарный диабет 2-го типа в основной группе был у 3 (11,1%) пациентов, в контрольной у 2 (14,3%), $p = 1$. Лабораторные данные представлены в таблице 2 и 3. Показатели газового состава крови в основной группе указывали на состояние гипоксии (парциальное давление кислорода), в то время как в контрольной группе этот показатель приближался к нормальным параметрам.

Учитывая прогностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам, в частности, для оценки индивидуального воспалительного

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

Лабораторные показатели	ГИ + COVID-19	ГИ	Референсные значения	p-значение
	Me [IQR]	Me [IQR]		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,4 [7,1–12]	11,4 [7,55–13,45]	3,46–8,84	0,391
Гемоглобин, г/л	133 [114–154]	132 [120,25–153,25]	111–147	0,924
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	163 [139–199]	183,5 [157–273,25]	180–409	0,167
Нейтрофилы, абс	7,17 [4,73–9,6]	8,45 [4,53–12,13]	1,53–4,98	0,273
Лимфоциты, абс	1,1 [0,8–1,5]	1,55 [1,15–2,1]	1,13–3	0,026
Моноциты, абс	0,57 [0,27–0,7]	0,5 [0,45–0,66]	0,22–0,63	0,936
Глюкоза, ммоль/л	6,95 [6,3–9,1]	7,4 [6,17–10,48]	3,3–6,3	0,842
Креатинин, ммоль/л	92,3 [76,9–128,4]	76 [63–100,25]	44–99	0,185
Мочевина, ммоль/л	8,1 [5,62–11,36]	6,1 [4,85–13,35]	2,5–8,3	0,696
АЛТ, ед/л	28 [19,78–43]	24 [17,25–48,75]	0–41	0,528
АСТ, ед/л	57,05 [37,9–82,4]	28 [20,5–54]	0–38	0,048
Общий билирубин, ммоль/л	14 [8,5–23,5]	17,3 [12,38–24,98]	0–21	0,246
Калий, ммоль/л	3,82 [3,26–4,25]	4,05 [3,45–4,23]	3,5–5,1	0,624
КФК, ед/л	155 [130–668]	153 [99,25–489,25]	0–167	0,561
СОЭ, мм в час	38 [18–49]	17 [12,5–25,75]	2–40	0,034
СРБ, мг/л	48,9 [11,6–121,2]	187,9 [86,15–197,7]	0–5	0,005
Д-димер	522 [248–1687]	400 [261–423,25]	0–245	0,35
Фибриноген, г/л	4,05 [3,1–4,9]	3,95 [3,23–4,3]	2–4	0,604
АЧТВ, сек	36,5 [30,25–43,5]	29 [24,75–33,25]	23–33	0,2
МНО	1,16 [0,99–1,3]	1,15 [1,02–1,18]	0,8–1,3	0,685
РФМК, г/л	8,5 [6,75–11]	6 [5,5–9]	0–4	0,113
ХС, ммоль/л	5,4 [4,25–6,05]	5,04 [4,23–6,09]	0,1–5,2	0,689
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,35–3,5]	2,77 [2,6–3,6]	0–3,9	0,866
ЛПОНП, ммоль/л	0,45 [0,3–0,6]	0,6 [0,5–0,6]	0,1–0,4	0,435
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,22–1,68]	1,33 [1,17–1,64]	0,1–1,6	0,82
ИА	2,7 [2–3]	2,7 [2,15–3]	1–4	0,68
ТГ, ммоль/л	1,03 [0,81–1,24]	1,03 [0,81–1,34]	0,1–1,7	0,825
Показатели	M ± SD	M ± SD	Референсные значения	p
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,45 ± 0,79	4,61 ± 0,63	4,5–6	0,51
Гематокрит, %	39,27 ± 6,51	39,74 ± 5,46	43,2–54,5	0,819
Натрий, ммоль/л	139,03 ± 5,84	137,13 ± 5,6	136–145	0,326

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; Me — медиана; IQR — межквартильный размах; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды; M — среднее; SD — стандартное отклонение.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ В ОСНОВНОЙ
И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

Лабораторные показатели	n (%) ГИ	n (%) ГИ + COVID-19	P
Коагулопатия (всего)	12 (85,7%)	26 (96,29%)	0,37
Сочетание гипо- и гиперкоагуляции	2 (14,3%)	4 (14,81%)	0,405
Гиперкоагуляция	10 (71,4%)	18 (66,67%)	0,328
Гипокоагуляция	0	4 (14,81%)	0,143
Гиперфибриногенемия	5 (35,7%)	13 (48,15%)	0,65
Высокое АЧТВ	2 (14,3%)	9 (33,33%)	0,284
Высокий РФМК	0	11 (40,74%)	0,584
Высокое МНО	0	6 (22,22%)	0,69
Гипергликемия	9 (64,3%)	20 (74,07%)	1
Дислипидемия	7 (50%)	18 (66,67%)	0,33
Парциальное давление кислорода ниже нормы	2 (14,29%)	15 (55,56%)	0,012
Парциальное давление углекислого газа выше нормы	1 (7,14%)	9 (33,33%)	0,066
Нейтрофильный лейкоцитоз	9 (64,3%)	16 (59,26%)	0,76
Лимфоцитопения	9 (64,3%)	25 (92,59%)	0,035
Моноцитопения	3 (21,4%)	10 (37,04%)	0,41
Тромбоцитопения	7 (50%)	17 (62,96%)	0,51
Высокий Д-димер	1 (7,1%)	11 (40,74%)	0,857
Высокий креатинин	3 (21,4%)	12 (44,44%)	0,22
Высокая мочевины	4 (28,6%)	12 (44,44%)	0,61
Низкий гемоглобин	2 (14,3%)	4 (14,81%)	0,75
Высокая аланинаминотрансфераза	4 (28,6%)	8 (29,63%)	1
Высокая аспаратаминотрансфераза	6 (42,9%)	20 (74,07%)	0,043
Высокий общий билирубин	4 (28,6%)	8 (29,63%)	1
Повышение креатинфосфокиназы	5 (35,7%)	9 (33,33%)	0,74
Высокая СОЭ	0	10 (37,04%)	0,39
Высокий СРБ	9 (64,3%)	15 (55,56%)	0,54

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы; МНО — международное нормализованное отношение; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

статуса [10, 11], мы рассчитали данный параметр у больных обеих групп. Среднее отношение нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе составило 6,35 [3,93–10,17], в контрольной группе — 4,92 [2,5–9,81], $p = 0,167$.

Обсуждение

Таким образом, в основной группе преобладали пациенты пожилого возраста, а в контрольной группе — пациенты старческого возраста, что соответствует литературным данным [8, 12].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значительных различиях в показателях состояния сердечно-сосудистой системы, особенно АД, дыхательной системы, лабораторных данных, нейровизуализационной картины

у больных основной и контрольной групп. В группе пациентов с ГИ и COVID-19 систолическое и диастолическое АД было ниже при возникновении ГИ, чем в группе пациентов с ГИ без COVID-19. По данным литературы, ГИ чаще бывает у пациентов с неконтролируемым АД [13]. Согласно анамнезу, в основной группе 44,4% пациента получали антигипертензивную терапию, что дает основания предположить вторичные механизмы развития ГИ у этих пациентов. Прием антикоагулянтов в анамнезе отмечен в обеих группах у небольшого числа пациентов (7,41%). Двусторонняя локализация и тяжелая степень тяжести пневмонии преобладали в основной группе. Частота дыхания была значительно выше и сатурация кислорода ниже в основной группе. Следует также отметить наличие хрониче-

ческих заболеваний почек, печени и онкологических заболеваний в анамнезе, которые могут играть роль в развитии коагулопатии. Инсульт в основной группе протекал тяжелее, нежели в контрольной группе согласно данным NIHSS.

Согласно лабораторным данным (табл. 2, 3), в основной группе отмечены лимфоцитопения, высокие показатели аспаратаминотрансферазы и скорости оседания эритроцитов, снижение парциального давления кислорода, что соответствует литературным данным [14]. У 40,7% пациентов основной группы была тенденция к повышению уровня Д-димеров по сравнению с контрольной группой (7,1%), что также описано в литературе [10, 15].

Самыми частыми проявлениями ГИ были ВМГ. По результатам клинично-инструментального исследования значительных отличий ВМГ по размеру в основной и контрольной группах не найдено. Однако по локализации в основной группе преобладали ВМГ субкортикальные (56%) и путаменальные (24%), а в контрольной группе — субкортикальные (38,5%) и смешанные (38,5%), что соответствует данным некоторых исследований, которые обнаружили преобладание субкортикальных ВМГ у пациентов с COVID-19 [3, 8]. Нами в основной группе были обнаружены аневризмы, которые привели к САК у 2 (7,4%) больных. По мнению S. Muhammad и соавторов (2020), нестабильность аневризм может быть связана с системным воспалением после вирусной инфекции, что и приводит к САК [16].

Выводы

Таким образом, полученные нами результаты позволяют высказать суждение об особенностях этиопатогенетических факторов ГИ, ассоциированного с COVID-19, и тяжести течения больных по сравнению с больными без COVID-19. В развитии ГИ, ассоциированного с COVID-19, значительную роль играют коагулопатия, тромбоцитопения, гипоксия, наличие почечно-печеночной недостаточности, в отличие от классического ГИ (без COVID-19), где большую значимость имеет гипертоническая болезнь. В то же время в основной группе показатели АД были ниже и соответствовали гипертонической болезни 1-й степени.

Наши результаты дают основания предполагать, что выявленные особенности этиопатогенетических факторов при ГИ, ассоциированного с COVID-19, могут иметь значение для дифференцированного патофизиологического подхода в лечении данного контингента больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Стаховская Л. В., Котов С. В. Инсульт. Руководство для врачей. МИА Москва 2018. 488 с. [Stakhovskaya LV, Kotov SV. Stroke. A guide for doctors. MIA Moscow 2018. 488 p. In Russian].
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
3. Margos N, Meintanopoulos A, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: a narrative review. *J Clin Neurosci.* 2021;89:271–278. doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.019
4. Melmed K, Cao M, Dogra S, Zhang R, Yaghi S, Lewis A et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):953–960. doi:10.1007/s11239-020-02288-0
5. Cheruiyot I, Sehmi P, Ominde B, Bundi P, Mislani M, Ngure B et al. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Neurol Sci.* 2021;42(1):25–33. doi:10.1007/s10072-020-04870-z
6. Altschul D, Unda S, de La Garza Ramos R, Zampolin R, Benton J, Holland R et al. Hemorrhagic presentations of COVID-19: risk factors for mortality. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:106112. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106112
7. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York Healthcare system. *Neurocrit Care.* 2021;34(3):748–759. doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0
8. Beyrouti R, Best JG, Chandratheva A, Perry RJ, Werring DJ. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol.* 2021;268(9):3105–3115. doi:10.1007/s00415-021-10425-9
9. Conklin J, Frosch M, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer P et al. Cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.07.21.20159376. doi:10.1101/2020.07.21.20159376
10. Wang H, Tang X, Fan H, Luo Y, Song Y, Xu Y et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10022–10034. doi:10.18632/aging.103335
11. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review. *Transl Stroke Res.* 2019;10(2):137–145. doi:10.1007/s12975-018-0649-4
12. Benger M, Williams O, Siddiqui J, Sztrihai L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun.* 2020;88:940–944. doi:10.1016/j.bbi.2020.06.005
13. Dastur C, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(1):21–29. doi:10.1136/svn-2016-000047
14. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Filippi CG, Sanelli P, Zlochower A et al. COVID-19 severity and stroke: correlation of imaging and laboratory markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(2):257–261. doi:10.3174/ajnr.A6920
15. Johansson K, Jansson JH, Johansson L, Wiklund PG, Nilsson TK, Lind M. D-dimer is associated with first-ever intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(9):2034–2039. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021751

16. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hänggi D. Letter to editor: severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: a neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:150–151. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.015

Информация об авторах

Новикова Лилия Бареевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, ORCID: 0000–0001–8469–1635, e-mail: novicova@inbox.ru;

Латыпова Раушания Фанисовна — ассистент кафедры неврологии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, ORCID: 0000–0001–7231–8534, e-mail: rau.lat@yandex.ru;

Новиков Альберт Игоревич — кандидат медицинских наук, врач бюджетного учреждения «Нижевартовская городская поликлиника», ORCID: 0000–0003–1566–9543, e-mail: mr.albert70@mail.ru.

Author information

Liliia B. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–8469–1635, e-mail: novicova@inbox.ru;

Raushaniya F. Latypova, MD, Assistant, Department of Neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–7231–8534, e-mail: rau.lat@yandex.ru;

Albert I. Novikov, MD, PhD, Nizhnevartovsk City Polyclinic, ORCID: 0000–0003–1566–9543, e-mail: mr.albert70@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.176:616.12-008.331.1:796.015.6

Особенности функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией

Е. Н. Местникова¹, Ф. А. Захарова²,
Н. В. Махарова¹, И. А. Пинигина¹

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», Якутск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», Якутск, Россия

Контактная информация:

Местникова Екатерина Николаевна,
ГБУ РС(Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», ул. Ойунского, д. 26, Якутск, Россия, 678013.

E-mail: katemestnikova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.02.21 и принята к печати 15.08.21.

Резюме

Цель работы — выявить особенности функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов с разным уровнем артериального давления (АД) в Республике Саха (Якутия). **Материалы и методы.** Обследовано 147 профессиональных спортсменов высокого спортивного мастерства (средний возраст 22 (18; 26) лет), циклических и скоростно-силовых видов спорта. Проведены антропометрия, измерение офисного и суточного АД, проба с физической нагрузкой (PWC 170) с определением максимального потребления кислорода, оценка резервных возможностей сердечно-сосудистой системы, эхокардиография. **Результаты.** Маскированная артериальная гипертензия (МАГ) выявлена у 40,8% спортсменов, нормальный уровень АД у 59,2%. У всех спортсменов отмечена высокая толерантность к физической нагрузке; у спортсменов с МАГ выявлены высокие показатели индексов толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) (индекс толщины межжелудочковой перегородки, индекс толщины задней стенки ЛЖ, относительная толщина стенки) и индекс массы миокарда по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем АД. Анализ показателей расходования функциональных резервов сердечно-сосудистой системы показал, что спортсмены с МАГ достигают высокого уровня физической работоспособности за счет менее экономичного гемодинамического механизма и энергетически напряженного режима. Выявлена положительная корреляционная связь значений толщины стенок миокарда ЛЖ с показателями функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. **Заключение.** МАГ выявлена у 40,8% спортсменов. У спортсменов с разным уровнем АД выявлены количественно-качественные различия в обеспечении физической работоспособности, которые выражаются соотношением между «исходным» (состояние покоя) и «максимальным» (проба с физической нагрузкой) показателями функционального состояния. Так, у спортсменов с МАГ отмечены неэффективные гемодинамические и энергоемкие процессы, которые со временем могут привести к перенапряжению сердечно-сосудистой системы. Показатели функциональных резервов сердечно-сосудистой системы положительно коррелируют с показателями толщины стенки миокарда ЛЖ и индексом массы миокарда, что может косвенно свидетельствовать о связи пере-

напряжения сердечно-сосудистой системы (дезадаптации) у спортсменов с МАГ с поражением органов-мишеней (гипертрофии миокарда).

Ключевые слова: адаптация, функциональные резервы, сердечно-сосудистая система, артериальное давление, маскированная артериальная гипертензия, ремоделирование, спортивное сердце

Для цитирования: Местникова Е. Н., Захарова Ф. А., Махарова Н. В., Пинигина И. А. Особенности функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):671–682. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-671-682

Features of functional adaptation of the cardiovascular system in athletes with different levels of blood pressure

E. N. Mestnikova¹, F. A. Zakharova²,
N. V. Makharova¹, I. A. Pinigina¹

¹ Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

² North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia

Corresponding autor:

Ekaterina N. Mestnikova,
Republican Center for Sports Training
of National Teams
of the Republic of Sakha (Yakutia),
26 Oyunskogo street, Yakutsk,
678013 Russia.
E-mail: katemestnikova@mail.ru

Received 12 February 2021;
accepted 15 August 2021.

Abstract

Objective. To assess cardiovascular functional adaptation in athletes with different levels of blood pressure (BP) in the Republic of Sakha (Yakutia). **Design and methods.** We examined 147 professional athletes of high sportsmanship (average age 22 (18; 26) years), cyclic and speed-weightlifting sports. All athletes underwent anthropometry, measurement of office BP and daily BP monitoring, exercise test (PWC 170), with determination of maximum oxygen consumption, assessment of the reserve capacity of the cardiovascular system, echocardiography. **Results.** Masked hypertension (MH) was detected in 40,8% of athletes, normal BP in 59,2%. All athletes showed a high tolerance to physical activity; athletes with MH showed high indices of left ventricular (LV) wall thickness and myocardial mass index compared with athletes with normal BP. The athletes with MH achieve a high level of physical performance due to a less efficient hemodynamic mechanism and energy-intensive regimen. A positive correlation was found between LV wall thickness and indicators of cardiovascular functional reserves. **Conclusions.** MH was detected in 40,8% athletes. In athletes with different BP levels, quantitative and qualitative differences in ensuring physical performance are expressed by the ratio between the “initial” (rest) and “maximum” (test with physical load) indicators of the functional state. Thus, in athletes with MH, inefficient hemodynamic and energy-intensive processes can lead to overstrain of the cardiovascular system. Indicators of functional reserves of the cardiovascular system positively correlate with indicators of LV myocardial wall thickness and myocardial mass index, which may indirectly indicate the relation between cardiovascular overstrain in athletes with MH and target organ damage (LV hypertrophy).

Key words: adaptation, functional reserves, cardiovascular system, blood pressure, masked hypertension, remodeling, sports heart

For citation: Mestnikova EN, Zakharova FA, Makharova NV, Pinigina IA. Features of functional adaptation of the cardiovascular system in athletes with different levels of blood pressure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(6):671–682. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-671-682

Введение

Спортсмены, деятельность которых сопряжена с чрезмерными физическими нагрузками, демонстрируют широкий диапазон компенсаторно-приспособительных возможностей, что объясняется высоким уровнем адаптационных механизмов. Осуществление адаптации, в свою очередь, во многом достигается за счет мобилизации функциональных резервов организма [1, 2].

Исследования в области спортивной медицины показали, что интенсивные систематические нагрузки, не соответствующие функциональным возможностям организма, в сочетании с экстремальными климатическими условиями могут вызывать в организме спортсменов значительные нарушения компенсаторных и приспособительных механизмов и привести к состоянию дезадаптации [2–5].

Так как в процессе аэробного энергообеспечения ведущей является кардиореспираторная система, то по показателям сердечно-сосудистой системы можно косвенно судить о физической работоспособности и адаптации в целом.

В основу показателей, отражающих системную гемодинамику, чаще включают значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), что объясняется доступностью и неинвазивностью их измерения [1, 6].

Есть данные, что нормальный уровень офисного артериального давления (АД) не исключает наличие маскированной артериальной гипертензии (МАГ) в течение суток (РКО, 2020). Учитывая факторы риска МАГ (молодой возраст, мужской пол, высокая физическая активность, стресс), профессиональных спортсменов можно отнести к группе повышенного риска по развитию МАГ [1, 6, 7]. Распространенность МАГ у молодых лиц мужского пола составляет от 9,6% до 15%, среди спортсменов данный показатель достигает до 35% [8–10].

Изучение физиологических механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к систематическим физическим нагрузкам, в зависимости от уровня АД, позволяет получить важную информацию об адаптивных возможностях сердечно-сосудистой системы у спортсменов, а также диагностировать на ранних этапах развитие предпатологических состояний. Несвоевременная диагностика и отсутствие соответствующего адекватного лечения МАГ приводят к поражению органов-мишеней и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, как и в случае с устойчивой гипертонией, что делает диагностику данной патологии не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [9, 12].

