

**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

Лопатин Ю. М. (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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

Тираж — 5 000 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.: +7(812)702-37-33.

Е-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

Yu. M. Lopatin (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
The Journal is included
in Russian Science 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: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 224** Головкова-Кучерявая М. С., Янишевский С. Н., Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Свиряев Ю. В. **Патогенетические аспекты взаимосвязи ишемического инсульта и нарушений дыхания во сне**
- 235** Бастриков О. Ю., Исаева Е. Р., Григоричева Е. А., Цейликман В. Э. **Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечно-сосудистым риском**
- 243** Гуревич А. П., Емельянов И. В., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Ротарь О. П., Кудаев Ю. А., Чернявский М. А., Конради А. О. **Жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой брюшной аорты**
- 253** Рахматуллин А. Р., Кутлубаев М. А. **Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий: частота и клинико-лабораторные корреляты**
- 260** Стаценко М. Е., Стрельцова А. М. **Клиническое значение определения эпикардального жира у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени**
- 270** Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Бурова С. А. **Пароксизмальная фибрилляция предсердий и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией**

Content:

- 224** Golovkova-Kucheriavaia M.S., Yanishevskiy S. N., Bochkarev M. V., Korostovtseva L. S., Sviryaev Yu. V. **Pathogenetic links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing**
- 235** Bastrikov O. Yu., Isaeva E. R., Grigorigheva E. A., Tseylikman V. E. **Effectiveness of psychocorrective interventions in cardiovascular risk management**
- 243** Gurevich A. P., Emelyanov I. V., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Rotar O. P., Kudaev Y. A., Chernyavskiy M. A., Konradi A. O. **Arterial stiffness and central aortic blood pressure in patients with hypertension and abdominal aortic aneurysm**
- 253** Rakhmatullin A. R., Kutlubaeв M. A. **Combination of hyperhomocysteinemia and hypertension in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries: the frequency, clinical and laboratory correlates**
- 260** Statsenko M. E., Streltsova A. M. **Clinical significance of epicardial fat assessment in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease**
- 270** Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Burova S. A. **Paroxysmal atrial fibrillation and the left heart structure and function in hypertensive patients**

Содержание:

- 280** Агарков Н. М., Макконен К. Ф.,
Титов А. А., Митихина М. С.,
Колпина Л. В. **Изменения липидограммы
и системы гемостаза у пожилых
пациентов с инфарктом миокарда,
артериальной гипертензией
в зависимости от выраженности синдрома
старческой астении**
- 289** Хаишева Л. А., Глова С. Е., Шлык С. В.
**Антигипертензивная терапия
у пациентов с сопутствующей
хронической обструктивной болезнью
легких**
- 300** Вахненко Ю. В., Доровских И. Е.,
Поляков Д. С., Любенков К. А.
**Расслаивающая аневризма аорты
после протезирования двустворчатого
аортального клапана**

Content:

- 280** Agarkov N. M., Makkonen K. F.,
Titov A. A., Mitikhina M. S.,
Kolpina L. V. **Changes in lipidogram
and hemostasis system in elderly patients
with myocardial infarction, hypertension
depending on the severity of senile asthenia
syndrome**
- 289** Khaisheva L. A., Glova S. E.,
Shlyk S. V. **Antihypertensive therapy
in patients with concomitant chronic
obstructive pulmonary disease**
- 300** Vahnenko J. V., Dorovskih I. E.,
Polyakov D. S., Lyubenkov K. A.
**Dissecting aortic aneurysm after
prosthetics of the bicuspid aortic valve**



Дорогие читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия», посвященный проблеме коморбидности. Излишне говорить о том, что коморбидность представляет собой вызов для медицинских работников и системы здравоохранения в целом. Ведение коморбидных больных требует учета большого количества факторов, определяющих успешность лечения. Вот почему клинические исследования, направленные на изучение коморбидных больных, всегда вызывают неподдельный интерес у профессионального сообщества, объединяющего как научных работников, так и практикующих врачей.

Этот выпуск журнала открывают два замечательных литературных обзора, в которых читатели найдут много познавательного и интересного в отношении особенностей патогенеза нарушений дыхания во сне у пациентов с инсультом и эффективности психотерапевтических, психофармакологических и психосоциальных вмешательств в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Наши читатели смогут познакомиться с результатами оригинальных исследований по изучению эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, распространенности гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, клинического значения определения эпикардального жира у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, изменений

липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении.

В контексте оценки поражения органов-мишеней у коморбидных больных заслуживает внимание исследование, посвященное изучению показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца, включая глобальный стрейн левого желудочка и стрейн левого предсердия у больных артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Несомненный интерес представляют работы, в которых изучалось состояние магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой брюшной аорты, а также анализ факторов, способствующих развитию расслаивающей аневризмы аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана.