Цель работы — выявить особенности функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов с разным уровнем АД.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 147 спортсменов (средний возраст 22 (18–26) года) с разной направленностью тренировочной деятельности (циклические — 30, единоборства — 117) якутской национальности, тренирующиеся в Республике Саха (Якутия). В зависимости от офисного и суточного уровня АД исследуемые разделены на группы: основная ($n = 60$, группа «МАГ»); контрольная группа ($n = 87$, группа «контроль») — спортсмены с нормальным уровнем АД.

В исследование включали лиц мужского пола, регулярно занимающихся спортом (3–4 раза в неделю по 2–2,5 часа более 2 лет), со спортивным разрядом «кандидат в мастера спорта (КМС)» или званием «мастер спорта (МС)», якутской национальности, в возрасте от 18 до 30 лет. Критерием исключения служили женский пол, возраст младше 18 лет и старше 30 лет, наличие ранее диагностированной и документально подтвержденной артериальной гипертензии (АГ) (в том числе вторичной гипертензии), наличие любых тяжелых соматических заболеваний органов и систем, отказ от исследования.

Всем спортсменам было проведено *общеклиническое обследование* (сбор жалоб, физикальный осмотр, анамнез жизни, спортивный анамнез (спортивный стаж, вид спорта); *антропометрия* с расчетом индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$): $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2$; и площади поверхности тела (ППТ, м^2) по формуле Дюбуа: $\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{масса тела (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725}$).

Измерение офисного АД проводилось по методу Н. С. Короткова (с использованием манжеты соответствующей окружности плеча), трижды с интервалами 1–2 минуты после 5-минутного отдыха пациента в положении сидя, на обеих руках, и вычислением среднего из 2 последних измерений. За критерии нормального офисного АД принимали значение менее 140/90 мм рт. ст. [10].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием портативного регистратора АД МДП-НС-02с «ДМС Передовые технологии» (Россия), осциллометрическим методом в фазу декомпрессии при числе успешных измерений более 70% от всех измерений за сутки (с кратностью днем — 15 минут, ночью — 30 минут). Все измерения АД были проведены в дни отсутствия тренировок. Анализировали среднее значение АД (САД, ДАД) за сутки, дневной и ночной периоды, показатели «нагрузки давлением» (индекс

времени и площади САД, ДАД), вариабельность САД, ДАД. За критерии МАГ принято сочетание нормального уровня офисного АД и повышенного суточного АД по результатам СМАД. Критерием АГ согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии у взрослых (РКО, 2020) по результатам СМАД соответствовало среднесуточное САД и ДАД $\geq 130/80$ мм рт. ст.; среднедневное $\geq 135/85$ мм рт. ст.; средненочное $\geq 120/70$ мм рт. ст. [10].

Оценку функциональных резервов организма проводили с использованием дозированных проб с физической нагрузкой — PWC 170 (power work capacity) на велоэргометре (Lode Corival, АПК «Кардис-тест», Россия). Спортсмен последовательно выполнял две нагрузки продолжительностью 5 минут, с 3-минутным интервалом отдыха между ними. Мощность первой нагрузки (W_1) подбирали в зависимости от массы тела исследуемого, второй нагрузки (W_2) подбирали в соответствии с показателем ЧСС в конце и исходной мощности 1-й нагрузки (по Белоцерковскому) [1]. В конце 1-й, 3-й, 5-й минуты фиксировали значения гемодинамических показателей (исходные ЧСС, САД, ДАД) и максимальные значения (ЧСС, САД, ДАД), оценивали тип реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку (гипотонический, нормотонический, гипертонический, дистонический) [13].

Рассчитывали общую физическую работоспособность (ОФР, абс) по Карпману $PWC_{170} = W_1 + (W_2 - W_1) \cdot (170 - f_1) / (f_2 - f_1)$, где: PWC_{170} — уровень физической работоспособности при ЧСС = 170 уд/мин; W_1 и W_2 — мощность 1-й и 2-й нагрузок; f_1 и f_2 — ЧСС за 30 с в конце 1-й и 2-й нагрузок. Для нивелирования антропометрических различий были рассчитаны индексированные показатели по отношению к массе тела (ОФР, отн).

Показанием для прекращения выполнения нагрузочного теста является достижение субмаксимальной ЧСС, повышение САД ≥ 220 мм рт. ст., ДАД ≥ 120 мм рт. ст., усталость, отказ пациента от дальнейшего выполнения пробы.

Аэробные возможности организма оценивали по величине максимального потребления кислорода (МПК, абс) и индексированного показателя к массе тела (МПК, отн), которое показывает, сколько кислорода в единицу времени (1 мин) способен утилизировать организм во время выполнения физической работы. МПК определяли по формуле Карпмана и соавторов: для спортсменов скоростно-силовых видов спорта $МПК = 1,7 PWC_{170} + 1240$; для спортсменов циклических видов спорта $МПК = 2,2 PWC_{170} + 1070$.

Эффективность и рациональность расходования функциональных резервов сердечно-сосудистой системы при выполнении физической нагрузки оце-

нивали по следующим показателям: инотропный резерв (ИР) сердца, хронотропный резерв (ХР), коэффициент расходования резервов миокарда (КРРМ), систолическая работа (СР), двойное произведение (ДП), индекс энергетических затрат миокарда (ИЭЗ).

ХР вычисляли как отношение ЧСС на высоте нагрузки к ЧСС в покое ($ХР = ЧСС_{\text{макс}} - ЧСС_{\text{сисх}}$). В норме ХР тренированных лиц составляет 70–95 уд/мин. ИР, отражающий сократительную функцию миокарда, вычисляли как разность САД на высоте нагрузки к САД в покое ($ИР = АД_{\text{макс}} - АД_{\text{сисх}}$). В норме он составляет 70–75 мм рт. ст. [1, 6].

КРРМ отражает количество израсходованного резерва миокарда на единицу выполненной работы ($КРРМ = (ЧСС_{\text{макс}} \cdot САД_{\text{макс}}) / ОФР$). Таким образом, чем меньше показатель КРРМ, тем экономичнее расходуются резервы миокарда. У спортсменов данный показатель в среднем составляет 3,5–4,5 усл. ед. Значение СР характеризует величину внешней работы, которая обеспечивается одним сокращением (систолей) сердца. Данный показатель является очень информативным, так как при одинаковом уровне ЧСС именно от показателя СР зависит величина ОФР, и выражается как отношение ОФР к разнице ЧСС на высоте нагрузки и в покое ($СР = ОФР / (ЧСС_{\text{макс}} - ЧСС_{\text{в покое}})$). ДП в покое и на высоте нагрузки (ДП покоя, ДП макс), которое косвенно отражает состояние коронарного кровотока, оценивали как произведение ЧСС и САД в покое и на высоте нагрузки соответственно ($ДП = ЧСС \times САД / 100$). У здоровых мужчин данный показатель равен 290–310 усл. ед. ИЭЗ, показатель, отражающий метаболические процессы миокарда, рассчитывали по формуле: $ИЭЗ = ДП_{\text{макс}} / ОВР$, где ОВР — объем выполненной работы, кгм ($ОВР = (W_1 \times 5 + W_2 \times 5) \times 6$, где 5 — время, потраченное на выполнение нагрузки, 6 — коэффициент перевода Ватт на кгм) [14].

Эхокардиографическая оценка структурно-функциональных показателей сердца проводилась на стационарной диагностической ультразвуковой системе DC-3 Mindray (Китай), в утреннее время. Измерение показателей проводили трансторакальным доступом в стандартных позициях в М-, В- и доплеровском режимах. Оценивали линейные и объемные размеры структурных показателей сердца: диаметр корня аорты (Ао, см), размер левого предсердия (см), конечно-систолический и диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ) (КДР, см), конечно-систолический и диастолический объемы ЛЖ (КДО, мл), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см). Для нивелирования антропометрических различий были рассчитаны индексированные показатели по отношению к площади поверхности тела.

Для определения типа геометрии миокарда ЛЖ оценивали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ. ММЛЖ рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [(1,04)(ТМЖП + КДР + Т-ЗСЛЖ)3 - КДР3] + 0,6$ (Devereux, 1986). Относительную толщину стенки ЛЖ вычисляли по формуле: $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖ/КДР$.

За критерии ремоделирования миокарда ЛЖ приняты («Национальные рекомендации по лечению артериальной гипертензии» ЕОК/ЕОАГ, 2018): норма — индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) < 115 г/м², ОТС < 0,43; концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) — ИММЛЖ > 115 г/м², ОТС > 0,43; эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) — ИММЛЖ > 115 г/м², ОТС < 0,43; концентрическое ремоделирование — ИММЛЖ < 115 г/м², ОТС > 0,43.

Всем исследуемым были разъяснены цели и методы исследования, и получено письменное добровольное информированное согласие на исследование. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом по биомедицинской этике Медицинского института Северо-Восточного федерального университета (протокол № 10 от 22 мая 2017).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SPSS (IBM Company, версия 19). С учетом отсутствия нормального распределения исследуемых показателей (по критерию Колмогорова–Смирнова) использовали непараметрические методы анализа. Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (n, %), количественные в виде медианы и квартильных интервалов (Me, Q₂₅; Q₇₅). Оценку различий количественных показателей в двух независимых группах сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни, в трех и более группах по критерию Краскела–Уоллиса. За достигнутый уровень значимости принимали значение $p \leq 0,05$.

Корреляционный анализ провели с использованием критерия Спирмена. Сравнение групп исследования по качественным признакам проводили с использованием таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 . Для оценки зависимости одной переменной от нескольких других переменных применен множественный регрессионный анализ.

Результаты

Уровень офисного АД у всех исследуемых оказался в пределах референсных значений, тогда как по результатам СМАД у 40,8% спортсменов регистрируется МАГ (n = 60, группа «МАГ»). Средний возраст составил 21 (19,2; 26), спортивный стаж 9 лет (6; 11), циклические виды спорта — 15 человек (25%), единоборства — 45 (75%), КМС — 29 (48,3%), МС — 31 (51,7%).

Нормальный уровень офисного и суточного АД отмечен у 59,2% спортсменов (n = 87, группа «контроль»). Средний возраст 20 (19; 24), спортивный стаж 8 лет (6; 11), циклические виды спорта — 15 человек (17,2%), единоборства — 72 (82,8%), КМС — 60 (69%), МС — 27 (31%).

Группы исследования сопоставимы по возрасту, спортивному стажу и антропометрическим данным ($p \geq 0,05$) (табл. 1).

По результатам СМАД у спортсменов с МАГ зарегистрированы ожидаемо высокие усредненные показатели САД и ДАД в течение суток, соответствующие критериям систоло-диастолической АГ (табл. 2).

Анализ пробы с физической нагрузкой показал, что у спортсменов обеих групп наблюдается одинаковый уровень (выше среднего) ОФР ($p = 0,600$), МПК ($p = 0,770$) и объема выполненной работы ($p = 0,820$) (табл. 3).

В нашем исследовании у спортсменов с МАГ наблюдаются высокие показатели ХР и ИР по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем АД («группа контроль»). Величина ДП в покое в исследуемых группах не отличается ($p = 0,712$), при этом

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (ME, Q₂₅; Q₇₅)

Показатель	Группа «МАГ» (n = 60)	Группа «контроль» (n = 87)	p
Возраст, годы	21,0 (19,2; 26)	20,0 (19; 24)	0,359
Спорт/стаж, годы	9,0 (6; 11)	8,0 (6; 11)	0,211
МТ, кг	68,0 (64,0; 74,7)	65,6 (61,6; 72,0)	0,137
ДТ, см	169,5 (165,2; 174,0)	169 (166; 175)	0,789
ИМТ, кг/м ²	23,8 (1,7; 1,9)	22,8 (21,6; 24,2)	0,072
ППТ, м ²	1,8 (1,7; 1,9)	1,8 (1,7; 1,9)	0,407

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; МТ — масса тела; ДТ — длина тела; ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО И СРЕДНЕСУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У СПОРТСМЕНОВ (МЕ, Q₂₅; Q₇₅)**

Показатель		Группа «МАГ» (n = 60)	Группа «контроль» (n = 87)	р
Офисное, мм рт. ст.	САД	110,0 (110,0; 120,0)	120,0 (110,0; 120,0)	0,063
	ДАД	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,108
Усредненные показатели СМАД				
24 ч	САД	145,2 (139,6; 150,8)	117,0 (115,0; 121,5)	< 0,001
	ДАД	87,8 (80,0; 96,9)	76,0 (72,3; 77,4)	< 0,001
День, мм рт. ст.	САД	150,4 (144,0; 158,0)	115,9 (115,2; 131,2)	< 0,001
	ДАД	93,9 (84,0; 100,7)	77,3 (73,0; 92,0)	< 0,001
Ночь, мм рт. ст.	САД	134,2 (126,5; 141,0)	108,3 (97,0; 109,5)	< 0,001
	ДАД	77,0 (69,9; 84,1)	70,9 (60,5; 71,6)	< 0,001

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
И МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА, (МЕ, Q₂₅; Q₇₅)**

Показатель	Группа МАГ (n = 44)	Группа контроль (n = 87)	р
ОФР, абс (кгм × мин)	1309,2 (1115,3; 1525,9)	1396,0 (1228,5; 1525,2)	0,492
ОФР, отн (кгм × мин/кг)	19,5 (16,5; 22,3)	20,0 (18,1; 22,4)	0,600
МПК, абс (мл/мин)	3480,8 (3197,4; 3815,8)	3620,0 (3279,3; 3855,7)	0,234
МПК, отн (мл/мин/кг)	53,9 (45,5; 56,6)	55,0 (48,7; 56,7)	0,770
ОВР, (кгм)	8500,0 (7000,0; 9500,0)	8000,0 (7000,0; 9500,0)	0,820

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; ОФР — общая физическая работоспособность; МПК — максимальное потребление кислорода; ОВР — объем выполненной работы.

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО
И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ, (МЕ, Q₂₅; Q₇₅)**

Показатель	Группа МАГ (n = 44)	Группа контроль (n = 87)	р
ИР, уд/мин	80,0 (70,0; 90,0)	67,5 (60,0; 80,0)	0,001
ХР, мм рт. ст.	96,0 (79,0; 105,0)	88,5 (78,2; 96,0)	0,043
ДП исх, у.е.	84,0 (72,0; 93,6)	82,0 (76,2; 91,2)	0,712
ДП макс, у.е.	304,2 (282,2; 340,0)	290 (272,4; 314,0)	0,044
СР, кгм × мин × уд/мин	14,4 (12,5; 15,5)	15,4 (13,4; 19,2)	0,030
КРРМ, у.е.	4,2 (3,6; 4,9)	3,5 (3,2; 4,1)	0,001
ИЭЗ, у.е.	18,5 (15,5; 21,1)	16,0 (12,6; 19,3)	0,029

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; ИР — инотропный резерв; ХР — хронотропный резерв; ДП — двойное произведение; СР — систолическая работа; КРРМ — коэффициент расходования резервов миокарда; ИЭЗ — индекс энергетических затрат.

на высоте нагрузочной пробы ДП оказалось выше в группе спортсменов с МАГ, что является закономерным, так как в данной группе зарегистрированы высокие показатели ХР и ИР.

Известно, что значительные сдвиги основных гемодинамических показателей в свою очередь осуществляются за счет изменений метаболического обеспечения миокарда [1]. Показатель СР выше в группе спортсменов с нормальным уровнем АД (группа «контроль»). Значения КРРМ и ИЭЗ выше у спортсменов с МАГ, что может говорить о нерациональном метаболическом обеспечении миокарда у спортсменов с МАГ (табл. 4).

Преобладающим типом реакции на пробу с физической нагрузкой в обеих группах является нормотонический. Гипотонический и гипертонический типы реакции, свидетельствующие о напряжении сердечно-сосудистой системы, чаще зарегистрированы в группе спортсменов с МАГ (гипертонический тип — 26,7% против 6,9%, гипотонический — 6,7% против 3,4%). Дистонический тип реакции сердечно-сосудистой системы отмечен только в группе с МАГ (11,6%). Таким образом, признаки дезадаптации сердечно-сосудистой системы преобладают у спортсменов с МАГ (рис.).

Анализ эхокардиографических данных показал, что в группе спортсменов с МАГ отмечаются более высокие показатели индексов толщины стенок ЛЖ (индекс толщины межжелудочковой перегородки (ИТМЖП), индекс толщины задней стенки ЛЖ (ИТЗСЛЖ)), ИММЛЖ и ОТС ЛЖ по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем АД (контрольная группа). Так, ИТМЖП в группе спортсменов с МАГ составил 0,55 (0,50; 0,59) см против 0,52 (0,46; 0,54) см в группе спортсменов с нормальным уровнем АД ($p < 0,001$), ИТЗСЛЖ составил 0,55 (0,50; 0,59) см против 0,50 (0,46; 0,54) ($p < 0,001$)

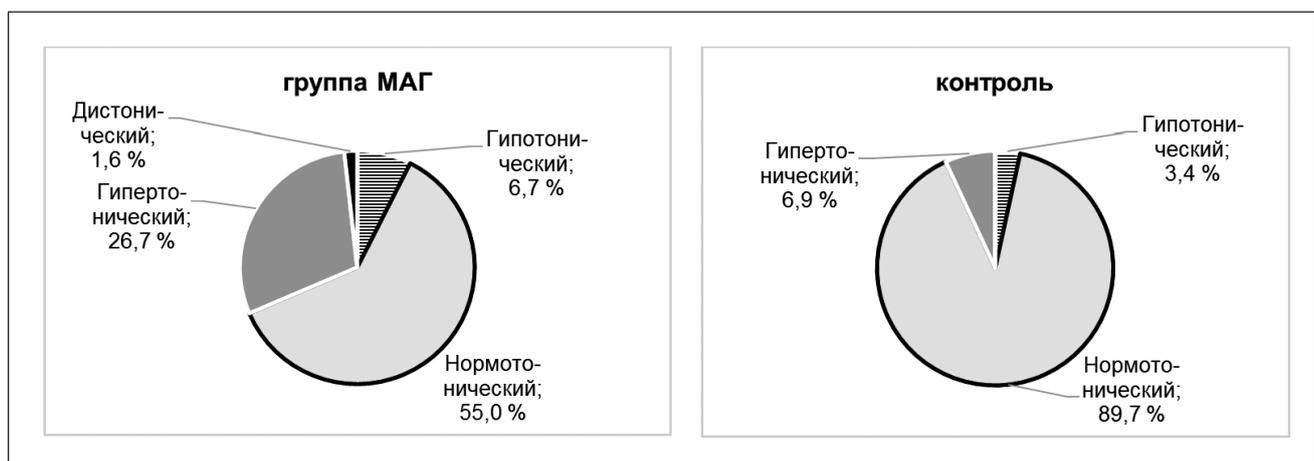
см. ИММЛЖ и ОТС также оказались выше в группе спортсменов с МАГ (ИММЛЖ — 97,1 (85,2; 119,9) против 87,1 (79,8; 102,7) г/м², $p = 0,006$; ОТС — 0,42 (0,36; 0,43) против 0,36 (0,33; 0,40) ($p < 0,001$)).

КДО, который косвенно указывает на величину остаточного ударного объема сердца, выше в группе спортсменов с нормальным уровнем АД и составил 64,8 (59,8; 71,9) мл против 62,2 (56,6; 73,7) мл ($p = 0,036$) у спортсменов с МАГ, что косвенно может говорить о высоких потенциальных возможностях сердца при физических нагрузках у спортсменов с нормальным уровнем АД.

При сопоставлении данных СМАД и эхокардиографии выявлена статистически значимая связь уровня АД и наличия структурного ремоделирования миокарда ЛЖ у исследуемых спортсменов ($\chi^2 = 23,306$, $df = 1$, $p \leq 0,001$). У спортсменов с нормальным уровнем АД нормальная геометрия ЛЖ наблюдается у 73 (83,9%) спортсменов, патологическая — у 14 (16,1%), из них КГЛЖ — у 2 (2,3%), ЭГЛЖ — у 2 (2,3%), концентрическое ремоделирование — у 10 (11,5%). У спортсменов с МАГ нормальная геометрия ЛЖ отмечена у 33 (55%) спортсменов, патологическая — у 27 (45%), из них КГЛЖ — у 3 (5,0%), ЭГЛЖ — у 5 (8,3%), концентрическое ремоделирование — у 19 (31,7%) спортсменов.

У спортсменов с МАГ шансы иметь ремоделирование миокарда ЛЖ в 7,6 раза выше, чем у спортсменов с нормальным уровнем АД. Выявлена значимая связь высокого уровня АД с наличием ЭГЛЖ ($\chi^2 = 4,09$, $df = 1$, $p = 0,043$) и концентрическим ремоделированием ЛЖ ($\chi^2 = 14,65$, $df = 1$, $p \leq 0,001$). Настораживает, что концентрическое ремоделирование, которое, как известно, имеет наиболее неблагоприятный прогноз, часто встречается среди спортсменов как с нормальным, так и с повышенным АД, но все же преобладает у лиц

Рисунок. Тип реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку



Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия.

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСХОДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ
ОРГАНИЗМА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОВ**

Показатель		Группа контроль (n = 87)		Группа МАГ (n = 44)	
		r	p	r	p
иТ-МЖП	ДПисх, у.е.	0,011	0,927	0,460	0,045
	ДПмакс, у.е.	0,498	0,035	0,483	0,011
	СР, кгм × мин × уд/мин	0,115	0,567	0,499	0,013
иТ-ЗСЛЖ	СР, кгм × мин × уд/мин	0,431	0,025	0,308	0,011
ИММЛЖ	СР, кгм × мин × уд/мин	0,092	0,646	0,334	0,005
	КРРМ, у.е.	0,033	0,871	0,231	0,049

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; иТ-МЖП — индекс толщины межжелудочковой перегородки; иТ-ЗСЛЖ — индекс толщины задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ДП — двойное произведение; СР — систолическая работа; КРРМ — коэффициент расходования резервов миокарда.

с АГ (31,7% против 11,5% у спортсменов с нормальным уровнем АД).

Корреляционный анализ структурно-функциональных показателей сердца и показателей функциональных резервов сердечно-сосудистой системы выявил следующие особенности: в группе спортсменов с МАГ отмечена корреляция показателей ТМЖП с показателями ДП и СР. ТЗСЛЖ положительно коррелирует с показателем СР. Значения индекса ММЛЖ положительно коррелируют с показателями СР и КРРМ.

В группе спортсменов с нормальным уровнем АД выявлена положительная корреляция ТМЖП с показателем ДП макс и ТЗСЛЖ со значением СР (табл. 5).

Таким образом, выявлена положительная связь показателей функциональных резервов миокарда со значениями толщины стенки ЛЖ и ИММЛЖ, которые в свою очередь во многом определяют тип ремоделирования миокарда ЛЖ.

Так как диагностика МАГ основывается на данных СМАД, в уравнение множественного регрессионного анализа (с пошаговым исключением) в качестве зависимой переменной были включены отдельно усредненные показатели САД и ДАД в течение суток, дня и ночи. Коэффициенты множественного регрессионного уравнения показаны в таблице 6.

Наиболее значимое влияние на суточный уровень САД имеет показатель КРРМ. Увеличение КРРМ на 1 единицу увеличивает среднесуточный уровень САД на 7,129 мм рт. ст. (что объясняет дисперсию на 29,4%), уровень среднего САД в дневной период на 9,745 мм рт. ст. (дисперсия 29,1%), а средний уровень САД в ночной период на 9,944 мм рт. ст. (дисперсия 30,2%).

Суточный уровень ДАД оказался наиболее связан со значениями ИЭЗ: увеличение ИЭЗ на 1 еди-

ницу увеличивает значение суточного уровня ДАД на 0,666 мм рт. ст. (дисперсия показателей составляет 22,4%), уровень ДАД/день на 0,755 мм рт. ст. (дисперсия 23,6%), а значение ДАД/ночь на 0,861 мм рт. ст. (дисперсия 26,9%).

Обсуждение

Ряд авторов придерживаются мнения, что АГ встречается у спортсменов чаще по сравнению с лицами, не занимающимися спортом, и составляет 6,7–11,5% в популяции спортсменов [17, 18]. Однако, учитывая, что факторами риска развития МАГ являются молодой возраст, мужской пол, высокая физическая активность (ЕОК, 2018), группу профессиональных спортсменов можно отнести к лицам повышенного риска по данной патологии.

Частота распространенности МАГ колеблется в широком диапазоне и составляет от 4,4% до 52% [9, 10, 19]. Такая широкая вариация распространенности МАГ в исследованиях объясняется разными критериями пороговых значений АГ в клинических рекомендациях (ESC/ESH, АНА). Согласно зарубежным исследованиям, распространенность МАГ среди спортсменов циклических видов спорта составила 35–38% [12, 20, 21]. Среди спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми и циклическими видами спорта (средний возраст 23,6 ± 3,1), частота АГ составила от 30–52,5%, МАГ — 35% [1, 8, 10]. В нашем исследовании частота МАГ среди спортсменов составила 40,8%.

ОФР и МПК являются важными интегральными показателями, позволяющими судить о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, адекватности адаптационных механизмов и, косвенно, о спортивной успешности. Чем выше показатель ОФР, тем большую механическую работу может выполнить спортсмен. МПК, которое

Таблица 6

КОЭФФИЦИЕНТЫ УРАВНЕНИЯ РЕГРЕССИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии (R)	Коэффициент детерминации (R ²)	Константа	В (ДИ 95 %)	p
Среднесуточный уровень САД (дисперсия 29,4 %)					
КРРМ	0,543	0,294	94,491	7,129 (3,968; 10,289)	≤0,001
СР				-1,089 (-1,670; -0,507)	≤0,001
Среднесуточный уровень ДАД (дисперсия 22,4 %)					
ИЭЗ	0,473	0,224	58,345	0,666 (0,286; 1,046)	≤0,001
ДАД _{макс}				0,174 (0,020; 0,328)	0,028
САД день (дисперсия 29,1 %)					
КРРМ	0,539	0,291	14,739	9,745 (6,158; 13,331)	0,013
ЧСС _{макс}				0,221 (0,398; 0,044)	0,015
ДАД день (дисперсия 23,6 %)					
ИЭЗ	0,486	0,236	61,137	0,755 (0,361; 1,150)	≤0,001
ДАД _{макс}				0,201 (0,041; 0,361)	0,014
САД ночь (дисперсия 30,2 %)					
КРРМ	0,549	0,302	84,631	9,944 (6,016; 13,871)	0,021
ИЭЗ				-0,778 (-14,244; -0,637)	0,032
ДАД ночь (дисперсия 26,9 %)					
ИЭЗ	0,542	0,269	54,68	0,861 (0,362; 0,997)	0,014
ДАД _{макс}				0,112 (0,037; 0,614)	0,033

Примечание: ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; КРРМ — коэффициент расходования резервов миокарда; СР — систолическая работа; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИЭЗ — индекс энергетических затрат; ДАД_{макс} — максимальный уровень диастолического артериального давления в тесте с дозированной физической нагрузкой; ЧСС_{макс} — максимальное значение частоты сердечных сокращений в тесте с дозированной физической нагрузкой.

отражает аэробные возможности организма, также позволяет оценивать кислородтранспортную функцию сердечно-сосудистой системы [1, 6]. Считается, что ОФР во многом зависит от состояния кардиореспираторной системы. Так, показано, что достижение высокой толерантности к физической нагрузке осуществляется увеличением насосной функции сердца [22–24]. Вместе с тем выполнение работы одинаковой мощности и объема может приводить к различному приросту хронотропных (ЧСС) и инотропных (САД) показателей.

Есть мнение, что недостаточно проводить оценку функционального состояния только по величине ОФР и МПК. В ряде случаев высокая толерантность к физической нагрузке на фоне напряженной гемодинамики не является показателем адекватного функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Это делает необходимым также оценивать качество и экономичность функционирования организма во время физической нагрузки и в период восстановления [14–16].

Достижение высокого уровня физической работоспособности у спортсменов с нормальным уровнем АД и МАГ в гемодинамическом плане имеет некоторые отличия. Величина ДП в покое в исследуемых группах не отличается ($p = 0,712$), при этом на высоте нагрузочной пробы ДП оказалось выше в группе спортсменов с МАГ, что является закономерным, так как в данной группе зарегистрированы высокие показатели ХР и ИР.

Показатель ДП характеризуется линейной зависимостью с МПК и косвенно может говорить о состоянии коронарного кровотока как в покое, так и на высоте пороговой нагрузки [14, 15]. Учитывая, что чем ниже показатель ДП, тем экономичнее и рациональнее расходуются резервы миокарда, можно предположить, что у спортсменов с МАГ наблюдается менее экономичное достижение высокой толерантности к физической нагрузке. Данный факт также подтверждается высокими показателями КРРМ и ИЭЗ, которые отражают расходование резервов миокарда и метаболические процессы.

Величина СР во многом отражает насосную функцию сердца, так как при одинаковом уровне ЧСС именно от показателя СР зависит величина ОФР. У спортсменов с разным уровнем АД выявлен одинаковый уровень работоспособности. Отличие величины СР может объясняться различной величиной ЧСС на высоте нагрузки, то есть хронотропным резервом сердца.

Таким образом, оценку функционального состояния спортсменов с разным уровнем АД можно проводить не только по уровню ОФР и МПК, но и по значениям энергетического и гемодинамического обеспечения, которые могут указывать на скрытые метаболические признаки дезадаптации сердечно-сосудистой системы.

Реакция АД на физическую нагрузку является важным показателем адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам [1]. Есть данные, что среди лиц с гипертоническим ответом АД на пробу с физической нагрузкой МАГ встречалась в 58% случаев [24]. У спортсменов с МАГ отмечены случаи гипертонического типа реакции на пробу с физической нагрузкой, что может служить признаком дезадаптации сердечно-сосудистой системы.

Регулярные интенсивные физические нагрузки приводят к физиологическим структурным и функциональным изменениям сердца, в виде умеренной гипертрофии и небольшой тоногенной дилатации полостей, с сохраненной диастолической и систолической функцией [26]. Ряд авторов придерживаются мнения, что обеспечение гиперфункции может осуществляться и без гипертрофии миокарда [27]. Компенсаторная гипертрофия миокарда и увеличение способности каждого грамма миокарда генерировать механическую работу достигается путем увеличения остаточного ударного объема сердца, на который косвенно указывает КДО: чем выше КДО, тем больше крови сердце может выбросить во время сокращения, следовательно, тем выше потенциальные возможности организма при физической нагрузке [17, 18]. КДО оказался выше в группе спортсменов с нормальным уровнем АД, что косвенно может говорить о высоких потенциальных возможностях сердца при физических нагрузках у спортсменов с нормальным уровнем АД по сравнению со спортсменами с МАГ.

В группе спортсменов с МАГ отмечаются более высокие показатели индексов толщины стенок ЛЖ (ИТМЖП, ИТЗСЛЖ), ИММЛЖ и ОТС ЛЖ по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем АД. При сопоставлении данных СМАД и эхокардиографии выявлена статистически значимая связь уровня АД и наличия структурного ремоделирования миокарда ЛЖ у исследуемых спортсме-

нов ($\chi^2 = 23,306$, $df = 1$, $p \leq 0,001$). Патологический тип ремоделирования миокарда ЛЖ преобладает у спортсменов с МАГ.

Положительная связь показателей СР, ДП и КРРМ со значениями толщины стенки ЛЖ и ИММЛЖ может свидетельствовать о том, что достижение высокой физической работоспособности за счет увеличения ЧСС и, следовательно, повышение потребления резервов миокарда на фоне физических нагрузок может приводить к развитию гипертрофии миокарда.

Показатели энергетических затрат миокарда (КРРМ и ИЭЗ) связаны со значениями суточного уровня САД и ДАД, что показано уравнением множественного регрессионного анализа. Повышение показателей метаболических затрат приводит к увеличению суточного уровня САД и ДАД.

Заключение

МАГ выявлена у 40,8% исследованных спортсменов.

У спортсменов с разным уровнем АД достижение высокой толерантности к физической нагрузке реализуется за счет разных гемодинамических и энергетических механизмов. У спортсменов с МАГ отмечены неэффективные гемодинамические и энергоёмкие процессы, которые со временем могут привести к перенапряжению сердечно-сосудистой системы. Показатели реализации функциональных резервов сердечно-сосудистой системы положительно коррелируют с показателями толщины стенки миокарда ЛЖ и ИММЛЖ, что может косвенно свидетельствовать о связи перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов с МАГ с поражением органов-мишеней (гипертрофии миокарда).

Комплексный анализ энергетического, гемодинамического обеспечения физической нагрузки, ремоделирования миокарда ЛЖ позволяет судить о функциональном состоянии резервных возможностей организма спортсменов, выявлять скрытые признаки несостоятельности энергообеспечения миокарда и тем самым предотвратить на ранних стадиях развитие предпатологических и патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт, 2005. 311 с. [Belotserkovsky ZB. Ergometric and cardiological criteria of physical performance in athletes. M.: Soviet sport, 2005. 311 p. In Russian].

2. Ватутин Н. Т., Складная Е. В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. Архив внутренней медицины. 2017;1:30–34. [Vatutin NT, Sklyannaya EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young people. Arch Int Med. 2017;1:30–34. In Russian].
3. Местникова Е. Н., Махарова Н. В., Пинигина И. А., Гаврильева К. С. Электрофизиологическая адаптация сердечно-сосудистой системы у спортсменов в условиях Севера. Якутский медицинский журнал. 2016;2(54):42–43. [Mestnikova EN, Makharova NV, Pinigina IA, Gavriilyeva KS. Electrophysiological adaptation of the cardiovascular system in athletes in the North. Yakutsk Med J. 2016;2(54):42–43. In Russian].
4. Местникова Е. Н., Захарова Ф. А., Пинигина И. А., Махарова Н. В. Функциональные возможности сердца у спортсменов с разным уровнем артериального давления в Республике Саха (Якутия). Саратовский научно-медицинский журнал. 2020;16(2):452–458. [Mestnikova EN, Zakharova FA, Pinigina IA, Makharova NV. Functional capabilities of the heart in athletes with different blood pressure levels in the Republic of Sakha (Yakutia). Saratov J Med Sci Res. 2020;16(2):452–458. In Russian].
5. Местникова Е. Н., Захарова Ф. А., Пинигина И. А., Махарова Н. В. Фено-генотипические особенности скрытой артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия). Артериальная гипертензия. 2020;26(2):202–210. doi:10.18705/160-419X-2020-26-2-202-210/ [Mestnikova EN, Zakharova FA, Pinigina IA, Makharova NV. Phenogenotypic features of latent arterial hypertension in athletes in the Republic of Sakha (Yakutia). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):202–210. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-202-210/. In Russian].
6. Гаврилова Е. А. Внезапная смерть в спорте. М.: Советский спорт, 2011. 193 с. [Gavrilova EA. Sudden death in sport. M.: Soviet Sport, 2011. 193 p. In Russian].
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159–2219.
8. Бубнова В. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И. Гипертоническая болезнь в молодом возрасте: особенности диагностики и лечения. Артериальная гипертензия. 2007;2(13):128–130 [Bubnova VS, Lebedev EV, Shaposhnik II. Hypertension at a young age: features of diagnosis and treatment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2007;2 (13):128–130. In Russian].
9. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Российский кардиологический журнал. 2017;4(144):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12 [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. Russ J Cardiol. 2017;(4):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. In Russian].
10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
11. Ронжина О. А. Опыт лечения артериальной гипертензии препаратом вальсакор у спортсменов-тяжелотлетов. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2013;6(114):15–22. [Ronzhina OA. Experience in the treatment of arterial hypertension with Valsacor in weightlifting athletes. Physiother Sports Med. 2013;6(114):15–22. In Russian].
12. Berge HM, Isern CB, Berge EH. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review. Br J Sports Med. 2015;49(11):716–723.
13. Макаров Л. М., Федина Н. Н., Комолятова В. Н., Беспорточный Д. А., Киселева И. И. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных спортсменов при пробе с дозированной физической нагрузкой. Педиатрия. 2015;94(2):102–104. [Makarov LM, Fedina NN, Komolyatova VN, Besportochnyj DA, Kiseleva II. Standard parameters of blood pressure in young elite athletes during a test with a dosed physical load. Pediatrics. 2015;94(2):102–104. In Russian].
14. Рубанович В. Б. Основы врачебного контроля при занятиях физической культурой. Учебное пособие. 3-е изд. М.: Юрайт, 2019. 86 с. [Rubanovich VB. Fundamentals of medical control during physical education. Tutorial. 3rd ed. M.: Yurayt, 2019. 86 p. In Russian].
15. Граевская Н. Д., Долматова Т. И. Спортивная медицина. Курс лекций и практические занятия. Изд. Спорт, 2018. 71 с. [Graevskaya ND, Dolmatova TI. Sports medicine. Course of lectures and practical exercises. Ed. Sport, 2018. 71 p. In Russian].
16. Бурякина Т. А., Затеищиков Д. А. Клинико-диагностические особенности кардиологического обследования спортсменов. Трудный пациент. 2011;2(3):32–41. [Buryakina TA, Zateishchikov DA. Clinical and diagnostic features of cardiological examination of athletes. Diff Pat. 2011;2(3):32–41. In Russian].
17. Дембо А. Г., Земцовский Э. В. Спортивная кардиология. Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989. 463 с. [Dembo AG, Zemtsovsky EV. Sports Cardiology. A guide for doctors. L.: Medicine, 1989. 463 p. In Russian].
18. Fagard R, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2007;25(11):2193–2198.
19. Booth JN, Diaz KM, Seals SR, Sims M, Ravenell J, Muntner P et al. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks: the Jackson Heart Study. Hypertension. 2016;68(2):501–510. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07553
20. Trachsel LD, Carlen F, Brugger N, Seiler C, Wilhelm M. Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes. J Hypertens. 2015;33(6):1276–1283. doi:10.1097/HJH.0000000000000558
21. Berge HM, Andersen TE, Solberg EE, Steine K. High ambulatory blood pressure in male professional football players. Br J Sports Med. 2013;47(8):521–525. doi:10.1136/bjsports-2013-092354
22. Захаревич А. Л., Сосна Л. С., Питкевич Ю. Э., Пфайфер Д. С., Кузикович А. С. Сравнительный анализ показателей кардиореспираторного нагрузочного теста спортсменов высокой квалификации. Прикладная спортивная наука. 2017;2(6):36–41. [Zakharevich AL, Sosna LS, Pitkevich YuE, Pfeifer DS, Kuzikevich AS. Comparative analysis of indicators of cardiorespiratory stress test in highly qualified athletes. Applied Sports Science. 2017;2(6):36–41. In Russian].
23. Стрельчева К. А., Брук Т. М., Балабохина Т. В., Головешко О. В. Влияние курсового низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние кардиореспираторной системы высококвалифицированных шорт-трековиков во время выполнения нагрузочного теста «до отказа» от работы. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2016;2:12–17. [Strelycheva KA, Brook TM, Balabokhina TV, Goloveshko OV. Influence of course low-intensity laser radiation on the functional state of the cardiorespiratory system of highly qualified short

trackers during the exercise test “to failure” from work. *Physiother Sports Med.* 2016;2:12–17. In Russian].

24. Klusiewicz A, Faff J, Starczewska-Czapowska J. Prediction of maximal oxygen uptake from submaximal and maximal exercise on a ski ergometer. *Biol Sport.* 2011;28:31–35.

25. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens.* 2011;24(8):898–903. doi:10.1038/ajh.2011.75

26. Смоленский А. В., Михайлова А. В., Борисова Ю. А. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2012;6(102):9–14. [Smolenskij AV, Mihajlova AV, Borisova Ju A. Characteristics of physiological remodeling of athletic heart. *Ex Ther Sports Med.* 2012;6(102):9–14. In Russian].

27. Moro AS, Okoshi MP, Padovani CR, Okoshi K. Doppler echocardiography in athletes from different sports. *Med Sci Monit.* 2013;19:87–93.