Будем надеяться, что представленные выше исследования не только заинтересуют наших читателей, но и подтолкнут их к тому, чтобы поделиться своим опытом и результатами собственных исследований на страницах журнала «Артериальная гипертензия».

С уважением,

член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор
Ю. М. Лопатин

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24-008.444+616.831-005

Патогенетические аспекты взаимосвязи ишемического инсульта и нарушений дыхания во сне

**М. С. Головкова-Кучерявая, С. Н. Янишевский,
М. В. Бочкарев, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Свиряев**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Головкова-Кучерявая
Мария Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: golovkova_ms@almzovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
14.01.22 и принята к печати 29.06.22.

Резюме

Обзор посвящен патофизиологическим основам взаимосвязи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и нарушений дыхания во сне. Наряду с основными механизмами реализации патологического действия апноэ во сне на сердечно-сосудистую систему, такими как интермиттирующая гипоксемия, нарушение структуры сна и колебания внутригрудного давления, нарушение симпатико-парасимпатического баланса, оксидативный стресс, рассматриваются генетические факторы и роль лимфатической системы. В обзоре представлены данные о влиянии нарушений дыхания во сне на развитие различных подтипов ОНМК по классификации TOAST и так называемого «инсульта пробуждения», а также потенциальные механизмы, через которые повреждение головного мозга может способствовать возникновению апноэ во сне или усугублению уже имеющихся нарушений.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, обструктивное апноэ во сне, центральное апноэ во сне, инсульт, лимфатическая система, генетические факторы

Для цитирования: Головкова-Кучерявая М. С., Янишевский С. Н., Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Свиряев Ю. В. Патогенетические аспекты взаимосвязи ишемического инсульта и нарушений дыхания во сне. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):224–234. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234

Pathogenetic links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing

**M. S. Golovkova-Kucheriavaia, S. N. Yanishevskiy,
M. V. Bochkarev, L. S. Korostovtseva, Yu. V. Sviryaev**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria S. Golovkova-Kucheriavaia,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: golovkova_ms@almazovcentre.ru

Received 14 January 2022;
accepted 29 June 2022.

Abstract

The paper reviews the pathophysiological links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing. We discuss well-known mechanisms, such as intermittent hypoxemia, disturbed sleep structure and fluctuations in intrathoracic pressure, autonomic imbalance, oxidative stress, as well as genetic factors and the role of glymphatic system. The impact of sleep-disordered breathing on the development of various subtypes of stroke (according to the TOAST classification) and the so-called “wake-up stroke” is presented.

Key words: sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, stroke, glymphatic system, genetic polymorphisms

For citation: Golovkova-Kucheriavaia MS, Yanishevskiy SN, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev Yu V. Pathogenetic links between ischemic stroke and sleep-disordered breathing. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(3)::224–234. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234

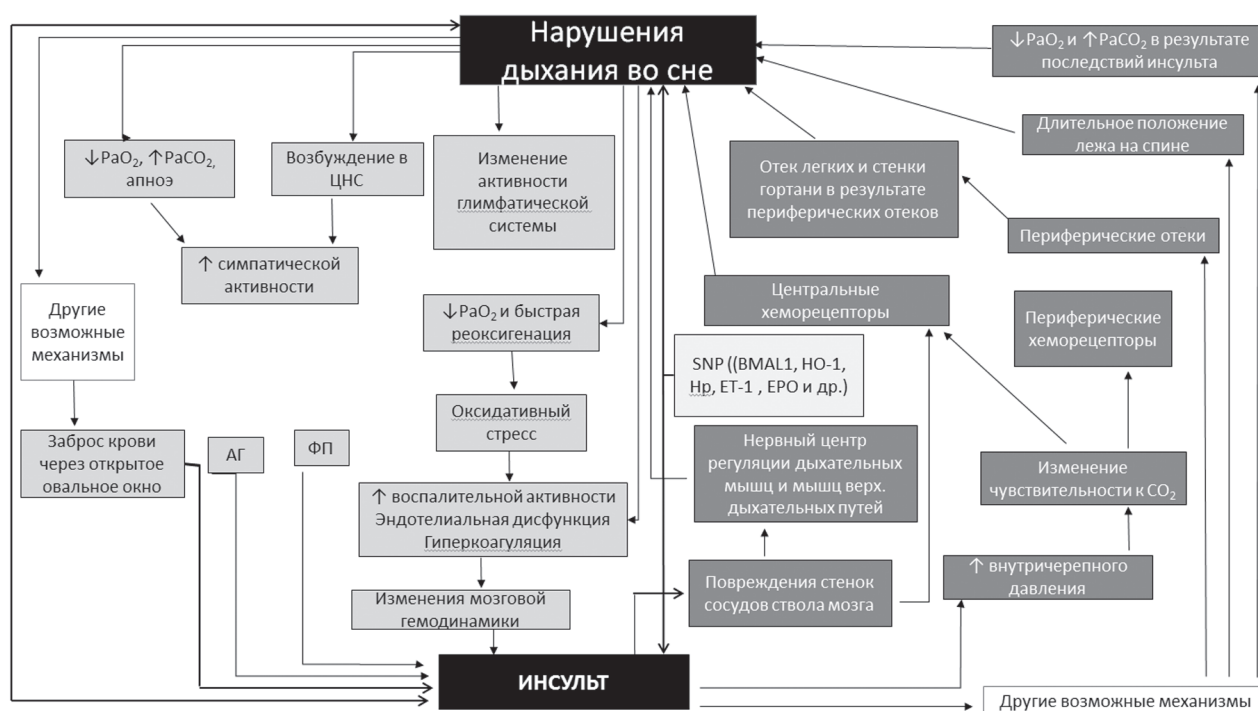
В последние десятилетия получен большой объем доказательств, демонстрирующих наличие взаимосвязи между нарушениями дыхания во сне и развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Кроме того, наличие ОНМК в анамнезе является фактором риска (ФР) формирования различных форм расстройств дыхания во сне [3, 4]. Пациенты с инсультом и сонным апноэ в большей степени предрасположены к нарастанию неврологического дефицита на ранних стадиях ОНМК [4], более длительному времени пребывания в стационаре [6], к худшему восстановлению когнитивной и функциональной активности по сравнению с пациентами с инсультом без сонного апноэ [7].