Информация об авторах

Местникова Екатерина Николаевна — врач-кардиолог отдела функциональной диагностики Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС(Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», ORCID: 0000–0002–5575–5430;

Захарова Федора Аполлоновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», ORCID: 0000–0002–7524–0055;

Махарова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, главный врач Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС(Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», ORCID: 0000–0003–3747–4165;

Пинигина Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом функциональной диагностики Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС(Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», ORCID: 0000–0002–6189–8585.

Author information

Ekaterina N. Mestnikova, MD, Cardiologist, Functional Diagnostics Department Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center of Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), ORCID: 0000–0002–5575–5430;

Fedora A. Zakharova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, North-Eastern Federal University named after M. K. Amosov, ORCID: 0000–0002–7524–0055;

Natal'ya V. Makharova, MD, PhD, DSc, Chief Physician, Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center of Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), ORCID: 0000–0003–3747–4165;

Irina A. Pinigina, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Functional Diagnostics, Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center of Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), ORCID: 0000–0002–6189–8585.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-073.7-073.178:612.12

Опыт клинического применения модифицированных методов полигепатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения

С. Г. Манасян¹, С. Ю. Ермолов¹,
А. Г. Апресян¹, А. В. Арутюнян²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Манасян Софья Григорьевна,
ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: sestr4ki@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
29.08.21 и принята к печати 02.11.21.*

Резюме

Цель работы — оценить возможность клинического применения модифицированных методов полигепатографии (ПГГ) и периферической артериальной тонометрии (ПАТ) в диагностике регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока). **Материалы и методы.** В исследование включены 150 человек, разделенных на четыре группы. В первую группу (n = 40) вошли пациенты с гипертонической болезнью II стадии, умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Во вторую группу (n = 40) — пациенты со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. В третью группу (n = 40) — с хроническими заболеваниями печени. Четвертую группу (n = 30) составили обследуемые, не имеющие анамнестических и объективных данных о наличии патологии. Всем исследуемым были проведены комплексное клиничко-лабораторное обследование, оценка внутripеченочной гемодинамики методом ПГГ, оценка функционального состояния эндотелия методом ПАТ. **Результаты.** При оценке эндотелиальной функции (эндотелий-зависимой вазодилатации) методом ПАТ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у пациентов с хроническими заболеваниями печени была выявлена дисфункция эндотелия. Оценка центральной реакции системы регуляции периферического кровотока (эндотелий-независимой вазодилатации) модифицированным методом ПАТ определила разнонаправленную реакцию периферического кровотока на пробу с локальной ишемией. При оценке нарушений внутripеченочной микроциркуляции в исследуемых группах был выявлен ряд особенностей. Пациенты первой группы имели разнонаправленные нарушения артериовенозного притока (45% случаев с доверительным интервалом (ДИ) от 27% до 63%) и оттока (37,5% случаев с ДИ от 22% до 56%) в печени, в то время как у пациентов группы II и группы III чаще встречались нарушения артериовенозного притока — 85% случаев (ДИ от 70% до 95%) и 90% случаев (ДИ от 82% до 94%) соответственно. Реографические признаки нарушений пассажа желчи чаще встречались в группах II и III. Установлена отрицательная связь между дисфункцией эндотелия и выраженностью нарушений

внутрипеченочной микроциркуляции ($r = -0,35$, $p < 0,001$). **Заключение.** Модифицированные методики ПАТ и ПГГ позволяют оценить локальные и центральные механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями печени. Взаимосвязь между нарушениями функции эндотелия и внутрипеченочной микроциркуляцией позволяет рассматривать печень как орган-мишень при патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: внутрипеченочная гемодинамика, полигепатография, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периферическая артериальная тонометрия

Для цитирования: Манасян С. Г., Ермолов С. Ю., Апресян А. Г., Арутюнян А. В. Опыт клинического применения модифицированных методов полигепатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):683–695. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695

Modified methods of polygepatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation

S. G. Manasyan¹, S. Yu. Ermolov¹,
A. G. Apresyan¹, A. V. Arutyunyan²

¹ North-West State Medical University
named author I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sofiya G. Manasyan,
North-West State Medical University
named author I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya street, St Petersburg,
191015 Russia.
E-mail: sestr4ki@yandex.ru

*Received 29 August 2021;
accepted 02 November 2021*

Abstract

Objective. The purpose of the work was to assess the application of modified ways of polyhepatography (PHG) and peripheral arterial tonometry (PAT) in the evaluation of regulation of peripheral circulation (capillary blood flow). **Design and methods.** We included 150 people, divided into four groups. The first group ($n = 40$) includes patients with stage II hypertension, moderate and high risk of cardiovascular complications. The second group ($n = 40$) includes patients with stable forms of coronary heart disease in combination with hypertension. The third group ($n = 40$) includes patients with chronic liver diseases. The fourth group ($n = 30$) consisted of subjects without anamnestic and objective data of pathology. All subjects underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, an assessment of intrahepatic hemodynamics by the PGG method, an assessment of the endothelial function by the PAT method. A modified method of PAT was used to evaluate the central reaction of the peripheral blood flow regulation system (endothelium-independent vasodilation). **Results.** Endothelial dysfunction was found in patients with cardiovascular pathology and in patients with chronic liver diseases. A modified method of PAT showed a multidirectional reaction of peripheral blood flow to the test with local ischemia. A number of features were identified in the study groups when assessing disorders of intrahepatic microcirculation. Patients of group I had multidirectional disorders of arteriovenous inflow (45% cases, confidence interval (CI) from 27% to 63%) and outflow (37,5%, CI from 22% to 56%) in the liver, while in patients of group II and group III, disorders of arteriovenous inflow were more common, 85% (CI from 70% to 95%) and 90% (82% to 94%), respectively. Rheographic signs of bile passage disorders were more common in groups II

and III. A significant negative relationship was established between endothelial dysfunction and the severity of intrahepatic microcirculation disorders ($r = -0,35$, $p < 0,001$). **Conclusions.** Modified methods of peripheral arterial tone and PHG enable assessment of local and central mechanisms of blood flow regulation at the microvascular level in patients with hypertension, coronary heart disease and chronic liver diseases. The relationship between impaired endothelial function and intrahepatic microcirculation allows us to consider the liver as a target organ in cardiovascular pathology.

Key words: intrahepatic hemodynamics, polyhepatography, endothelial dysfunction, hypertension, ischemic heart disease, peripheral arterial tonometry

For citation: Manasyan SG, Ermolov SYu, Apresyan AG, Arutyunyan AV. Modified methods of polyhepatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):683–695. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695

Введение

Ключевым моментом патогенеза большинства заболеваний человека являются нарушения микроциркуляции крови [1–3]. Каким бы ни был этиологический фактор заболевания, реализация патологического процесса происходит через нарушения регуляции микроциркуляции, где важная роль принадлежит функции эндотелия. В этой связи определение функции эндотелия как важнейшего звена патогенеза в системе регуляции кровообращения привело к росту исследований в указанном направлении. Однако определение регуляторной эндотелиальной функции как рутинного исследования еще не состоялось [4].

Необходимо отметить, что среди инструментальных методов исследований в настоящее время можно отметить два направления в наблюдениях пульсаций кровенаполнения — прямые и объемные.

Прямые (локальные) методы позволяют непосредственно выявить пульсации доступных для наблюдения участков магистральных артерий и вен, например, пульсации лучевой или сонной артерии (сфигмограмма) или пульсации яремной вены (флебограмма). Представления о форме кривых пульсаций магистральных артерий и центральных вен очень важны для построения общей гемодинамической модели пульсаций кровенаполнения сосудов системы кровообращения. К прямым методам можно отнести и высокотехнологичные методы ультразвуковой доплерометрии или эхокардиографии.

Объемные (интегральные) методы позволяют выявить пульсации кровенаполнения тканей, которые складываются из пульсаций всех сосудов, пронизывающих исследуемую область тела. Это различные методы записи кривых, отражающих изменение объема тела, объединяемых общим названием «Плетизмография». В частности, прямая плетизмография конечностей, пневмоплетизмография (синонимы: осциллометрия, объемная сфигмография), фотоплетизмография и электроплетизмография (синонимы: импедансплетизмография, реография). Указанные

методы сравнительно просты и доступны в реализации, но в то же время клиническая интерпретация результатов таких исследований, как правило, сопряжена с определенными трудностями, так как они должны опираться на ясные представления о взаимосвязи особенностей наблюдаемых биосигналов с физиологическими функциями организма, те на достоверной физиологической модели интерпретации регистрируемых кривых. В настоящее время прямая плетизмография практически не применяется, но имеет историческое значение. Фотоплетизмография реализуется преимущественно в виде прибора «Пульсоксиметр» и в научных исследованиях (для оценки микроциркуляции крови в тканях, прилегающих к поверхности тела). Пневмоплетизмография — запись пульсаций давления в манжете, охватывающей исследуемую область тела, широко применяется при измерении артериального давления (АД) и при исследованиях «функции эндотелия» по методике периферической артериальной тонометрии (ПАТ) в модификации ЭндоПАТ-2000 [5].

Стандартная методика ПАТ (прибор Endo-PAT 2000, Itamar, Израиль) оценивает индекс реактивной гиперемии, который указывает на наличие или отсутствие дисфункции эндотелия (эндотелий-зависимой вазодилатации) и характеризует локальную реакцию системы регуляции периферического кровотока.

В предлагаемой нами модификации методики ПАТ (Патент RU 2565644) предложено определять новый показатель R_{CIT} , который характеризует центральную (эндотелий-независимую) реакцию периферического кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией. Указанный показатель дает оценку центральной реакции периферического кровотока, характеризует состояние периферической микроциркуляторной сети в целом.

В свою очередь необходимо указать, что электроплетизмография — это запись пульсаций электрического сопротивления (импеданса Z) в области прохождения через тело высокочастотного зондирующего тока. Но амплитуда этих пульсаций зависит

и от уровня базового сопротивления зондируемой части тела R_б (при снижении R_б амплитуда уменьшается). Величина R_б и ее сравнительно медленные изменения могут быть соотнесены с общим уровнем кровенаполнения тканей, их отечностью или гиперемией. Электроплетизмография — это метод, наиболее удобный для наблюдения пульсаций кровенаполнения тканей в области самых разных сегментов или органов тела. В частности, в области различных частей нижних и верхних конечностей (реовазография) в области головного мозга (реоэнцефалография), в области грудной клетки (тетраполярная грудная реография по Кубичеку, реография аорты и легочной артерии) или во всем теле (интегральная реография тела), в области печени (реогепатография), селезенки (реоспленография) и тому подобное. Определенным преимуществом электроплетизмографии перед методами пневмо- и фотоплетизмографии является возможность лучше выявлять пульсации объема кровенаполнения не только артерий, но и вен. Это обусловлено тем, что амплитуда пульсаций давления крови в артериях многократно превышает его пульсации при кровенаполнении вен, в то время как амплитуды пульсаций электропроводности артерий и вен различаются существенно меньше. К одному из перспективных методов электроплетизмографии можно отнести ПГГ.

ПГГ — метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портопеченочной области и кривых центрального пульса. ПГГ основывается на принципах оценки кровенаполнения тканей организма, хорошо разработанных в интегральной и органной реографии [7].

Исходя из вышеуказанных представлений, крайне перспективными в оценке регуляторной функции эндотелия могут оказаться модифицированные методы диагностики ПГГ и ПАТ.

Цель работы — оценить возможность клинического применения модифицированных методов ПГГ и ПАТ в диагностике регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока).

Материалы и методы

Было проведено сравнительное проспективное открытое когортное исследование комплексного обследования 150 человек (82 мужчины и 68 женщин), проходивших обследование и лечение в клиниках ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (в отделении кардиологии для больных инфарктом миокарда клиники имени Петра Великого и в терапевтическом отделении № 1). Средний возраст составил $54,1 \pm 6,2$ года. обследо-

емых разделили на четыре группы, сопоставимые по возрасту: две основные группы (I и II группы), группа сравнения (III группа) и контрольная группа (IV группа).

В первую группу вошли 40 пациентов (М: Ж, 22:18) с гипертонической болезнью II стадии, умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. У всех пациентов была диагностирована хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса. Все пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию: 70% принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 17,5% — антагонисты рецепторов ангиотензина II, 12,5% — дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, 40% — тиазидные и тиазидоподобные диуретики. 37,5% пациентов, по показаниям, принимали статины.

Вторая группа была сформирована из 40 больных (М: Ж, 24:16) со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Все пациенты данной группы имели в анамнезе инфаркт миокарда, в 67,5% случаев пациентам были проведены ангиопластика и стентирование коронарных артерий, в группе II преобладали пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий. Хроническая сердечная недостаточность не превышала II функциональный класс. Все пациенты II группы принимали постоянную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, статины, дезагреганты, 15% больных ($n = 6$) ежедневно принимали нитропрепараты пролонгированного действия, 10% больных ($n = 4$) по показаниям — антиаритмические препараты 3-го класса (амиодарон), 17,5% больных ($N = 7$) — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) [8].

В третью группу были включены 40 больных (М: Ж, 19:21) с хроническими заболеваниями печени: 60% ($n = 24$) обследуемых с вирусным поражением печени (хронический вирусный гепатит В или хронический вирусный гепатит С) и 40% ($n = 16$) пациентов с аутоиммунным гепатитом. Степень фиброза по METAVIR соответствовала 0–II. Все пациенты получали общепринятую в гепатологии гепатопротективную и инфузионную терапию. На период проведения исследования больные с вирусным гепатитом противовирусную терапию не получали. Больные с аутоиммунным гепатитом получали иммуносупрессивную терапию: топические глюкокортикостероиды (будесонид), цитостатики (азатиоприн) [9].

Четвертую группу составили 30 здоровых человек (М: Ж, 17:13), не имеющих анамнестических и объективных данных о наличии патологии.

Методы обследования

Всем исследуемым было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр. Обследование включало в себя лабораторные исследования (стандартные клинические и биохимические анализы крови) и инструментальные методики.

В сыворотке крови определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), С-реактивного белка, протромбиновый индекс. Для исключения вирусного поражения печени определялись маркеры вирусной репликации гепатита В и С серологическими и молекулярно-генетическими методами.

ПГГ проводилась по стандартной методике [10]. Оценивались следующие варианты нарушений: формирование гемодинамического блока на уровне артериовенозного притока (начальная часть печеночного гемокапилляра, I зона печеночного ацинуса) и на уровне венозного оттока (центральные печеночные вены, III зона печеночного ацинуса) [7], косвенные признаки нарушения пассажа желчи и признаки портальной гипертензии. Проведение функциональных проб необходимо для оценки состояния выявленных нарушений, при проведении пробы с дыханием оценивается состояние венозного оттока, пробы с нитроглицерином — венозного притока. Исходя из результатов функциональных проб — проба с глубоким дыханием на высоте вдоха и проба с нитроглицерином (использовался нитро-минт спрей в дозе 400 мкг (1 доза) сублингвально) — выявленные нарушения гемодинамики соотносились либо с функциональными нарушениями, либо с фиброзом печени. При анализе гепатограмм для оценки нарушений внутривенной гемодинамики использовались исходные показатели деформации волн кровенаполнения печени (гепатограммы): гепатограмма артериального вида, гепатограмма со сниженной систолической частью, гепатограмма двухфазного асимметричного вида, гепатограмма венозного вида, гепатограмма нитевидная или аркообразная. В основу алгоритма интерпретации полученных результатов по ПГГ была взята морфофункциональная гемодинамическая модель печени [7].

Ультразвуковое исследование сердца проводилось с использованием аппарата Vivid 7 (General Electrics, США) в режиме реального времени с использованием секторного фазированного датчика 1,5–3,6 МГц по стандартной методике [11].

Функция эндотелия определялась величиной эндотелийзависимой вазодилатации методом пробы с реактивной гиперемией (Endo-PAT 2000, Itamar) по стандартной методике [5]. Оценивали индексы

реактивной гиперемии (RHI) и аугментации (AI). Показатель RHI < 1,67 указывает на наличие эндотелиальной дисфункции (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) и характеризует локальную реакцию системы регуляции периферического кровотока. Индекс AI определяли как показатель сосудистой жесткости, его значение более +10% указывало на снижение эластичности сосудов.

В модификации методики периферический артериальный тонус (Патент RU 2565644), показатель R_{Ctrl} , рассчитывают по формуле [6]:

$$R_{Ctrl} = M2_{Ctrl} / M1_{Ctrl}, \text{ где}$$

$M1_{Ctrl}$ — средняя амплитуда пульсаций на стороне контроля *до пробы*;

$M2_{Ctrl}$ — средняя амплитуда пульсаций на стороне контроля *после пробы*.

Показатель R_{Ctrl} указывал на реакцию интактной (контрольной) руки на пробу с локальной ишемией, которая проявлялась либо вазоспазмом ($R_{Ctrl} < 1$), либо вазодилатацией ($R_{Ctrl} > 1$).

Больным хроническим заболеванием печени, кроме исследований по вышеописанным методам, были проведены обследования по общепринятым в гепатологии лабораторным и инструментальным методам диагностики для уточнения этиологии заболевания и характера поражения печени.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью статистических процедур программы Statistica 10.0. Для данных, подчиняющихся нормальному распределению, результаты представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали t-критерий Стьюдента, в случае множественных сравнений — дисперсионный анализ (ANOVA); для определения тесноты и характера связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. При отсутствии нормальности распределения: результаты представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках), применялся U-критерий Манна–Уитни или H-критерий Крускала–Уоллиса. Для анализа связанных величин использовался критерий Вилкоксона и Мак-Немара. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена [12, 13]. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты показателей лабораторных данных в исследуемых группах. При анализе полученных данных в I группе выявлено ($p < 0,05$) повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (показатель составил 3,23 [1,7; 3,76] ммоль/л) в сравнении с контрольной груп-

НЕКОТОРЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, МЕ [Q25 %; Q75 %]

Характеристика	I группа (ГБ)	II группа (ИБС + ГБ)	III группа (ХЗП)	IV группа (контрольная)
1	2	3	4	5
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,6; 6,0]	4,5 [3,7; 5,9]	5,7 [4,9; 6,6]	4,5 [4,2; 4,7]
Триглицериды, ммоль/л	1,11 [0,88; 1,44] ³	1,48 [1,21; 2,22] ^{2,4,5}	1,01 [0,77; 1,19] ³	0,97 [0,81; 1,12] ³
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,9]	1,18 [1,02; 1,43]	1,44 [1,03; 1,49]	1,12 [1,04; 1,51]
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,23 [1,7; 3,76] ⁵	2,31 [1,89; 3,21] ⁵	2,6 [1,87; 2,96] ⁵	1,66 [1,3; 1,84] ^{2,3,4}
Коэффициент атерогенности	2,35 [1,68; 3,51]	2,5 [2,31; 3,01]	3,01 [1,87; 3,86]	2,68 [2,01; 3,2]
Аланинаминотрансфераза, Е/л	16 [15; 21]	21 [16; 29]	78 [52; 121]	21,5 [17; 24]
Аспаргатаминотрансфераза, Е/л	18 [17; 21]	19 [14; 23]	56 [46; 104]	17,5 [16; 23]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	131 [117; 146] ⁴	162 [89; 196] ⁴	339 [271; 431] ^{2,3,5}	112 [101; 139] ⁴
Общий билирубин, мкмоль/л	10,5 [8; 13]	10,5 [7; 14,5]	14 [10; 29]	11 [9; 15]
Гамма-глутамилтранспептидаза, Е/л	26 [24; 31] ⁴	21 [14; 38] ⁴	126 [42; 356] ^{2,3,5}	26,5 [21,5; 26] ⁴
С-реактивный белок, мг/л	1,6 [0,71; 2,12] ^{3,5}	4,1 [1,7; 11] ^{2,5}	—	0,7 [0,5; 0,9] ^{2,3}
Протромбиновый индекс	86 [85; 101]	98 [84; 102]	101 [89; 104]	96 [93; 104]
NT-proBNP, пг/мл (M ± SD)	169 ± 43	242,3 ± 71	—	—

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида В-типа; * — верхний индекс обозначает номера столбцов, различия в которых статистически значимы при $p < 0,05$.

пой. У части пациентов I и II групп было выявлено увеличение в крови мозгового натрийуретического пептида (среднее значение 169 и 242,3 пг/мл соответственно), что свидетельствовало о наличии у исследуемых пациентов хронической сердечной недостаточности.

У части больных II группы уровни значений триглицеридов (1,48 [1,21; 2,22] ммоль/л), ЛПНП (2,31 [1,89; 3,21] ммоль/л) и С-реактивного белка (4,1 [1,7; 11] мг/л) были ($p < 0,05$) выше в сравнении с первой и четвертой группами, что, возможно, связано с локальным (в атеросклеротической бляшке) и системным воспалением при атеросклеротическом процессе.

Анализ значений лабораторных показателей у пациентов с хроническими заболеваниями печени (III группа) выявил ($p < 0,05$) повышение ЛПНП, уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, СОЭ, по сравнению с группами I, II и IV, что свидетельствует о цитолитическом, холестатическом и мезенхимально-воспалительном синдромах.

В IV (контрольной) группе показатели лабораторных и инструментальных исследований находились в пределах нормы.

Анализируя результаты эхокардиографии (табл. 2), следует отметить, что в I группе отмечались признаки дилатации левого предсердия и гипертрофии левого желудочка (индекс объема левого предсердия 31 [27; 36] мм) в 60% случаев ($n = 24$), признаки гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин) и диастолическая дисфункция левого желудочка по ригидному типу в 60% случаев ($n = 24$), в 25% случаев ($n = 10$) — диастолическая дисфункция правого желудочка по ригидному типу. Во второй группе в 35% ($n = 14$) случаев выявлены нарушения локальной сократимости как последствия постинфарктного кардиосклероза. В 70% случаев ($n = 28$) выявлена дилатация левого предсердия (индекс объема левого предсердия 31 [27; 36] мл/м²), в 60% случаев ($n = 24$) — гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка > 95 г/м² у женщин и > 115 г/м² у мужчин). Исследование диастолической функции сердца выявило нарушенное расслабление левого желудочка в 82,5% ($n = 33$) случаев и правого — в 22,5% ($n = 9$), отмечалась тенденция к развитию ремоделирования ЛЖ. Среди пациентов III и IV групп эхокардиогра-

Таблица 2

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, МЕ [Q25 %; Q75 %]**

Характеристика	I группа (ГБ)	II группа (ИБС + ГБ)	III группа (ХЗП)	IV группа (контроль- ная)
1	2	3	4	5
Аорта восходящий отдел, мм	33 [31; 36]	34 [33; 37]	29 [27; 31]	28 [27; 30]
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	32 [27; 36] ^{3,4,5}	37 [32; 39] ^{2,4,5}	25 [23; 26] ^{2,3}	21 [20; 22] ^{2,3}
Межжелудочковая перегородка, мм	11 [8; 12]	11,5 [10; 13]	9 [9; 10]	9 [7; 10]
Задняя стенка левого желудочка, мм	10 [8; 12]	10 [8; 11]	8 [7; 8,5]	8 [7,2; 8,3]
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	51 [49; 53]	53 [50; 55]	47 [46; 48]	49 [47; 50]
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	96 [88; 116] ³	117 [102; 135] ^{2,4,5}	86,5 [79,5; 93] ³	91 [86; 91] ³
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	31 [24; 38] ³	43 [28; 57] ^{2,4,5}	27 [26; 30] ³	29 [26; 31] ³
Правое предсердие, мм	39 [35; 44]	42 [37,5; 44]	33 [31; 35]	28 [26; 29]
Легочная артерия, мм	24 [22; 25]	24 [21; 24,5]	19 [17; 19]	15 [14; 16]
Нижняя полая вена, мм	14 [11,5; 16]	15 [15; 16]	15,5 [15; 16,5]	12 [11; 14]
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	110,5 [92; 121,4] ^{4,5}	112 [106; 121] ^{4,5}	79 [73; 82,5] ^{2,3}	75 [72; 83] ^{2,3}
Фракция выброса (по Симпсону), %	69 [65; 73]	64 [59; 68]	68 [67; 72]	78 [71; 79]
Ve/Va левого желудочка	0,74 [0,57; 1,2]	0,8 [0,69; 1,18]	1,18 [1,07; 1,32]	0,94 [0,88; 0,97]

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; * — верхний индекс обозначает номера столбцов, различия в которых статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3

**ДАННЫЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ И ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, % [ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ 95]**

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
Дисфункция эндотелия (RHI < 1,67)	30 [33; 72]	75 [58; 88]	47,5 [31; 67]	3,3 [0; 13]
Нормальная функция эндотелия (RHI > 1,67)	70 [55; 83]	25 [12; 44]	52,5 [37; 72]	96,7 [86; 100]
Эластичность сосудов сохранена (AI < + 10%)	27,5 [14; 42]	75 [58; 88]	82,5 [67; 92]	100 [90; 100]
Эластичность сосудов снижена (AI > + 10%)	72,5 [59; 87]	25 [12; 44]	17,5 [7; 33]	—
RHI, Ме [Q25 %; Q75 %]	1,88 [1,61; 2,3]*	1,53 [1,31; 1,76]*	1,69 [1,41; 2,26]*	2,1 [1,86; 2,59]
AI, Ме [Q25 %; Q75 %]	+14,5 [+6,9; +27,4]**	+14,1 [+4,1; +26,3]**	+0,62 [-7,2; +7,4]*	-11,6 [-16,1; -7,4]
R _{ctrl} , M ± SD	1,02 ± 0,06*	1,18 ± 0,07*	1,07 ± 0,04*	0,87 ± 0,04

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; RHI — индекс реактивной гиперемии; AI — индекс аугментации; R_{ctrl} — индекс центральной регуляции периферического кровотока; * — $p < 0,05$ — при сравнении с группой контроля (IV группа); # — $p < 0,05$ — при сравнении с III группой.

фическая оценка морфофункционального состояния сердца нарушений не выявила.

При оценке эндотелиальной функции (эндотелий-зависимой вазодилатации) методом ПАТ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у пациентов с хроническими заболеваниями печени была выявлена дисфункция эндотелия (табл. 3). В большем проценте случаев нарушение функционального состояния эндотелия отмечалось во второй группе (75 % случаев). Значения показателя RNI в I группе составили 1,88 [1,61; 2,3], а индекса аугментации AI +14,5 [+6,9; +27,4]%; во II группе — 1,53 [1,31; 1,76] и +14,1 [+4,1; +26,3]% соответственно; в III группе — 1,69 [1,41; 2,26] и +0,62 [−7,2; +7,4]% соответственно. В IV группе дисфункции эндотелия выявлено не было (RNI 2,1 [1,86; 2,59]), эластичность сосудов у всех пациентов была сохранена (AI 11,6 [−16,1; −7,4]%).

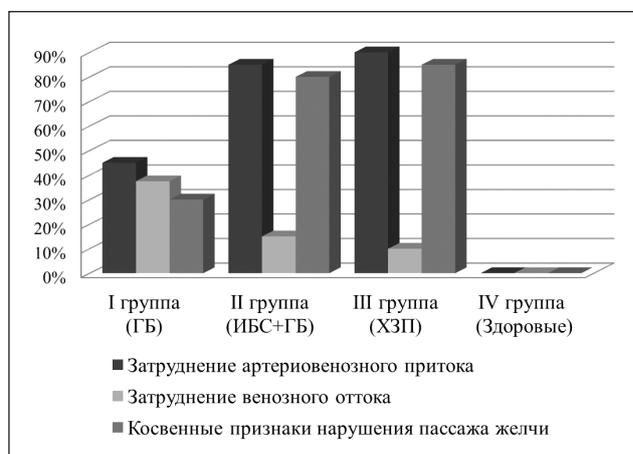
Оценка центральной реакции системы регуляции периферического кровотока (эндотелий-независимой вазодилатации) модифицированным методом ПАТ (табл. 3) определила в I группе минимальную реакцию периферического кровотока на интактной руке при проведении пробы с реактивной гиперемией ($R_{Ctrl} = 1,02 \pm 0,06$). Возможно, это обусловлено жесткостью сосудистой стенки при гипертонической болезни, что также подтверждается выявленной в этой группе сниженной эластичностью сосудов (AI > +10 %). Во II группе выявлена реакция вазодилатации интактной руки на данную пробу ($R_{Ctrl} = 1,18 \pm 0,07$). Возможно, реакция связана с наличием эндотелиальной дисфункции. В III группе значение показателя $R_{Ctrl} = 1,07 \pm 0,04$ характеризовало минимальную реакцию вазодилатации интактной руки на проводимую пробу. При хронических заболеваниях печени данную реакцию можно интерпретировать на основании теории периферической вазодилатации [14]. Таким образом, у пациентов I, II и III групп была выявлена разнонаправленная реакция периферической вазодилатации разной степени выраженности, которая отличалась ($p < 0,05$) от результатов обследуемых четвертой группы, где показатель $R_{Ctrl} = 0,87 \pm 0,04$ соответствовал вазоспазму периферического кровотока.

Установлена статистически значимая отрицательная связь ($r = -0,48$, $p < 0,00001$) между показателями RNI и R_{Ctrl} среди пациентов I, II и III групп, что указывает на взаимосвязь между эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатацией. При снижении эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов происходит активация эндотелий-независимой регуляции, и, напротив, при повышении эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов происходит снижение эндотелий-независимой регуляции.

Кроме того, при разделении больных I группы по характеру центральной реакции на пробу с реактивной гиперемией и сравнении показателя с данными липидограммы были выявлены следующие особенности: при показателе центральной реакции (R_{Ctrl}) < 0,9 (35 % случаев, $n = 14$) в 43 % случаев ($n = 6$) выявлена гиперхолестеринемия, однако при значениях $R_{Ctrl} > 0,9$ (65 % случаев, $n = 26$) в 61 % случаев ($n = 16$) выявлена гиперхолестеринемия. Вероятно, полученные данные характеризуют пациентов с гипертонической болезнью и $R_{Ctrl} > 0,9$ как пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

При оценке нарушений внутрипеченочной микроциркуляции в исследуемых группах (рис. 1) был выявлен ряд особенностей. Пациенты I группы имели разнонаправленные нарушения артериовенозного притока (45 % случаев, доверительный интервал (ДИ) от 27 % до 63 %) и оттока (37,5 % случаев, ДИ от 22 % до 56 %) в печени, в то время как у пациентов группы II и группы III чаще встречались нарушения артериовенозного притока, 85 % случаев (ДИ от 70 % до 95 %) и 90 % случаев (ДИ от 82 % до 94 %) соответственно. Некоторые пациенты I группы имели минимальные, диагностически незначимые нарушения внутрипеченочного кровотока. Реографические признаки нарушений пассажа желчи чаще встречались в группах II (ишемическая болезнь и гипертоническая болезнь) и III (хроническое заболевание почек). При сопоставлении нарушений внутрипеченочной микроциркуляции данных эндотелий-независимой вазодилатации установлено, что в I группе при $R_{Ctrl} < 0,9$ преобладали пациенты с нарушением оттока, а при $R_{Ctrl} > 0,9$ — с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени.

Рисунок 1. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики в исследуемых группах



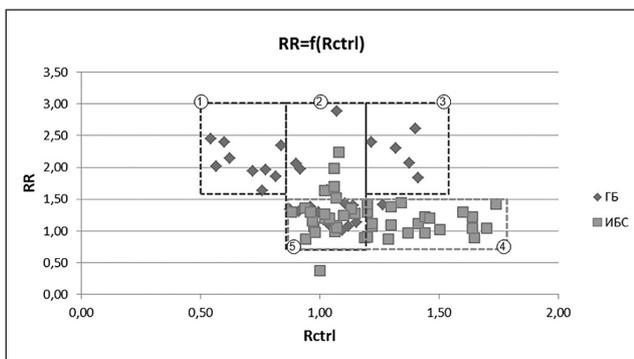
Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени.

Таблица 4

СООТНОШЕНИЕ КЛАСТЕРОВ И ИНТЕРВАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНУСА

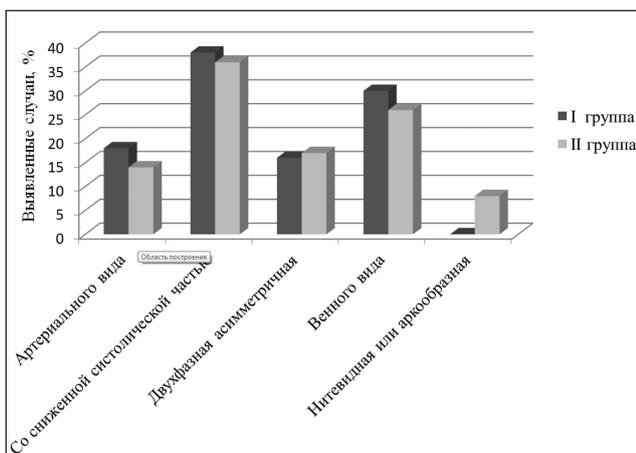
Кластер	Интервал по R_{Ctrl}	Интервал по RR	P_{CPS} %	P_{CNG} %	$LR = P_{CPS} : P_{CNG}$
1	0,5..0,9	1,5..3,0	5	50	1:10
2	0,9..1,2	1,5..3,0	10	25	1:2,5
3	1,2..1,5	1,5..3,0	15	10	1,5:1
4	1,2..1,5	0,9..1,5	40	10	4:1
5	0,9..1,2	0,9..1,5	30	5	6:1

Рисунок 2. Взаимозависимость эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока при проведении пробы с локальной ишемией у пациентов с сердечно-сосудистой патологией



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 3. Виды гепатогрaмм по данным полигепатогрaфии в исследуемых группах



Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (I и II группы) и хроническими заболеваниями печени (III группа) установлена отрицательная связь между дисфункцией эндотелия (RHI) и выраженностью нарушений внутрипеченочной

микроциркуляции ($r = -0,35, p < 0,001$). Следовательно, выраженность нарушений внутрипеченочного кровотока сопровождается нарастанием эндотелиальной дисфункции.

Анализируя результаты исследований по методике ПАТ-М, мы рассматривали два показателя: индексы локальной (RR) и центральной (R_{Ctrl}) регуляции периферического кровотока. Данные показатели взаимозависимы, поэтому, сопоставив значения этих показателей в системе координат, можно выделить 5 кластеров. Каждый кластер был соотнесен с оценкой отношения правдоподобия LR (табл. 4).

Исходя из полученных нами данных анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока при проведении пробы с локальной ишемией и при построении $RR = f(R_{Ctrl})$, было выделено 5 кластеров группировок точек в системе координат (рис. 2).

Каждый кластер характеризует функцию эндотелия и компенсаторный резерв. Кластер 1 соответствует нормальной эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока на проводимую пробу с реактивной гиперемией, что свидетельствует об отсутствии дисфункции эндотелия. Кластер 2 соответствует нормальной эндотелий-зависимой регуляции периферического кровотока и нарушению эндотелий-независимой (минимальный вазоспазм, отсутствие реакции и минимальная вазодилатация на пробу), что характеризует минимальные нарушения функции эндотелия. Кластеры 3 и 4 соответствуют нарушению эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока (вазодилатация интактной руки на пробу) при нормальной или нарушенной эндотелий-зависимой регуляции, что указывает на нарушение функции эндотелия и снижение резервных возможностей организма. Кластер 5 соответствует нарушению эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции, что

характеризует выраженные нарушения функции эндотелия и снижение резервных возможностей организма. Наиболее неблагоприятные кластеры 3–5.

При детальном анализе результатов исследования по методике ПГГ-М у пациентов I и II групп рассматривались исходные гепатограммы по данным ПГГ (рис. 3). Следует отметить, что в левой доле печени были выявлены более выраженные нарушения внутривенного кровотока. Возможно, это связано с ее меньшим объемом в сравнении с правой долей и лучшей визуализацией. Гепатограммы со сниженной систолической частью и гепатограммы венозного вида встречались чаще как при гипертонической болезни, так и при ишемической болезни сердца, в то же время нитевидная или аркообразная форма кривой, характеризующая выраженные нарушения внутривенного кровотока, встречалась только во II группе. Таким образом, нарушения внутривенного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией выявлялись уже на ранних стадиях заболевания, что позволяет рассматривать печень как орган-мишень.

Обсуждение

Предлагаемые к применению модифицированные методики ПАТ и ПГГ потребовали от нас более тщательного подхода к разработке гемодинамической модели интерпретации наблюдаемых пульсаций кровенаполнения. В основе предлагаемой модели установлены правила, которые не всегда очевидны, но за ними стоят достаточно наглядные и доказательно обоснованные представления о гемодинамических фазах кровенаполнения артерий и вен, соответствующих известным фазам сердечного цикла. Интерпретации кривых пульсации кровенаполнения основываются на общих представлениях о том, что:

1. Движение крови на любом участке замкнутой сети кровеносных сосудов обеспечивается перепадом гемодинамического давления на этом участке (разность давления крови в начале и в конце сосуда, в области притока и оттока крови к исследуемой части тела).

2. Кровоток (объемная скорость, расход или минутный объем крови (МОК)) пропорционален имеющемуся перепаду давления и гемодинамическому сопротивлению рассматриваемого участка сосудистой сети. Гемодинамическое сопротивление зависит от размера сосудов (от площади проходного сечения и длины каждого из них), от линейной скорости движения крови по сосудам и от реологических свойств крови.

3. Кровенаполнение тканей (объем крови, находящейся в кровеносных сосудах) определяется соотношением (балансом) притока и оттока крови

на рассматриваемом участке сосудистой сети. При равенстве притока и оттока кровенаполнение остается неизменным (каким бы ни был кровоток). Если преобладает приток, то кровенаполнение растет, если преобладает отток, кровенаполнение снижается.

4. Стенки сосудов уравнивают давление заключенной в них крови за счет двух дополняющих друг друга сил. Это сила упругости эластически растягиваемых стенок сосуда и сила тонического напряжения мышечных волокон, сжимающая стенки сосуда или сдерживающая их чрезмерное растяжение. Активным (энергозатратным) является только тоническое напряжение мышечных волокон сердца. Энергия, затрачиваемая на эластическое растяжение стенок сосуда, запасается (как потенциальная энергия растянутой пружины) и возвращается обратно при эластическом сжатии сосуда (как при сжатии растянутой ранее пружины).

5. Перепад давления в большом и малом круге кровообращения создается в основном за счет активного сокращения (систола) желудочков сердца и предсердий, а поддерживается за счет пассивного сжатия ранее растянутых эластических элементов стенок аорты, магистральных артерий и тех же предсердий, и желудочков сердца.

Таким образом, исходя из общих представлений, на уровне капиллярного кровотока существуют возможности регулирования кровотока путем изменений общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и, если этого недостаточно, за счет компенсаторных изменений АД (АДср). Изменение ОПСС происходит за счет напряжения (вазоконстрикции) и расслабления (вазодилатации) резистивных сосудов мышечного типа. Изменение АДср — за счет резервов регуляции насосной функции сердца (изгнания крови из левого желудочка сердца и возврата крови в правое предсердие).

При любом значении ОПСС насосная функция сердца должна поддерживать перепад давления между магистральными артериями и центральными венами, достаточный для обеспечения требуемого капиллярного кровотока (для обеспечения должного минутного объема крови — МОКд).

В первом приближении указанные показатели центральной гемодинамики связаны простым соотношением $ОПСС \approx АДср/МОК$ [мм рт. ст./л/мин]. При этом требуемый перепад между средним АД (АДср) и центральным венозным давлением (ЦВД) составит $(АДср - ЦВД) = МОКд \times ОПСС$. Чрезмерно высокое ОПСС, наблюдаемое, например, при атеросклеротическом сужении кровеносных сосудов, компенсируется за счет повышения АД.

Таким образом, опираясь на тесную регуляторную взаимосвязь микроциркуляции, ее можно пред-

ставить в виде единой системы регуляции периферического кровообращения. Модель единой системы регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока) включает различные механизмы нейрогуморального характера. В частности, это местные, локальные специфические механизмы, и неспецифические, центральные. Но и те, и другие замыкаются на два обозначенных выше рабочих звена — на резервы изменения периферического сопротивления и, при необходимости, изменения насосной функции сердца.