У пациентов, имеющих ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе, нередко выявляются различные типы нарушений дыхания во сне [8]. Так, частота центрального апноэ (ЦА) у пациентов с инсультом составляет около 40 % [9]. Данные исследования

Sleep Heart Health Study показали, что наличие ЦА коррелирует с изменениями на МРТ [10] и является независимым ФР инсульта у пожилых пациентов [11]. Распространенность обструктивного апноэ (ОА) среди пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками значительно выше, чем ЦА, и составляет 72 % при индексе апноэ-гипопноэ (ИАГ) более 5/час [12].

Патофизиологическая связь между нарушением дыхания во сне и инсультом опосредована различными механизмами, которые во многом изучены, но до конца не систематизированы (рис.). Одной из возможных причин может быть ассоциация расстройств дыхания во сне с артериальной гипертензией (АГ), что было продемонстрировано в нескольких исследованиях, при этом связь отмечалась независимо от пола, массы тела, возраста и других ФР сердечно-сосудистых заболеваний [13–16]. Тем не менее описаны и другие патофизиологические механизмы ассоциации инсульта и нарушений ды-

Рисунок. Взаимосвязь нарушений дыхания во сне и инсульта [20]



Примечание: PaO_2 — парциальное давление кислорода; PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа; ЦНС — центральная нервная система; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; SNP — однонуклеотидные полиморфизмы.

хания во сне, в том числе гемореологические [17] и изменения, связанные с церебральной гемодинамикой [18]. Также имеются данные о корреляции расстройств дыхания во сне с эндотелиальной дисфункцией, что, вероятно, связано с интермиттирующей гипоксемией [19].

Целью настоящего обзора явилось обобщение данных литературы, касающихся особенностей патогенеза нарушений дыхания во сне у пациентов с инсультом.

Патогенетические механизмы нарушений дыхания во сне и инсульта

В настоящее время выделяют основные механизмы патологического действия апноэ во сне [21], которые запускают каскад взаимосвязанных процессов, приводя к повреждению сердечно-сосудистой системы на различных уровнях:

- 1) интермиттирующая гипоксемия и гиперкапния;
- 2) нарушение структуры сна;
- 3) отрицательные колебания внутригрудного давления.

Эти механизмы способствуют смещению симпатико-парасимпатического баланса в сторону повышения симпатического тонуса. У здоровых людей симпатическая активность снижается во время фазы

медленного сна [22], однако у пациентов с нарушением дыхания во сне повышенная симпатическая активность отмечается как во время сна, так и в период бодрствования.

Реакция хеморефлекса контролирует дыхание через систему отрицательной обратной связи в зависимости от парциального давления CO_2 (PaCO_2) в крови. У лиц с «нормальной» хемочувствительностью увеличение PaCO_2 усиливает вентиляцию легких, а уменьшение PaCO_2 — снижает. У лиц с «аномальной» хемочувствительностью увеличение PaCO_2 приводит к увеличению вентиляции выше нормы, что может способствовать развитию респираторного алкалоза. Поражение дыхательных центров в продолговатом мозге ведет к снижению хемочувствительности во время бодрствования (включая периоды физической нагрузки) и сна. Периферические хеморецепторы увеличивают активность симпатической нервной системы, что приводит к скачкам артериального давления (АД) [23]. Периферическая хеморефлекторная активность при отсутствии дыхания («рефлекс ныряльщика») способствует повышению симпатической активности в периферических сосудах, что приводит к вазоспазму, и одновременно увеличивает активность блуждающего нерва, вызывая брадикардию. Активация центральных хеморецепторов усиливает симпатическую нервную передачу и повышает АД.