Первое звено соотносится с сохранностью функции и с достаточной выработкой различных эндотелиальных вазоактивных веществ. В первую очередь — вазоконстрикторов и вазодилататоров. Второе звено соотносится с сохранностью нагнетательной и возвратной способностью сердца. Значительная утрата резервов насосной функции сердца оценивается как его систолическая или более ранняя диастолическая недостаточность. Начальные нарушения единой системы регуляции периферического кровообращения проявляются на уровне эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров. В случае неэффективности эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров в процесс включаются центральные неспецифические механизмы.

Следовательно, диагностика ранней, специфической, эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров может иметь диагностическое значение. Но эти ранние нарушения довольно трудно выявить при использовании дорогостоящей визуализирующей аппаратуры, в то же время они могут хорошо проявляться в виде изменения формы некоторых кривых кровенаполнения сосудов и тканей организма. Таким образом, исходя из указанных представлений, крайне перспективными в оценке регуляторной функции эндотелия могут оказаться предлагаемые нами модифицированные методы диагностики ПГГ и ПАТ.

Кроме того, разработанная версия модифицированной методики периферического артериального тонуса (ПАТ-М) позволяет не только существенно расширить область применения известного метода и многократно снизить исследования за счет отказа от дорогостоящих одноразовых чипированных датчиков и заменой их на многоразовые электроды. Указанные преимущества методики ПАТ-М обеспечиваются за счет:

1. Анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока в ответ на провокационную пробу, оцениваемую по относительному изменению амплитуды пульсаций кровенаполнения пальцев в каждой из рук (в подвергаемой воздействию и в интактной, не подвергаемой окклюзии).

2. Введения нового индекса оценки результатов теста: расчет показателя эндотелий-независимой вазодилатации на провокационную пробу с локальной ишемией, оцениваемого на интактной руке, не подвергаемой окклюзии, R_{Ctrl} .

3. Проведения исследования без использования дорогостоящих одноразовых датчиков.

4. Существующей технической возможностью проведения исследований по методикам ПАТ-М и ПГГ-М в рамках единого аппаратно-программного комплекса.

На наш взгляд, клиническое значение может иметь не только оценка эндотелий-независимой вазодилатации, но и ее преобладающая направленность. Она может характеризоваться либо дилатацией сосудов резистивного типа при использовании резервов насосной функции сердца, либо повышением общего периферического сопротивления. При сопоставлении данных эндотелий-независимой вазодилатации и нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлено, что в I группе при $R_{Ctrl} > 0,9$ превалировали больные с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени. Поэтому оценка гемодинамики печени очень важна у больных сердечно-сосудистой патологией и позволяет рассматривать печень как орган-мишень, где уже на самых ранних этапах нарушений гемодинамики выявляются диагностически значимые изменения внутрипеченочного кровотока.

Следует отметить, что клиническое значение может иметь не только оценка эндотелий-независимой вазодилатации, но и ее преобладающая направленность. Она может характеризоваться либо дилатацией сосудов резистивного типа при использовании резервов насосной функции сердца, либо повышением общего периферического сопротивления. При сопоставлении данных эндотелий-независимой вазодилатации и нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлено, что в I группе при $R_{Ctrl} > 0,9$ превалировали больные с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени.

Выводы

1. Единая система регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока) включает местные, локальные специфические механизмы и неспецифические, центральные механизмы. Местные, локальные специфические механизмы соотносятся с выработкой различных вазоактивных веществ и с сохранностью функции эндотелия. При снижении локальных специфических механизмов в процесс включаются центральные механизмы, обеспечиваемые сохраненной нагнетательной и возвратной способностью сердца.

2. Модифицированные методики периферического артериального тонуса и ПГТ позволяют оценить локальные и центральные механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями печени.

3. Выявлена взаимосвязь между нарушениями функции эндотелия и внутривеночной микроциркуляцией, что позволяет рассматривать печень как орган-мишень, в котором у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью выявляются диагностически значимые изменения гемодинамики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Reklou A, Lazaridis A, Nikolaidou B, Kadiltzoglou P, Doumas M. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? *J Hypertens*. 2014;32(5):1154.
2. Паршаков А. А., Зубарева Н. А., Мизева И. А., Подтаев С. Ю. Состояние микроциркуляции и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):35–46. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46 [Parshakov AA, Zubareva NA, Mizeva IA, Podtaev SYu. Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease. *Reg Blood Circ Microcirc*. 2020;19(1):35–46. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46 In Russian].
3. Zhang X, Sun D, Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Coneh-Gould L et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx — a vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.026
4. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г. и др. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине. *Медицинский академический журнал*. 2017;17(1):7–23. doi:10.17816/MAJ1717-23 [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Ermolova TV, Manasyan SG et al. Role and methods of endothelial estimation dysfunction in the practical medicine. *Med Acad J*. 2017;17(1):7–23. doi:10.17816/MAJ1717-23. In Russian].
5. EndoPAT 2000 Device User Manual. Itamar Medical, Ltd., 2017. 100 p.
6. Манасян А. Г., Добкес А. Л., Манасян С. Г., Ермолов С. Ю., Сердюков С. В., Болдуева С. А. и др. Исследование регуляции периферического кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2015;7(2):52–63. [Manasyan AG, Dobkes AL, Manasyan SG, Ermolov SYu, Serdyukov SV, Boldueva SA et al. Study the regulation of peripheral blood flow in patients with cardiovascular disorders. *Herald Northwestern State Medical University n. a. I. I. Mechnikov*. 2015;7(2):52–62. In Russian].
7. Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Добкес А. Л. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит. СПб.: Элби-СПб, 2007. 324 с. [Ermolov SYu, Dobkes AL, Shabrov AV. Polyhepatography. Hemodynamics. Hepatitis. St Petersburg: ELBI-SPb; 2007. In Russian].
8. Клинические рекомендации МЗ РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2016. [Clinical Guidelines of the MHRF “Stable ischemic heart disease”, 2016. In Russian].
9. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита, 2015. [EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. 2015. In Russian].
10. Патент № 2372022 РФ, МПК А61В 5/00. Способ и устройство для оценки гемодинамики печени. Ермолов С. Ю., Добкес А. Л.; заявитель и патентообладатель Ермолов Сергей Юрьевич (RU), Добкес Александр Львович (RU) — № 2007121133/14; заявл. 05.06.2007; опубл. 10.11.2009. [Patent No. 2372022 RF, IPC A61B 5/00. Method and device for assessing liver hemodynamics. Ermolov SYu, Dobkes AL; applicant and patentee Ermolov Sergey Yurievich (RU), Dobkes Alexander Lvovich (RU) — No. 2007121133/14; declared 06/05/2007; publ. 10.11.2009. In Russian].
11. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ et al. American Society of Echocardiography Recommendations for use of echocardiography in clinical trials: a report from the American Society of echocardiography’s guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. *J Am Soc of Echocardiogr*. 2004;17(10):1086–1119. doi:10.1016/S 0894-7317(04)00675-3
12. Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova OV. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: Media Sphere, 2002. 312 p. In Russian].
13. Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Сердюков С. В. Математическая статистика в доказательной медицине: пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021. 280 с. [Dobkes AL, Ermolov SYu, Serdyukov SV. Mathematical statistics in evidence-based medicine: manual for doctors. SPb.: SZGMU named after I. I. Mechnikov, 2021. 280 p. In Russian].
14. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997;100:2923–2930.

Информация об авторах

Манасян Софья Григорьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7769–4069, e-mail: sestr4ki@yandex.ru;

Ермолов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7053–1478, e-mail: s.j.ermolov@mail.ru;

Апресян Анна Григорьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0637–9384, e-mail: asestr4ki@yandex.ru;

Арутюнян Анна Врежевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3571–5992, e-mail: aaav80@mail.ru.

Author information

Sofiya G. Manasyan, MD, Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-7769-4069, e-mail: sestr4ki@yandex.ru;

Sergey Yu. Ermolov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-7053-1478, e-mail: s.j.ermolov@mail.ru;

Anna G. Apresyan, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-0637-9384, e-mail: asestr4ki@yandex.ru;

Anna V. Arutyunyan, MD, PhD, Associate Professor, Head, Educational Part of the Department, Pathology Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3571-5992, e-mail: aaav80@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.22:615.616.12-008.331.1

Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни

В. Г. Трегубов¹, С. Н. Недвецкая¹,
И. З. Шубитидзе², В. М. Покровский¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Контактная информация:

Недвецкая Светлана Николаевна,
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава
России,
ул. Митрофана Седина, д. 4,
Краснодар, Россия, 350063.
E-mail: svetlana-90@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.19
и принята к печати 22.02.21.

Резюме

Цель исследования — оценить результативность терапии с применением фозиноприла или зофеноприла на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) вследствие гипертонической болезни (ГБ). **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 67 пациентах кардиологического отделения стационара с ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ вследствие ГБ III стадии, которые были разделены на две группы. В группе I назначался фозиноприл ($13,8 \pm 4,1$ мг/сут, $n = 32$), в группе II — зофеноприл ($17,9 \pm 5,9$ мг/сут, $n = 35$). Все пациенты дополнительно получали небиволол ($7,1 \pm 1,9$ мг/сут в группе I и $6,9 \pm 1,8$ мг/сут в группе II), а при наличии показаний назначались аторвастатин и ацетилсалициловая кислота (в кишечнорастворимой оболочке). В начале терапии и через 24 недели выполнялись: количественная оценка РАС — регуляторно-адаптивных возможностей (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, субъективная оценка качества жизни (КЖ). **Результаты.** Терапия с применением фозиноприла, в сравнении с зофеноприлом, в большей степени повышала регуляторно-адаптивные возможности (на $69,0\%$, $p < 0,01$ и $41,1\%$, $p < 0,01$). В группе I более выражено повышалась толерантность к физической нагрузке: увеличивалась дистанция теста с шестиминутной ходьбой (на $28,1\%$, $p < 0,05$ и $25,9\%$, $p < 0,05$), снижался ФК ХСН (от II к I у 56% пациентов, в 25% случаев ХСН не регистрировалась и от II к I у 42% пациентов, в 14% случаев ХСН не регистрировалась) соответственно. В обеих группах наблюдались сопоставимые улучшения диастолической функции сердца (уменьшалось V_E/Ve' на $39,5\%$, $p < 0,01$ и $37,8\%$, $p < 0,01$), снижение нейрогуморальной гиперактивности (снижался NT-proBNP на $40,6\%$, $p < 0,01$ и $39,4\%$, $p < 0,01$), повышение КЖ (уменьшение

суммы негативных баллов на 69,3%, $p < 0,01$, и 64,9%, $p < 0,01$) соответственно. С контрольной группой полученные данные не сопоставлялись. **Заключение.** В составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ применение фозиноприла, в сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на регуляторно-адаптивные возможности.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, хроническая сердечная недостаточность, фозиноприл, зофеноприл

Для цитирования: Трегубов В. Г., Недвецкая С. Н., Шубитидзе И. З., Покровский В. М. Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):696–705. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-696-705

The regulatory adaptive status in hypertensive patients with congestive heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: the effects of fosinopril versus zofenopril

V. G. Tregubov¹, S. N. Nedvetskaya¹,

I. Z. Shubitidze², V. M. Pokrovskiy¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Svetlana N. Nedvetskaya,
Kuban State Medical University,
4 Mitrofan Sedin street, Krasnodar,
350063 Russia.
E-mail: svetlana-90@mail.ru

Received 24 May 2019;
accepted 22 February 2021.

Abstract

Objective. To evaluate the impact of fosinopril versus zofenopril on the regulatory adaptive status (RAS) in hypertensive patients with chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF). **Design and methods.** The study included 67 hospitalized patients with hypertension (HTN) and CHF I–II NYHA functional classes with LV EF $\geq 50\%$, who were randomized into two groups for treatment with fosinopril ($13,8 \pm 4,1$ mg/day, $n = 32$) or zofenopril ($17,9 \pm 5,9$ mg/day, $n = 35$). All patients additionally received nebivolol ($7,1 \pm 1,9$ and $6,9 \pm 1,8$ mg/day), and if needed, atorvastatin and acetylsalicylic acid were prescribed. At baseline and after 24 weeks, we performed quantitative assessment of RAS-regulatory-adaptive capabilities (by cardio-respiratory coupling test), echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, assessment of the N-terminal brain natriuretic pro-peptide level in blood plasma, subjective evaluation of quality of life (QL). **Results.** Fosinopril versus zofenopril led to a greater improvement of RAS (by 69,0%, $p < 0,01$ versus 41,1%, $p < 0,01$) and to a higher increase in tolerance to physical activity: longer distance in a six-minute walk test (by 28,1%, $p < 0,05$ versus 25,9%, $p < 0,05$), improvement in functional class of CHF (from II to I in 56% of patients, in 25% CHF was not registered versus change from II to I in 42% of patients, and no CHF in 14%). In both groups, cardiac diastolic function improved (decreased V_E/V_e by 39,5%, $p < 0,01$ and 37,8%, $p < 0,01$), neurohumoral hyperactivity reduced (NT-proBNP decreased by 40,6%, $p < 0,01$ and 39,4%, $p < 0,01$), and subjective QL increased (decrease in the amount of negative points by 69,3%, $p < 0,01$, and 64,9%, $p < 0,01$).

Conclusions. In HTN patients with CHF with preserved LV EF, fosinopril versus zofenopril may be preferable due to a greater impact on regulatory and adaptive capabilities.

Key words: regulatory-adaptive status, chronic heart failure, fosinopril, zofenopril

For citation: Tregubov VG, Nedvetskaya SN, Shubitidze IZ, Pokrovskiy VM. The regulatory adaptive status in hypertensive patients with congestive heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: the effects of fosinopril versus zofenopril. Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):696–705. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-696-705

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день является одной из главных проблем здравоохранения и уже была названа пандемией, так как в мире около 26 миллионов человек страдает этим заболеванием. В России ее распространенность достигает 7% в популяции. Основными причинами развития ХСН как в России, так и в странах Европы и США являются гипертоническая болезнь (ГБ) (95,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69,7%), а также их сочетание [1]. Основным признаком неблагоприятного прогноза ХСН является снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Особый научный и практический интерес представляет ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при которой отсутствуют надежные прогностические критерии и, следовательно, достаточно эффективные методы фармакотерапии [2, 3].

По современным представлениям, в развитии и прогрессировании ХСН ключевую роль играют нейрогуморальные системы — симпатoadреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, натрийуретические пептиды. К наиболее частым причинам ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ относится ГБ. Нарушение диастолической функции сердца у пациентов с ГБ является ранним признаком ремоделирования ЛЖ и проявляется еще до развития его гипертрофии. При этом прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ в отсутствие адекватной антигипертензивной терапии приводит к развитию ХСН. Одной из наиболее изученных групп препаратов в терапии ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Их клиническая эффективность проявляется, прежде всего, в снижении сердечно-сосудистой смертности и тесно коррелирует с регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением эластических характеристик миокарда, сбалансированным подавлением нейрогуморальной гиперактивации [4].

Представители класса иАПФ различаются по ряду фармакохимических свойств: проникновение через гематоэнцефалический барьер, химическое строение, пути элиминации [5]. Не исключено, что эти различия лекарственных средств могут по-разному влиять не только на фармакологические эффекты, но и на функциональное состояние целостного организма. В связи с этим определение результативности

лечения иАПФ должно осуществляться более чувствительными методами диагностики, учитывающими не только достижение целевых значений артериального давления (АД), частоты пульса и органопротективность, но и функциональное состояние целостного организма, его регуляторно-адаптивные возможности. Уже известные традиционные инструментальные диагностические тесты основываются лишь на исследовании какой-то одной вегетативной реакции. Вместе с тем вегетативная нервная система включает в себя различные уровни регуляции и адаптации, в связи с чем целостное представление о функциональном состоянии организма возможно получить только при всестороннем обследовании. При помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) объективно и количественно оцениваются регуляторно-адаптивные возможности с учетом взаимодействия сердечной и дыхательной функций.

Ранее показана динамика уровня регуляторно-адаптивного статуса (РАС) в зависимости от возраста и пола, при разных типах личности и при стрессовых ситуациях. РАС изменялся у больных хирургического и терапевтического профилей, при гинекологических и акушерских патологиях, а также в спортивной медицине и при наличии психиатрических заболеваний. На основании изменений регуляторно-адаптивных возможностей определялась результативность медикаментозной терапии у пациентов с систолической и диастолической ХСН [6, 7].

В современной литературе отсутствуют данные об определении результативности терапии иАПФ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ с применением метода количественной оценки РАС. Наиболее актуальным представляется поиск оптимальных схем терапии с применением иАПФ, положительно влияющих не только на органы-мишени, но и на регуляторно-адаптивные возможности.

Цель исследования — оценить результативность терапии с применением фозиноприла и зофеноприла на регуляторно-адаптивные возможности пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 67 пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие

**ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ
И ДОЗЫ ОСНОВНЫХ ПРИМЕНЯЕМЫХ ФАРМАКОПРЕПАРАТОВ (M ± SD)**

Показатель	Фозиноприл (n = 32)	Зофеноприл (n = 35)	p-значение
Возраст, годы	56,4 ± 7,2	58,9 ± 8,5	0,05
Пол, муж/жен	15/17	18/17	
Анамнез ГБ, годы	6,2 ± 1,9	6,5 ± 1,8	0,03
ИМТ, кг/м ²	27,5 ± 4,3	28,5 ± 3,9	0,041
ФК ХСН:			
– I, чел	6	5	
– II, чел	26	30	
Ожирение:			
– 1-й степени, чел	7	8	
– 2-й степени, чел	2	3	
СД 2-го типа (диетотерапия), чел	2	2	
Средняя ЧСС/мин (данные ХМ ЭКГ)	79,4 ± 7,3	81,6 ± 4,8	0,31
Среднее АД (данные СМАД):			
– САД, мм рт. ст.	162,5 ± 12,4	160,8 ± 10,3	0,52
– ДАД, мм рт. ст.	95,7 ± 3,7	93,4 ± 5,8	0,74
ИАПФ, мг/сут	13,8 ± 4,1	17,9 ± 5,9	< 0,005
Небиволол, мг/сут	7,1 ± 1,9	6,9 ± 1,8	0,35

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХМ — холтеровское мониторирование; ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ГБ, которые были разделены случайным образом на две группы. При этом учитывалась равнозначность пациентов по сопутствующей патологии и показателям толерантности к нагрузкам. Различия между группами были статистически незначимы. В группе I (n = 32) пациентам назначался фозиноприл (моноприл фирмы Bristol-Myers Squibb, США), в группе II (n = 35) — зофеноприл (зокардис фирмы Berlin-Chemie, Германия). Исходно дозы фозиноприла составляли 5 мг/сут в 2 приема, зофеноприла — 15 мг/сут в 2 приема. Принимая во внимание показатели гемодинамики и индивидуальную переносимость, титрация доз проводилась с интервалом 1–2 раза в месяц до 40 и 60 мг/сут соответственно. Ввиду наличия у пациентов гиперсимпатикотонии исходно всем пациентам назначался небиволол (небилет фирмы Berlin-Chemie/Менарини, Германия) (табл. 1) с последующей корректировкой его суточной дозы. По показаниям (дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, курение) исследуемым пациентам назначались аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США) в дозе 17,5 ± 4,4 мг/сут, n = 14 и 16,1 ± 4,1 мг/сут, n = 16

и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) в дозе 100 мг/сут в обеих группах, n = 7 и n = 8 соответственно.

Исследуемые группы пациентов не получали диуретические препараты ввиду действия на момент определения дизайна и начала нашего исследования (2013 год) национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [8].

Критерии включения: пациенты кардиологического отделения стационара в возрастном диапазоне от 40 до 70 лет с ХСН I–II функциональных классов (ФК) без признаков застоя кровообращения вследствие ГБ III стадии с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 50%), которые в течение предшествующих 10 дней по независимым причинам не принимали ни один из изучаемых препаратов и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: острые сердечно-сосудистые катастрофы в ближайшие полгода, ХСН высоких ФК, любые формы ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия 3-й степени,

синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, пароксизмальные нарушения ритма сердца, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременные и родильницы.