Повышение АД и увеличение минутного объема вентиляции легких ингибируют симпатический ответ на активацию хеморефлекса [23].

Избыточная симпатическая активация препятствует физиологическому снижению ночного АД с формированием суточного профиля “non-dipper”, который ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Показано, что риск ОНМК увеличивается у пациентов с резистентной АГ [25, 26].

Изменения АД коррелируют с изменением скорости мозгового кровотока. Повторные колебания АД могут вести к повышению проницаемости капилляров, а также ремоделированию мелких артерий и артериол. Важным компонентом цереброваскулярной регуляции, который, как сообщается, нарушается при расстройстве дыхания во сне, является ауторегуляция — механизм, за счет которого сосуды головного мозга могут самостоятельно поддерживать относительно постоянный кровоток при колебаниях перфузионного (то есть артериального) давления. При нарушении церебральной сосудистой ауторегуляции мозговое кровообращение пассивно изменяется вслед за изменениями системного АД, увеличивая риск церебральной ишемии при гипотензии и цереброваскулярных повреждениях при скачках АД, возникающих при апноэ [27].

Повышение АД приводит к повреждению эндотелия и нарушению функций гематоэнцефалического барьера, а резкое падение АД делает мозг уязвимым для ишемии, особенно в зонах смежного кровоснабжения и в области терминальных артерий [28, 29]. Кроме того, в острейшем периоде инсульта ядро инфаркта окружено областью с нарушенным кровотоком — зоной ишемической полутени (пенумбры), за счет которой инфаркт может увеличиваться, что проявляется нарастанием симптомов, а впоследствии ухудшает процесс восстановления [29]. Помимо этого, во время острой фазы инсульта из-за гиперкапнии, связанной с сонным апноэ, сосуды головного мозга могут избирательно расширяться, что будет приводить к перераспределению кровотока и еще большему его уменьшению в зонах с уже нарушенным кровоснабжением. Это состояние, которое называют синдромом обкрадывания или «феноменом Робин Гуда» [30], приводит к пагубным последствиям для ишемизированных областей головного мозга.

Воспалительные и оксидативные реакции при нарушении дыхания во сне

Быстрая реоксигенация в конце эпизодов ОА и гипопноэ увеличивает выработку свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу

и повышает экспрессию ядерного фактора каппа В, стимулирующего воспалительные реакции [31]. Уровни циркулирующих воспалительных биомаркеров у взрослых с ОА, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor — TNF) и С-реактивный белок, уменьшаются после CPAP-терапии (от англ. CPAP — continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) [32]. Увеличение окислительного стресса и воспалительной активности из-за интермиттирующей гипоксии/реоксигенации в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией у взрослых с ОА может повреждать эндотелий кровеносных сосудов и способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [33].

С. Y. Chen и соавторы (2015) изучили окислительный стресс и воспалительный ответ, связанные с ОА, у пациентов с ИИ. Среди пациентов с тяжелым ОА уровни С-реактивного белка, IL-6 и общий антиоксидантный статус (total antioxidant status — TAS) положительно коррелировали с индексом десатурации, кроме того, уровень TAS отрицательно коррелировал со средним насыщением артериальной крови кислородом (SaO_2). Результаты регрессионного анализа показали, что уровень TAS оставался значимым и отрицательно коррелировал со средним уровнем SaO_2 , более того, уровни С-реактивного белка коррелировали с ИАГ и индексом десатурации после контроля ковариат. Авторы пришли к заключению, что при гипоксии развивается преимущественно адаптивный антиоксидантный ответ, и вклад ОА в воспалительную реакцию при ИИ снижается [34].

В исследовании G. Ifergane с соавторами (2016) уровни всех оцениваемых биомаркеров, участвующих в воспалительных реакциях, у пациентов с ИИ были выше среди пациентов с ИАГ ≥ 15 в час сна: TNF- α (6,39 против 3,57 пг/мл), IL-6 (6,64 против 3,14 пг/мл) и ингибитор активатора плазминогена-1 (176,64 против 98,48 пг/мл). После стратификации пациентов по ИАГ на 3 группы (< 5 , 5–14 и ≥ 15 в час сна) только группа с наивысшим ИАГ отличалась от двух других групп по уровням биомаркеров [35].