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 40 от 12.02.2016).

Исходно и через 24 недели фармакотерапии выполнялись:

- оценка регуляторно-адаптивных возможностей на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с применением пробы СДС и количественным определением индекса PАС по формуле диапазон синхронизации (ДС) / длительность развития СДС на минимальной границе $ДС \times 100 = \text{индекс PАС}$. При этом высокими считаются значения индекса PАС 100 и более, хорошими — 99–50, удовлетворительными — 49–25, низкими — 24–10, неудовлетворительными — менее 10. ВНС МИКРО позволяет одновременно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметки подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Исходно определяют показатели ЭКГ и пневмограммы в покое, затем испытуемому предлагается дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически. В процессе исследования выполняется серия проб продолжительностью 20–60 секунд, с 5-процентным ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока регистрируется развитие синхронизма между интервалами R-R ЭКГ, идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи комбинированного сигнала [9];

- эхокардиография в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии, на ультразвуковом аппарате TOSHIBA NEMIO XG (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения функционального и структурного состояния сердца.

ФВ ЛЖ определялась с помощью метода Симпсона. Критериями диастолической дисфункции считались: значения пиковой скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (V_e') < 9 см/с, отношения пиковой скорости трансмитрального диастолического потока E (V_E) к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока (V_A) < 1, отношения V_E к $V_e' > 13$ [10];

- тредмил-тест на аппарате ST-1212 Dixon (Корея) с целью выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

- тест с шестиминутной ходьбой для верификации ХСН, определения ФК;

- определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН, оценки ее выраженности и контроля эффективности фармакотерапии;

- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате MEDITECH CARD(X)PLORE (Венгрия) для определения суточного профиля АД, контроля результативности терапии;

- оценка качества жизни (КЖ) с применением Миннесотского опросника (MLHFQ) для пациентов с ХСН с целью контроля субъективного восприятия КЖ и эффективности терапии.

За все время исследования каждый пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение в начале исследования и по его окончании. Между госпитализациями пациенты наблюдались лично исследователем посредством очной консультации один раз в две недели. При наличии показаний проводилась коррекция фармакотерапии (увеличения дозы небиволола и/или иАПФ).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ STATISTICA (versio 6.0 for Windows). Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по критерию Shapiro–Wilk ($p > 0,05$), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков использовали среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. Статистически значимыми определялись показатели при $p < 0,05$. Анализировались данные выполненных полностью протоколов исследования.

Результаты

По данным пробы СДС, в группе I более значительно повышались регуляторно-адаптивные возможности пациентов, чем в группе II. По результатам тредмил-теста и теста с шестиминутной ходьбой толерантность к нагрузке также более значительно увеличивалась в группе I. Динамика показателей уровня натрийуретического пептида в плазме крови и КЖ пациентов в обеих группах демонстрировали статистически значимые изменения. Следовательно, в обеих группах отмечаются статистически значимое снижение нейрогуморальной активности и улучшение КЖ, однако терапия с применением фозиноприла сопровождается более выраженными повышением регуляторно-адаптивных возможностей и увеличением толерантности к нагрузке (табл. 2–4).

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛА (N = 32) (M ± SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
Индекс PАС	43,9 ± 8,2	74,2 ± 15,1	< 0,001	69,0
ТШХ, м	410,6 ± 42,8	525,8 ± 30,6	0,035	28,1
ДП	295,2 ± 35,8	225,6 ± 34,8	< 0,001	23,6
МН, METs	5,4 ± 1,3	9,1 ± 1,8	<0,001	68,5
NT-proBNP, пг/мл	203,3 ± 45,4	120,8 ± 12,2	0,015	40,6
КЖ, баллы	29,6 ± 5,3	9,1 ± 3,2	< 0,001	69,3

Примечание: PАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; КЖ — качество жизни.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОФЕНОПРИЛА (N = 35) (M ± SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
Индекс PАС	43,6 ± 11,2	61,5 ± 11,8	< 0,001	41,1
ТШХ, м	364,4 ± 48,5	458,7 ± 42,6	0,041	25,9
ДП	298,1 ± 36,5	262,3 ± 35,8	< 0,001	12,0
МН, METs	5,3 ± 1,5	8,6 ± 1,0	< 0,001	62,3
NT-proBNP, пг/мл	189,0 ± 33,2	114,5 ± 8,6	0,025	39,4
КЖ, баллы	30,2 ± 5,2	10,6 ± 3,8	< 0,001	64,9

Примечание: PАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; КЖ — качество жизни.

Таблица 4

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ (M ± SD)

Показатель	Фозиноприл (n = 32)	Зофеноприл (n = 35)	p-значение
Индекс PАС, Δ	30,3 ± 15,3	17,9 ± 12,8	< 0,001
ТШХ, Δ	115,2 ± 12,4	94,3 ± 13,5	0,03
ДП, Δ	-69,6 ± 25,8	-35,8 ± 15,2	0,044
МН, Δ	3,7 ± 1,5	3,3 ± 1,4	0,015

Примечание: PАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка.

По данным эхокардиографии, на фоне терапии с использованием исследуемых препаратов отмечалось значимое улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 5, 6).

Данные суточного мониторирования ЭКГ и АД свидетельствовали об адекватном контроле частоты сердечных сокращений и артериальной гипертензии у пациентов обеих групп (табл. 7, 8).

Обсуждение

ИАПФ по современным представлениям являются препаратами первой линии в лечении пациентов с ХСН, в том числе и с сохранной ФВ ЛЖ [11].

И фозиноприл, и зофеноприл — липофильные лекарственные средства. Вместе с тем в литературе имеются данные о более высокой липофильности фозиноприлата, чем зофеноприлата [12]. Фозиноприл, содержащий фосфинильную группу (PO₃), имеет двойной путь выведения. Также доказано при его применении уменьшение продукции эндотелина — вазоконстрикторного нейропептида, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза при прогрессировании и декомпенсации ХСН. Эффективность фозиноприла при ГБ и ХСН, его нефропротективные свойства продемонстрированы в таких исследованиях, как ФАСОН (Фармако-

экономическая оценка использования ингибиторов АПФ в Амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), PREVEND-IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial). Экспериментально показано, что фозиноприлат ингибирует АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат, что лежит в основе более выраженного (по сравнению с другими иАПФ) антигипертензивного и кардиопротективного эффекта [13–15].

Зофеноприл отличается содержанием в своем составе сульфгидрильной группы (SH), длительным торможением активности АПФ в сердце, выраженным релаксирующим действием на миокард, а также наличием антиоксидантного влияния. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) на фоне терапии зофеноприлом у пациентов отмечалось статистически значимое снижение риска развития внезапной смерти, инфаркта миокарда, острых сосудистых

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ФОЗИНОПРИЛА (N = 32) (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
ФВ ЛЖ, %	65,8 ± 4,6	67,2 ± 3,0	0,06	2,1
ИММЛЖ, г/м ²	116,5 ± 14,8	113,9 ± 10,4	0,072	2,2
МЖП, мм	9,9 ± 1,1	8,9 ± 0,9	0,015	10,1
ЛП, мм	37,5 ± 1,9	36,8 ± 2,0	0,014	1,9
V _E , см/сек	62,8 ± 7,8	69,4 ± 7,9	0,024	10,5
Ve', см/сек	5,1 ± 1,0	8,6 ± 1,3	< 0,001	68,6
V _A , см/сек	73,4 ± 11,2	71,9 ± 11,8	0,11	2,0
V _E /V _A	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,035	11,1
V _E /Ve'	13,4 ± 1,3	8,1 ± 1,2	< 0,001	39,5

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A.

Таблица 6

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОФЕНОПРИЛА (N = 35) (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
ФВ ЛЖ, %	66,1 ± 4,9	67,8 ± 5,3	0,071	2,6
ИММЛЖ, г/м ²	117,1 ± 15,4	114,3 ± 9,1	0,062	2,4
МЖП, мм	10,2 ± 1,5	9,6 ± 1,4	0,033	5,9
ЛП, мм	37,5 ± 2,6	36,8 ± 2,4	0,015	1,9
V _E , см/сек	62,8 ± 7,0	70,2 ± 7,6	< 0,001	11,8
Ve', см/сек	4,8 ± 0,5	8,5 ± 1,4	< 0,001	77,1
V _A , см/сек	72,1 ± 9,0	69,8 ± 6,8	0,084	3,2
V _E /V _A	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	< 0,001	25
V _E /Ve'	13,5 ± 1,5	8,4 ± 1,4	< 0,001	37,8

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A.

Таблица 7

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОЗИНОПРИЛА (M ± SD)

Параметр	Исходно (n = 32)		Через 6 месяцев (n = 32)	
	День	Ночь	День	Ночь
Средняя ЧСС/мин Δ	79,4 ± 7,3	65,9 ± 4,5	65,5 ± 4,8** -10,3 ± 7,2	57,8 ± 3,5** -8,1 ± 3,2
САД, мм рт. ст. Δ	162,5 ± 12,4	134,2 ± 6,8	123,5 ± 3,6* -36,0 ± 10,6	111,7 ± 2,7* -22,5 ± 12,7
ДАД, мм рт. ст. Δ	95,7 ± 3,7	87,4 ± 2,2	84,7 ± 2,5* -12,1 ± 7,4	75,6 ± 2,1* -11,8 ± 7,6
ИВ САД, % Δ	42,4 ± 3,2	50,5 ± 2,6	25,4 ± 3,2* -17,0 ± 11,8	23,6 ± 3,1* -26,9 ± 13,6
ИВ ДАД, % Δ	44,7 ± 2,5	43,7 ± 2,5	24,8 ± 2,3* -19,9 ± 12,7	22,1 ± 2,8* -21,6 ± 13,2

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 8

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЗОФЕНОПРИЛА (M ± SD)

Параметр	Исходно (n = 35)		Через 6 месяцев (n = 35)	
	День	Ночь	День	Ночь
Средняя ЧСС/мин Δ	81,6 ± 4,8	66,3 ± 3,7	65,8 ± 3,5** -11,8 ± 3,5	56,3 ± 3,2** -10,0 ± 2,9
САД, мм рт. ст. Δ	160,8 ± 10,3	132,4 ± 8,1	123,2 ± 3,1* -34,3 ± 13,7	112,6 ± 3,5* -19,8 ± 12,6
ДАД, мм рт. ст. Δ	93,4 ± 5,8	86,2 ± 3,5	84,4 ± 2,2* -13,0 ± 8,5	81,5 ± 1,7* -4,7 ± 8,2
ИВ САД, % Δ	46,5 ± 3,3	51,4 ± 2,2	25,1 ± 2,3* -21,4 ± 11,5	24,6 ± 2,3* -26,8 ± 12,7
ИВ ДАД, % Δ	45,5 ± 3,2	43,1 ± 2,5	23,6 ± 2,4* -21,9 ± 13,5	22,8 ± 2,1* -20,3 ± 12,5

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

катастроф, увеличение продолжительности и КЖ, реже развивалась резистентная к терапии тяжелая ХСН [16, 17].

Чувствительность метода оценки РАС изучалась в ряде клинических исследований, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, изменение регуляторно-адаптивных возможностей под влиянием терапии с применением бета-адреноблокаторов с различными фармакохимическими свойствами продемонстрировано у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией. Только терапия с применением небиволола, в сравнении с биспрололом и соталолом, не сопровождалась ухудшением

регуляторно-адаптивных возможностей, в большей степени увеличивала толерантность к физической нагрузке и повышала КЖ. Изучена зависимость регуляторно-адаптивных возможностей человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности [18–20].

В нашей работе обе схемы комбинированной терапии (с применением фозиноприла или зофеноприла) у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в равной степени способствовали улучшению диастолической функции сердца, уменьшению нейрогуморальной гиперактивации и улучшению КЖ. При этом фозиноприл в большей степени повышал регуляторно-адаптивные возможности и увеличивал толерантность к нагрузке. Возможно, этому способ-

ствуют такие свойства фозиноприла, как более высокая липофильность и двойной взаимозаменяемый путь элиминации.

Не исключено, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ комбинированная терапия с применением фозиноприла вследствие более значимого положительного влияния на регуляторно-адаптивные возможности может быть предпочтительней. Однако требуется дальнейшее изучение полученных данных.

Выводы

1. Оба варианта комбинированного лечения продемонстрировали сопоставимые органопротективные и нейромодулирующие результаты.

2. Повышение регуляторно-адаптивных возможностей и увеличение толерантности к нагрузке в большей степени продемонстрировано при терапии фозиноприлом, чем зофеноприлом.

3. Применение фозиноприла у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительней ввиду более значимого повышения регуляторно-адаптивных возможностей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. 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(5):8–158. 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 = Cardiology*. 2018;58(5):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].
2. Genet M, Lee LC, Baillargeon B, Guccione JM, Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(1):112–127. doi.org/10.1007/s10439-015-1351-2
3. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(1):61–67. doi:10.1097/ACO.0000000000000276
4. Ahmed A, Rich MW, Zile M, Sanders PW, Patel K, Zhang Y et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med*. 2013;126 (2):150–161. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.031
5. Wieser M, Rhyner D, Martinelli M, Suter T, Schnegg B, Bösch C et al. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Umsch*. 2018;75(3):180–186. doi:10.1024/0040-5930/a000986

6. Сербян А. О., Алуханян Л. О., Скорикова Л. А., Заболотских Н. В., Алуханян О. А., Потягайло Е. Г. Регуляторно-адаптивные возможности организма при различных формах хронического периодонтита в периоде обострения. Кубанский научный медицинский вестник. 2016;(6):123–7. [Serobyan AO, Alukhanyan LO, Skorikova LA, Zabolotskikh NV, Alukhanyan OA, Potyagailo EG. Regulatory and adaptive capabilities of the body in various forms of chronic periodontitis in the period of exacerbation. *Kubanskiy nauchnij vestnik*. 2016;(6):123–7. In Russian].

7. Трегубов В. Г., Покровский В. М., Канорский С. Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определенной тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012;90(8):32–35. [Tregubov VG, Pokrovsky VM, Kanorsky SG. Quantitative assessment of regulatory-adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Clin Med*. 2012;90(8):32–35. In Russian].

8. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *J Heart Failure*. 2013;14(7):379–472. In Russian].

9. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Горбунов Р. В., Компаниец О. Г., Куценко И. И., Лазарева Л. А. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Под ред. Покровский В. М. Краснодар: Кубань-Книга; 2010. 243 с. [Pokrovskij VM, Abushkevich VG, Gorbunov RV, Companiets OG, Kutsenko II, Lazareva LA et al. Cardiac-respiratory synchronism in the assessment of regulatory and adaptive capabilities of the body. *Krasnodar: Kuban-Kniga*, 2010. 243 p. In Russian].

10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314.

11. Скотников А. С., Юдина Д. Ю., Стахнев Е. Ю. Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства? Лечащий врач. 2018;2:24–30. [Skotnikov AS, Yudina DYU, Staxnev EYu. Antihypertensive treatment of comorbid patient: what are the challenges in the selection of the drug? *Attending Physician*. 2018;2:24–30. In Russian].

12. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(1):3–7.

13. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110(18):2809–2816. doi:10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A

14. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597–603.

15. Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердечная недостаточность. 2003;4(5):261–265. [Carpov YuA, Mareev VYu, Chazova IE. Russian programs to evaluate the effectiveness of treatment with fosinopril in patients with arterial hypertension and heart failure. Project THREE F (FLAG, FASON, FAGOT). *J Heart Fail*. 2003;4(5):261–265. In Russian].

16. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four randomized, double-blind, controlled, prospective studies. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(10):1869–1874. doi:10.1080/03007995.2018.1496076

17. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Бугримова М. А., Патарава С. А., Шаипова А. М. Зофеноприл (Зокардис) — кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *PMЖ.* 2007;4:296. [Preobrazhenskij DV, Sidorenko BA, Bugrimova MA, Pataraya SA, Shaipova AM. Zofenopril (Zokardis) is a cardioselective inhibitor of angiotensin converting enzyme: features of clinical pharmacology and application prospects in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical Journal.* 2007;4:296. In Russian].

18. Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci.* 2016;15(1):19–35. doi:10.1142/S0219635216500060

19. Рокотянская Е. С. Влияние терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса на регуляторно-адаптивный статус. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;(5):102–108. doi:10.25207/1608-6228-2014-5-102-108 [Rokotyanskaya ES. Influence of therapy of chronic heart failure of the III functional class on the regulatory and adaptive status. *Kubanskij Nauchnij Vestnik.* 2014;(5):102–108. doi:10.25207/1608-6228-2014-5-102-108. In Russian].

20. Трегубов В. Г., Шубитидзе И. З., Канорский С. Г., Покровский В. М. Результаты сравнительного исследования эффективности терапии небивололом и соталолом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Клиническая медицина.* 2017;95(11):1050–1056. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-11-1050-1056 [Tregubov VG, Shubitidze IZ, Kanorskij SG, Pokrovskij VM. Results of a comparative study of the effectiveness of treatment with nebivolol and sotalol in patients with ventricular arrhythmias. *Clin Med.* 2017;95(11):1050–1056. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-11-1050-1056. In Russian].

Информация об авторах

Трегубов Виталий Германович — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0635-3598, e-mail: vgtregubov@mail.ru;

Недвеецкая Светлана Николаевна — аспирант кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6940-0315, e-mail: svetlana-90@mail.ru;

Шубитидзе Иосиф Зурабович — врач-кардиолог кардиологического отделения стационара ГБУЗ ККБ № 2 Минздрава Краснодарского края, ORCID: 0000-0002-4588-9515, e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru;

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2761-6249, e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru.

Author information

Vitaliy G. Tregubov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy № 2, Faculty of Advanced Training and Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0003-0635-3598, e-mail: vgtregubov@mail.ru;

Svetlana N. Nedvetskaya, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 2, Faculty of Advanced Training and

Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-6940-0315, e-mail: svetlana-90@mail.ru;

Joseph Z. Shubitidze, MD, Cardiologist, Regional Clinical Hospital № 2, ORCID: 0000-0002-4588-9515, e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru;

Vladimir M. Pokrovskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-2761-6249, e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.28:616.127

Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда

**А. А. Авагимян¹, Л. Г. Мкртчян¹, Н. Б. Конончук²,
Л. В. Кактурский³, Л. Агати⁴**

¹ Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

⁴ Сапиенца — Римский университет, Рим, Италия

Контактная информация:

Авагимян Ашот Арманович,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Ул. Корьюна 2, Ереван, 0025, Армения.
E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.04.21 и принята к печати 14.08.21.

Резюме

В настоящей статье представлен клинический пример асимптоматической дезорганизации миокарда, ассоциированной с приемом препаратов химиотерапевтического ряда. Описывается развитие липоматоза миокарда у пациентки 23 лет, страдающей раком правой молочной железы, прошедшей 4 цикла химиотерапии АС режима и скончавшейся от разрыва мешотчатой аневризмы внутренней сонной артерии размером 14 см. В данной статье представлены как данные инструментально-лабораторных исследований, так и патоморфологического анализа.

Ключевые слова: кардиоонкология, химиотерапия, липоматоз

Для цитирования: Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Конончук Н. Б., Кактурский Л. В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):706–712. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712

Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development

A. A. Avagimyan¹, N. B. Kononchuk¹, L. G. Mkrtchyan²,
L. B. Kaktursky³, L. Agati⁴

¹ Yerevan State Medical University after Mhitar Heratsi,
Yerevan, Republic of Armenia

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

³ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

⁴ Sapienza — University of Rome, Rome, Italy

Corresponding author:

Ashot A. Avagimyan,
Yerevan State Medical University after
Mhitar Heratsi,
2 Koryun street, Yerevan 0025, Armenia
E-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Received 20 April 2021;
accepted 14 August 2021

Abstract

This article presents a clinical case of an asymptomatic myocardial damage associated with the chemotherapy. Myocardial lipomatosis developed in a 23-year-old patient with cancer of the right breast after 4 AC chemotherapy cycles. The death resulted from the rupture of a 14 cm saccular aneurysm of the internal carotid artery. This article presents both the data of instrumental and laboratory tests and pathomorphological analysis.