С-реактивный белок, фибриноген, рецепторы TNF- α типа 1 и 2 (TNF-R 1 и TNF-R 2) повышены у пациентов, перенесших инсульт, с ИАГ ≥ 10 в час сна, при оценке через 72 часа после госпитализации [36]. Уровни TNF-R 1 и TNF-R 2 коррелировали с ИАГ [37]. В другом исследовании, включившем 50 пациентов с инсультом в течение первой недели после поступления в стационар [38], уровни IL-6 оказались выше у пациентов с ИАГ ≥ 30 в час сна

по сравнению с пациентами с ИАГ < 30 в час сна. Уровни IL-6 не коррелировали с ИАГ, но у пациентов с ИАГ ≥ 30 в час сна они отрицательно коррелировали с минимальным уровнем насыщения крови кислородом. Такие корреляции не были обнаружены для уровней IL-1 или TNF- α . Тем не менее, как было неоднократно продемонстрировано [39], уровень воспалительных цитокинов повышен у больных с ОА как без инсульта, так и в особенности после острого ИИ [40].

Эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется снижением выработки оксида азота, а также усилением оксидативного стресса [29, 41], считается еще одним связующим звеном между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [33]. Однако обсервационное исследование у взрослых с инсультом не обнаружило взаимосвязи между тяжестью расстройств дыхания во сне и эндотелиальной дисфункцией [42].

Обструктивное апноэ во сне и фибрилляция предсердий

Нелеченое ОА является состоянием, predisposing к возникновению фибрилляции предсердий. По данным крупных эпидемиологических исследований, наличие диагноза ОА и степень его тяжести связаны с увеличением частоты фибрилляции предсердий (относительный риск 1,55; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,21–2,00) [43, 44], что может обуславливать высокий риск развития инсульта, особенно кардиоэмболического патогенетического подтипа, при ОА [45, 46].

Среди потенциально способствующих развитию фибрилляции предсердий факторов, связанных с ОА, выделяют симпатическую гиперреактивность, воспаление с поражением сосудистой стенки, влияние на вариабельность сердечного ритма и ремоделирование миокарда [43]. Дыхательные усилия на фоне перекрытых верхних дыхательных путей сопровождается нарастанием отрицательного внутригрудного давления [22], что, в свою очередь, приводит к изменению давления во внутригрудных сосудистых структурах и камерах сердца. В результате происходит активация чувствительных к растяжению ионных каналов предсердий, что может способствовать развитию предсердных аритмий, в том числе фибрилляции предсердий. Кроме того, колебания внутригрудного давления, повторяющиеся в течение ночи на протяжении длительного времени, приводят к увеличению пред- и постнагрузки и ремоделированию миокарда — гипертрофии левого и правого желудочка с уменьшением ударного объема, структурному и электрическому ремоделированию предсердий [47].

Обструктивное апноэ в сне и открытое овальное отверстие

Наличие незаращенного открытого овального отверстия у лиц с ОА является еще одним фактором, ассоциированным с повышенным риском развития инсульта (кардиоэмболического подтипа), что обусловлено шунтированием крови из правой половины сердца в левую при колебаниях внутригрудного давления на фоне эпизодов обструкции верхних дыхательных путей и развитием парадоксальной эмболии. В исследовании М. К. Mojadidi с соавторами (2015) было показано, что открытое овальное окно у пациентов с ОА выявлялось в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без ОА (42 % и 19 % соответственно; $p < 0,001$) [48].

Обструктивное апноэ во сне и атеросклероз сонных артерий

Нарушения дыхания во время сна могут усугублять течение атеросклероза сонных артерий, являющегося одной из наиболее распространенных причин развития инсульта (преимущественно атеротромботического подтипа). Наблюдающаяся при храпе вибрация потенциально может быть вовлечена в механизм повреждения эндотелия сонной артерии, что приводит как к формированию атеросклеротических бляшек, так и к инициации разрыва атеросклеротической бляшки [50]. Несколько обсервационных исследований показали, что у лиц с храпом увеличена толщина комплекса интима-медиа сонной артерии, что является ранним признаком атеросклеротических изменений [51]. Однако результаты исследований по изучению комплекса интима-медиа сонных артерий у взрослых с ОА противоречивы [52, 53]. Когортное исследование пациентов с апноэ сна Penn Iceland не показало значимых изменений комплекса интима-медиа сонных артерий у взрослых с ОА после четырех месяцев СИПАР-терапии [53], но, возможно, для регресса структурных изменений требуется более продолжительное время терапии и наблюдения.

Особенности течения ишемического инсульта у пациентов с нарушениями дыхания во сне

Показано, что наличие сонного апноэ связано с более тяжелым течением инсульта [54, 55]. Это может быть связано со следующими патофизиологическими особенностями: рецидивирующие эпизоды десатурации ночью ассоциированы с состоянием гиперкоагуляции, характеризующейся повышенной вязкостью крови, повышенной агрегацией тромбоцитов или пониженной фибринолитической активностью [54]. Исследования показали повышенную активность фибриногена и фактора агрегации

тромбоцитов в крови у больных ОА в утренние часы [56]. При тяжелом ОА наблюдается снижение кровотока в средней мозговой артерии и снижение церебральной вазореактивности [55]. Показано, что нарушение вазкулярной регуляции у пациентов с ОА может быть улучшено на фоне СРАР-терапии [57].