Key words: cardiooncology, chemotherapy, lipomatosis

For citation: Avagimyan AA, Kononchuk NB, Mkrtchyan LG, Kaktursky LV, Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):706–712. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712

Введение

Кардиоонкология (реже можно встретить термин «онкокардиология») является актуальным и мультидисциплинарным направлением современной медицины, находящимся на стыке кардиологии, онкологии, клинической патологии и других отраслей [1]. Целью изучения данной дисциплины является создание оптимального и инновационного режима кардио- и вазопротекции, который, не уменьшая результативности проводимого противоракового лечения, понизит сердечно-сосудистую смертность и улучшит качество жизни пациентов, получающих химиотерапию [2].

Стоит отметить, что все химиотерапевтические препараты в той или иной степени вызывают изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы, тем самым оказывая свое кардиотоксическое воздействие [3]. Последнее подразумевает под собой степень деструктивного воздействия того или иного токсина, проявляющегося неспецифической клинической симптоматикой, электрофизиологической дестабилизацией миокарда, клиническим или субклиническим сни-

жением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), повышением концентрации маркеров миокардиального повреждения, стресса и ремоделирования, а также биомеханического стресса кардиомиоцитов [4].

Примечательно, что вопрос о кардиотоксичности химиопрепаратов был поднят еще в 60-х годах прошлого века в связи с открытием доксорубицина и изучением его негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [5]. Однако даже сейчас, в эру динамического развития возможностей фармакотерапии онкологических заболеваний, антрациклины отнюдь не утратили своей востребованности и до сих пор остаются незаменимым компонентом многих режимов химиотерапевтического лечения [6].

В настоящей статье поднимается вопрос развития липоматоза миокарда предсердий у молодой пациентки с отсутствием коморбидной патологии и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые, вероятно, ассоциированы с проводимой химиотерапией рака молочной железы.

Клинический пример

Пациентка А. Ш., 23 года, *нормостенического телосложения, индекс массы тела 18,7 кг/м²*, обратилась к терапевту районной поликлиники с жалобами на постоянное чувство дискомфорта и ощущение инородного тела в правой молочной железе, нарастающую слабость, необоснованное снижение массы тела, перепады настроения, чувство жара, озноба и паники. Максимальная температура в период чувства жара — 37,2°C. Боль в толще молочной железы возникала спонтанно, вне зависимости от времени суток, различной интенсивности. При проведении пальпации молочной железы обнаружено уплотнение, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию к онкологу.

Anamnesis morbi: женщина считала себя больной с мая 2019 года. В дебюте заболевания трудоспособность сохранялась, однако, в силу динамического развития общей мышечной слабости, наблюдалось ее постепенное снижение. Развитие болевого синдрома протекало волнообразно: с каждым новым обострением увеличивались интенсивность и продолжительность болевого синдрома в грудной области. Пациентка связывала данное ощущение с возможным стрессом.

Anamnesis vitae: прививочный паспорт соответствует стандарту Министерства здравоохранения. Период наступления менархе — 12 лет, замужем, имеет 1 ребенка, от лактации не отказывалась. Прием противозачаточных препаратов, алкоголя, наркотических средств, а также курение отрицала. Менструальный цикл без особенностей. Не работает. Имеет высшее образование в сфере культуры. Отмечает сбалансированное, дробное питание. Аллергологический анамнез не отягощен.

Обратившись к онкологу, получила следующее заключение: рак правой молочной железы T1N1M0, HER2 отрицательный, гормонально неактивный. Пациентке было назначено лечение:

- 4 неoadъювантных курса химиотерапии в AC режиме: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день. Кумулятивная доза доксорубицина составила 240 мг/м², а циклофосфамида — 2400 мг/м²,
- субтотальная радикальная резекция правой молочной железы,
- 3 адъювантных курса химиотерапии в FEC режиме (фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + эпирубицин 50–100 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели).

Перед проведением химиотерапии с целью профилактики кардиотоксичности было проведено кардиологическое обследование пациентки:

1. Перкуторно границы сердца не расширены, аускультативно тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 120/75 мм рт. ст. Пульс — 78 уд/мин.

2. Электрокардиограмма (ЭКГ) — ритм сердца правильный, синусовый, положение электрической оси сердца — нормальное. Частота сердечных сокращений — 67 уд/мин. Специфические ЭКГ изменения отсутствуют (рис. 1).

3. Эхокардиография сердца (ЭхоКГ) — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Симпсону 55%. Давление в легочной артерии — 35 мм рт. ст. Толщина задней стенки ЛЖ — 0,7 см. Конечнo-диастолический объем ЛЖ — 85 мл. Конечнo-диастолический размер ЛЖ — 5 см. Толщина межжелудочковой перегородки — 0,8 см. Клапанный аппарат интактный. Патологический ток крови отсутствует. Очаги гипокинеза отсутствуют.

Рисунок 1. ЭКГ пациентки перед началом проведения химиотерапии



4. Параметры липидограммы, коагулограммы и электролитного профиля в пределах референтных значений (таб.).

5. При лабораторном (табл.) и ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы патологии не выявлено.

6. Уровень печеночных проб в норме. Показатель общего, биохимического и бактериологического анализов мочи, а также уровни креатинина, мочевины и цистатина С в крови без отклонений от нормы (таб.).

7. При проведении УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено.

8. Рентгенограмма органов грудной клетки без патологии. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки метастазов не обнаружено. Признаки липоматоза миокарда не определялись.

9. Вирусологические тесты на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр — отрицательные.

Таким образом, после оценки состояния сердечно-сосудистой системы был проведен первый курс химиотерапии в режиме АС. Все 4 курса химиопрепарата пациентка перенесла удовлетворительно, с минимальным количеством жалоб со стороны пищеварительной системы: изжога, боль в эпигастрии, возникающая после приема пищи, нарушение стула и снижение массы тела. Было выявлено переходящее симптомное повышение АД до 160/120 мм рт. ст.

После окончания полного курса неоадьювантной полихимиотерапии жалоб со стороны сердца женщина не предъявляла. Пациентке было проведено ЭКГ (рис. 2), ЭхоКГ с определением speckle-tracking (рис. 3). Данных о наличии субклинической кардиомиопатии не определялось.

В связи с повышением АД в период введения химиопрепаратов было проведено суточное мониторирование АД, показатели которого сохранялись в пределах нормы. Концентрация кардиомаркеров N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) и тропонина I не превышали референтные значения, уровень GDF-15 соответствовал верхней границе нормы.

В силу отсутствия доказательных данных касательно целесообразности применения того или иного режима профилактики и лечения химиотерапией индуцированной патологии сердца и сосудов решение о назначении триметазида (35 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки) и лизиноприла (2,5 мг 1 раз в сутки без последующего увеличения дозы) базировалось на наличии определенного кардиопротекторного потенциала последних, а также было связано с предстоящими курсами химиотерапии.

Таблица
ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наименование исследуемого маркера	Показатель
Общий холестерин	4,8 ммоль/л
ЛПВП	1,6 ммоль/л
ЛПНП	2,7 ммоль/л
Триглицериды	1,1 ммоль/л
Тропонин I	0,011 нг/мл
GDF-15*	23,6 пг/мл
АЛТ	29 Е/л
АСТ	15 Е/л
ГГТ	31 Е/л
ЩФ	54 Е/л
Билирубин общий	8,3 ммоль/л
Альбумин	41 г/л
Мочевина	5,3 ммоль/л
Креатинин	69 мкмоль/л
Цистатин С	0,73 мг/л
Глюкоза	5,15 ммоль/л
Инсулин	6,45 мкЕд/мл
ТТГ	0,9 мЕд/мл
Т3 свободный	4,9 пмоль/л
Т4 свободный	17,04 пмоль/л
Высокочувствительный С-реактивный белок	0,9 мг/л
Калий	4,9 ммоль/л
Натрий	140,94 ммоль/л
Кальций (общий)	2,50 ммоль/л
МНО	1,01
Протромбиновое время	11 сек
Протромбиновый индекс	88,3 %
Активированное частичное тромбопластиновое время	29,7 сек
Фибриноген	3,2 г/л
NT-pro-BNP	76 пг/мл

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ТТГ — тиреотропный гормон; МНО — международное нормализованное отношение; NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона; * — исследование GDF-15, проводилось с использованием ELISA Genie Human Growth/differentiation factor 15 (GDF15) ELISA Kit, код: HUEB0047.

За 2 дня до проведения оперативного лечения, со слов родственников, у пациентки внезапно появилось чувство тошноты и светобоязни. Через 20–30 минут стала беспокоить распирающая головная боль, из-за чего пациентка приняла комбинированный препарат, содержащий парацетамол и ибупрофен. На непродолжительное время отмечалось улучшение состояния, однако через час после приема препарата развились нарушения слуха, онемение конеч-

Рисунок 2. ЭКГ-исследование после 4 курсов химиотерапии АС режима



ностей и дизартрия. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая зарегистрировала клиническую смерть пациентки. Реанимационные мероприятия оказались безрезультатными.

При проведении патологоанатомического исследования установлено, что смерть наступила от разрыва мешотчатой аневризмы внутренней сонной артерии диаметром 14 см.

Однако наше внимание привлекла случайная патоморфологическая находка — липоматоз миокарда правого предсердия, что, вероятно, могло быть связано с АС режимом химиотерапии. Камеры сердца не расширены. Межпредсердная перегородка не утолщена. Гистологический материал был взят из участка свободной стенки миокарда правого предсердия и исследован микроскопически, при помощи световой (рис. 4А) и электронной микроскопии (рис. 4Б). Снимки макроскопического материала не сохранены.

Обсуждение

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является актуальной мультидисциплинарной проблемой, на urgency которой указывают данные регистра CARDIOTOX-2020. Известно, что встречаемость сердечно-сосудистых событий среди пациентов онкологического профиля, получивших химиотерапевтическое лечение рака, в 3,6 раза выше по сравнению с представителями в общей популяции [7].

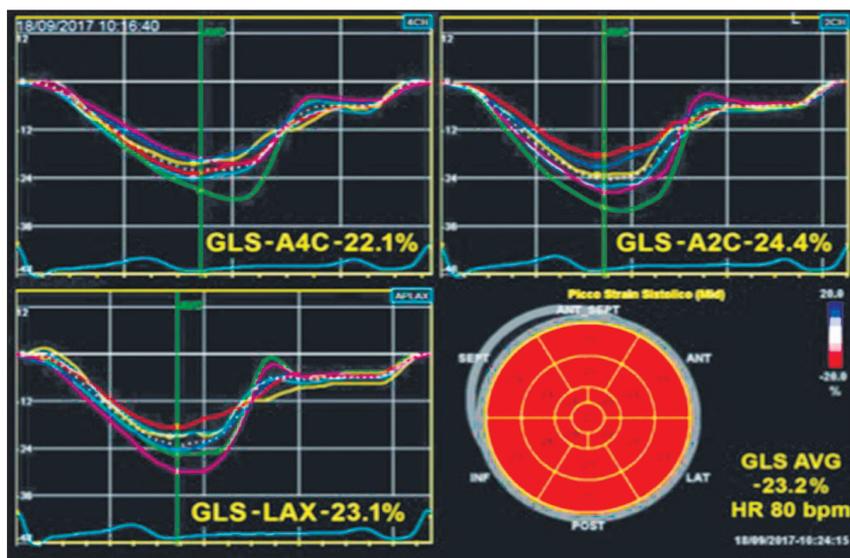
АС режим химиотерапии, назначенный данной пациентке, является неотъемлемой составляющей комплексного лечения рака молочной железы. В отличие от доксорубина, циклофосфамид сам по себе не обладает кардиотоксичным потенциалом. Однако, метаболизируясь в печени, провоцирует

образование определенного числа метаболитов, из которых наиболее кардиотоксичными являются акролеин и 4-гидроксициклофосфамид [8].

Известными молекулярными механизмами развития кардиотоксичности антрациклинов являются следующие [9]: оксидативный и кальциевый стресс, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикулума, дестабилизация сигналинга топоизомераз, нейрегулина 1, сиртуинов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение интрамиокардиальной транспортировки железа и так далее. В результате наблюдаются альтерация миокарда, воспаление с повышением уровня цитокинов, гибель клеток (некроз и апоптоз), запуск профибротических изменений. Эти изменения приводят к понижению перфузии миокарда с последующей активацией HIF-сигналинга [10]. В результате ишемии, энергетического дисбаланса, нарушения метаболизма миокарда и токсического поражения кардиомиоцитов развивается жировая дистрофия миокарда [11], являющаяся субстратом аритмогенеза и, следовательно, причиной дестабилизации электрофизиологической константы миокарда с развитием различных нарушений ритма и проводимости, от синусовой тахикардии до трепетания предсердий, то есть развивается синдром электрофизиологически нестабильного миокарда [12]. Все вышеотмеченные звенья молекулярного континуума в конечном итоге приводят к нарушению энергетического баланса кардиомиоцитов, с высоким риском развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

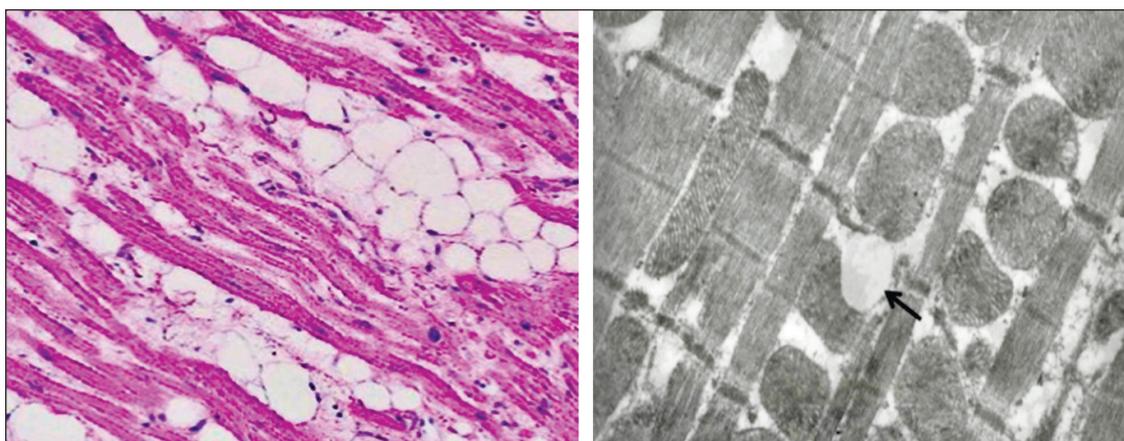
Стоит отметить, что у пациентки были выявлены некие электрокардиографические сдвиги на фоне терапии рака, появление которых может быть следствием развития и прогрессирования липома-

Рисунок 3. Данные ЭхоКГ, проведенной после проведения 4 курсов химиотерапии



Примечание: ультразвуковой аппарат Vivid 7, General Electric Medical Systems, Horten (Норвегия), данные speckle-tracking получены онлайн с использованием EchoPAC PC, version 6.0.0, GE Healthcare, Chalfont St. Giles (Великобритания).

Рисунок 4 А, Б. Патоморфологические исследования биоптатов миокарда правого предсердия



Примечание: Рисунок 4А. Срез свободной стенки миокарда правого предсердия. На гистологическом препарате визуализируются очаги жировой дистрофии миокарда, дезорганизующие целостность органа. Увеличение x250. Микроскоп: Levenhuk 720В, бинокулярный. Окраска гематоксилином и эозином. Рисунок 4Б. Срез миокарда правого предсердия. На данном препарате визуализируется потеря поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Митохондрии полиморфны. Ультраструктура вставочных дисков характеризуется уменьшением их извилистости, а также локальными расширениями пространства между их мембранами. Наблюдаются размытость Z-линий и исчезновение миофиламентов. Микроскоп: электронный микроскоп Argeo 2.

тоза миокарда предсердий. Выявленный липоматоз правого предсердия можно расценить как вероятное осложнение кардиотоксичности полихимиотерапии рака молочной железы. Примечательно, что при анализе мировой литературы аналогичные клинические случаи, описывающие поражение предсердий при приеме химиотерапии, нами не были найдены, следовательно, данные, освещенные в нашей статье, несут определенный научно-практический интерес и диктуют более прицельное изучение патофизиологических механизмов и динамики морфологических изменений.

В настоящее время при всем имеющемся диагностическом арсенале установление точного диагноза липоматоза предсердий остается затрудненным. Наибольшей диагностической точностью обладает эндомикардиальная биопсия. Однако из-за высокой инвазивности и малой доступности применение данного метода исследования ограничено в рутинной медицинской практике. В связи с этим усовершенствование и внедрение новых визуализирующих методов диагностики в кардиологии являются принципиально необходимыми.

Выводы

Представленный случай демонстрирует urgency проблемы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Несмотря на то, что причиной гибели пациентки являлась аневризма сосудов головного мозга, а липоматоз миокарда стал случайной патологоанатомической находкой, стоит констатировать факт наличия миокардиального ремоделирования, который в силу молодого возраста, отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии, вероятно, связан именно с негативным влиянием полихимиотерапии на миокард.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Anker MS, Lena A, Hadzibegovic S, Belenkov Y, Bergler-Klein J, A de Boer R et al. Modern-day cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2018. ESC Heart Fail. 2018;5(6):1083–1091.
2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–1960. doi:10.1002/ejhf.1920
4. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1966–1983. doi:10.1002/ejhf.2017
5. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer. 1973;32(2):302–14. doi:10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::aid-cnrc2820320205>3.0.co;2-2
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171–190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023
7. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020;41(18):1720–1729. doi:10.1093/eurheartj/ehaa006
8. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018;104(12):971–977. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103
9. Renu K, Abilash V G, Tirupathi Pichiah PB, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — an update. Eur J Pharmacol. 2018;818:241–253. doi:10.1016/j.ejphar.2017.10.043
10. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarjani K, Pogosova N, Sarrafzadegan N. Anthracycline associated distur-

bances of cardiovascular homeostasis. Current Problems in Cardiology. 2021;100909. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100909

11. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev. 2005;85(3):1093–1129. doi:10.1152/physrev.00006.2004

12. Taegtmeier H, Lam T, Davogustto G. Cardiac metabolism in perspective. Compr Physiol. 2016;6(4):1675–1699. doi:10.1002/cphy.c150056

Информация об авторах

Авагимян Ашот Арманович — преподаватель кафедры патологической анатомии, ординатор по специальности «Внутренние болезни» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, ORCID: 0000–0002–5383–8355;

Мкртчян Лусине Генриховна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, ORCID: 0000–0001–5357–1518;

Конончук Наталия Борисовна — заведующая кардиологическим отделением Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска, ORCID: 0000–0003–2473–2444;

Кактурский Лев Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ORCID: 0000–0001–7896–2080;

Агати Лючиано — доктор медицинских наук по сердечно-сосудистой медицине, профессор кафедры сердечно-сосудистых, респираторных, нефрологических и гериатрических наук, Сапиенца — Римский университет, ORCID: 0000–0003–3186–1797.

Author information

Ashot A. Avagimyan, MD, Lecturer, Pathological Anatomy Department, Resident in Internal Medicine, Yerevan State Medical University named after M. Heratsi, ORCID: 0000–0002–5383–8355;

Lusine G. Mkrtychyan, MD, Head, Cardiology Department, City Clinical Emergency Hospital, Minsk, ORCID: 0000–0001–5357–1518;

Natalia B. Kononchuk, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, City Clinical Emergency Hospital, Minsk, ORCID: 0000–0003–2473–2444;

Lev V. Kakturskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Human Morphology, ORCID: 0000–0001–7896–2080;

Luciano Agati, MD, PhD in Cardiovascular Medicine, Professor, Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological and Geriatric Sciences, Sapienza — University of Rome, ORCID: 0000–0003–3186–1797.