Нарушения дыхания во сне и «инсульт пробуждения»

«Инсульт пробуждения» (Wake-up stroke — WAS) диагностируется в ситуациях, когда при пробуждении пациента выявляются симптомы нарушения мозгового кровообращения, отсутствовавшие до засыпания. Этот подтип выделяется условно, однако имеет определенные особенности, в частности — невозможность точного определения времени начала инсульта, частый выход за пределы терапевтического окна, что сильно ограничивает возможности лечения. Распространенность WAS высока и составляет от 14% до 29,6% всех ИИ [58]. Данные исследований позволяют предположить, что ОА является одним из ведущих ФР данного вида инсульта. В недавнем исследовании «случай-контроль» с участием 107 пациентов (из них 40 с WAS) ОА было выявлено у 72,5% пациентов с «инсультом пробуждения» и лишь у 45% пациентов с другими видами инсульта (отношение шансов: 3,25, 95% ДИ [1,397; 8,38]; $p = 0,0053$) [59]. В проспективном исследовании S. W. Hsieh с соавторами (2012) тяжелое течение ОА (ИАГ ≥ 30 /час) наблюдалось у 38,5% пациентов с «инсультом пробуждения» по сравнению с 8,9% пациентов с другими видами инсульта ($p = 0,003$) [60].

Совокупность данных позволяет предположить, что тяжелое ОА чаще встречается при «инсульте пробуждения», чем при других видах инсульта, и эпизоды десатурации могут быть определяющим фактором. В недавнем исследовании 298 пациентов с острым ИИ (26,5% с «инсультом пробуждения») эпизоды десатурации по данным пульсоксиметрии были более выражены у пациентов, госпитализированных с «инсультом пробуждения», по сравнению с пациентами, госпитализированными с другими видами инсульта (29,1% против 12,3%, $p = 0,001$) [54]. Пациенты с эпизодами десатурации были значительно старше и чаще страдали ожирением. Средняя частота сердечных сокращений была выше в группе пациентов с ночной десатурацией, кроме того, частота сердечных сокращений значительно увеличивалась при снижении SpO_2 более чем на 4%.

Результаты исследований показывают, что эпизоды десатурации представляют собой возможный модифицируемый ФР возникновения «инсульта пробуждения». Было высказано предположение,

что «инсульты пробуждения» могут быть связаны с парадоксальной эмболией у лиц с ОА и открытым овальным окном [61, 62]. В частности, это может иметь место у пациентов с длительным апноэ: в проспективном исследовании A. Ciccone с соавторами (2013) обнаружили, что «инсульт пробуждения» чаще встречается у пациентов с сочетанием функционирующего открытого овального окна и эпизодами апноэ продолжительностью ≥ 20 секунд [62].

Нарушения дыхания во сне как следствие инсульта

В недавнем метаанализе была сделана попытка исследовать встречаемость апноэ во сне после инсульта или транзиторных ишемических атак [63]. В анализ были включены 89 исследований (всего 7096 пациентов). Частота апноэ во сне с ИАГ > 10 в час составила 71% (95% ДИ 66,6–74,8%); с ИАГ > 20 в час — 40% (95% ДИ 33,5–46,9%); с ИАГ > 30 в час — 30% (95% ДИ 24,4–35,5%). Интересно, что, по данным этого метаанализа постинсультное апноэ во сне носит в основном обструктивный характер; ЦА во сне после инсульта встречается реже, чем можно было ожидать.

В большинстве исследований, включая метаанализы, не удалось найти связь между топографией, типом, степенью тяжести или этиологией инсульта и наличием постинсультных нарушений дыхания во сне [63, 64]. Однако есть доказательства того, что распространенность ЦА после инсульта связана с более преклонным возрастом пациента, тяжестью и локализацией инсульта и наличием левожелудочковой недостаточности [9].

Вероятно, что поражение ствола мозга может вносить вклад в развитие расстройств дыхания во сне, что может объяснять более высокую частоту их возникновения у лиц с инсультом. Более того, было показано, что инсульт в стволе мозга в 3 раза чаще связан с вероятностью развития нарушений дыхания во сне по сравнению с супратенториальным инсультом [65].

Изменения работы центров контроля дыхания

В контроле дыхания в стволе мозга продолговатый мозг играет основную роль [66]. Продолговатый мозг содержит центральные хеморецепторы (с периферическими хеморецепторами, расположенными в каротидных тельцах). Реакция хеморефлекса контролирует дыхание через систему обратной связи в зависимости от парциального давления CO_2 в крови ($PaCO_2$). У людей с «нормальной» хемочувствительностью увеличение $PaCO_2$ увеличивает вентиляцию, а уменьшение $PaCO_2$ ее уменьшает. У пациентов с «аномальной» хемочувствительно-

стью увеличение PaCO_2 приводит к гипервентиляции, что может способствовать развитию ЦА [67]. У пациентов с поражением дыхательного центра наблюдается снижение хемочувствительности во время бодрствования, сна и даже при физической нагрузке [68]. Ствол мозга также получает входящие сигналы от дыхательного центра в мосте, что позволяет регулировать иннервацию глоточных мышц, которые играют важную роль в поддержании проходимости верхних дыхательных путей, а также в регулировании активности диафрагмы. Самая крупная глоточная мышца — подбородочно-язычная — иннервируется подъязычным нервом, который берет свое начало от ствола мозга и отвечает за движения языка [69]. У пациентов с расстройствами дыхания во сне наблюдается снижение активации подбородочно-язычной мышцы во время сна, что способствует обструкции верхних дыхательных путей [70]. Несколько исследований показали, что стволовой инсульт приводит к парезу мышц глотки, вызывая дисфагию, и может способствовать более высокой частоте возникновения и степени тяжести апноэ [71]. Это означает, что вызванное инсультом повреждение респираторных областей головного мозга, координирующих иннервацию подбородочно-язычной мышцы, может, по крайней мере частично, объяснить увеличение обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с инсультом.

Отсутствие ассоциации типа/локализации инсульта и расстройств дыхания во сне свидетельствует в пользу того, что у многих пациентов, которым диагноз нарушения дыхания во сне был поставлен после ОНМК, вероятно, эта патология существовала и до развития инсульта. Однако в ряде исследований сообщалось об уменьшении сонного апноэ после острого периода инсульта. В большей мере наблюдаются положительные изменения в отношении ЦА, чем ОА [72]. Уменьшение дыхательных расстройств во сне после рассасывания внутримозговой гематомы также указывает на связь между данными состояниями [73]. Это подтверждает гипотезу о том, что нарушения дыхания во сне могут быть следствием инсульта, то есть инсульт может как усугубить ранее существовавшие расстройства дыхания во сне, так и привести к их развитию *de novo*.

Предложено множество механизмов для объяснения развития сонного апноэ после инсульта. Непосредственное повреждение сосудов продолговатого мозга может нарушить двигательную активность дыхательных мышц и центральную функцию хеморецепторов, тем самым усугубляя ЦА и ОА [68]. Кроме того, некоторые виды инсульта, такие как внутримозговая гематома или обширный инфаркт, могут вызвать повышение внутричереп-

ного давления, приводящее к уменьшению объема церебральной крови, тем самым потенцируя ускорение гипервентиляции с последующей гипоксией, которая дестабилизирует дыхание во сне [74]. Другие факторы, связанные с осложнениями инсульта, также могут иметь значение и способствовать или усугублять нарушения дыхания во сне, например, гипоксемия из-за аспирации или пневмонии, гиперкапния из-за уменьшения подвижности грудной клетки вследствие гемипареза/гемиплегии и инвалидизация, приводящая к длительному вынужденному лежачему положению, увеличивают вероятность спадения верхних дыхательных путей [75].

Нарушение реактивности мышц, расширяющих верхние дыхательные пути, низкий порог возбуждения, связанный с дыханием, и изменения респираторной статической петли «давление-объем» также могут вносить вклад в расстройства дыхания во сне [76], однако эти факторы пока не оценивались у лиц с постинсультными нарушениями. Выявление физиологических фенотипов постинсультного сонного апноэ и их анализ с позиций знаний о том, как происходит регуляция дыхания, может способствовать разработке новых персонализированных стратегий управления и лечения нарушений дыхания во сне.

Новые аспекты в изучении нарушений дыхания во сне и острого нарушения мозгового кровообращения

Глимфатическая система

В 2012 году был обнаружен путь транспорта жидкости по головному мозгу, который был назван «глимфатической» системой [77]. Данный термин был выбран в связи с тем, что по этому пути происходит транспорт глиальной жидкости, а также из-за функционального сходства с лимфатической системой. Как макроскопическая система выведения продуктов метаболизма центральной нервной системы, глимфатическая система функционирует в качестве пути для эффективного удаления растворимых белков и метаболитов из центральной нервной системы через параваскулярную туннельную систему [78].

Недавние данные свидетельствуют о том, что глимфатическая система значительно подавляется во время бодрствования, будучи на 90% более активной во время сна [79]. Нарушения сна, в том числе и расстройства дыхания во сне, сопровождающиеся изменением активности глимфатической системы, могут способствовать накоплению токсичных метаболитов в центральной нервной системе, потенциально вызывая неврологическую дисфункцию и поведенческие нарушения за счет повреждения

нервной ткани и затруднения процессов синаптической передачи.

Некоторые исследования показали, что активность глимфатической системы резко нарушается во время острой фазы ИИ [80]. В частности, ИИ значительно снижает скорость выведения из центральной нервной системы соединений с малой молекулярной массой. Это нарушение функционирования глимфатической системы, вероятно, связано с закупоркой параваскулярного пространства фибрином и агрегатами фибриногена [81]. Однако в исследованиях не наблюдалось никаких изменений функции глимфатической системы в ответ на другие типы инсульта, включая инсульт, связанный с окклюзией сонной артерии, или внутримозговое кровоизлияние. Глимфатический обмен между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью по параваскулярным путям обеспечивает механизм для быстрого проникновения большого количества ликвора в мозг, именно по этому механизму после инсульта может развиваться острый отек головного мозга [82]. Это утверждение подтверждается открытием того, что отек в основном наблюдался в тех областях мозга, которые тесно связаны с параваскулярными путями обмена ликвора и тканевой жидкости, а не в более глубоких структурах мозга [82].

В то же время взаимосвязь нарушений сна и, в частности, нарушений дыхания во сне с инсультом в контексте исследования глимфатической системы в настоящее время остается малоизученной.

Генетические аспекты нарушений дыхания во сне и инсульта

Показано, что существует генетическая взаимосвязь сонного апноэ и риска развития ИИ. Одни и те же генетические полиморфизмы могут предрасполагать как к развитию расстройств дыхания во сне, так и определенных подтипов инсульта (*BMAL1*, *HO-1*, *Hr*, *ET-1* и *EPO*). Кроме того, гены, кодирующие компоненты системы нейротрансмиттеров, а также специфические генетические факторы, имеющиеся как у больных с инсультом, так и у лиц с нарушениями дыхания во сне, могут оказывать влияние на общие ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Худший функциональный исход у пациентов с инсультом и сонным апноэ может быть связан с влиянием генов провоспалительных/противовоспалительных белков, а также участвующих в процессах перекисного окисления липидов и нейропластичности [83].

Заключение

Таким образом, анализ литературы позволяет продемонстрировать двунаправленную связь между нарушениями дыхания во сне и инсультом. Апноэ

сна, особенно обструктивного типа, — это не только независимый ФР инсульта, но также и фактор, приводящий к более тяжелому течению заболевания с необходимостью более длительной госпитализации. У пациентов с инсультом и сопутствующими расстройствами дыхания во сне наблюдаются худшие функциональные исходы и более высокая смертность. В основе этого лежит целый ряд взаимосвязанных патофизиологических процессов: интермиттирующая гипоксия, изменения внутригрудного давления и нарушение структуры сна приводят к симпатической гиперреактивности, нарушениям свертывающей системы крови, способствуют развитию аритмии и колебаниям АД, что дополнительно приводит к гипо- или гиперперфузии ткани головного мозга, поврежденной в результате ОНМК. Следовательно, лечение, устраняющее нарушения дыхания и направленное на поддержание постоянной оксигенации головного мозга, может быть эффективным для данной категории больных.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22–25–20155. / The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22–25–20155.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Javaheri S, Peker Y, Yaggi HK, Bassetti CLA. Obstructive sleep apnea and stroke: The mechanisms, the randomized trials, and the road ahead. *Sleep Med Rev.* 2022;61:101568. doi:10.1016/j.smrv.2021.101568
2. Titova OE, Yuan S, Baron JA, Lindberg E, Michaëlsson K, Larsson SC. Sleep-disordered breathing-related symptoms and risk of stroke: cohort study and Mendelian randomization analysis. *J Neurol.* 2022;269(5):2460–2468. doi:10.1007/s00415-021-10824-y
3. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Максимова М. Ю., Лутохин Г. М. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. *CardioСоматика.* 2018;9(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185_2018.2.12-16 [Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu, Lutokhin GM. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. *CardioСоматика.* 2018;9(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185_2018.2.12-16. In Russian].
4. Griesbach GS, Howell SN, Masel BE. Obstructive sleep apnea during the chronic stroke recovery period: Comparison between primary haemorrhagic and ischaemic events. *J Sleep Res.* 2022;31(2):e13460. doi:10.1111/jsr.13460
5. Шарипов Г. Г., Гераскина Л. А., Фоякин А. В., Лутохин Г. М., Максимова М. Ю. Нарушения дыхания во сне как прогностический фактор неблагоприятного раннего функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019; S3:169–171. doi:10.17816/rmmar26173. [Sharipov GG,

- Geraskina LA, Fonyakin AV, Lutokhin GM, Maksimova MY. Respiratory disorders in sleep as a prognostic factor of unfavorable early functional recovery in patients with ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; S3:169–171. doi:10.17816/rmmar26173. In Russian].
6. Festic N, Alejos D, Bansal V, Mooney L, Fredrickson PA, Castillo PR et al. Sleep apnea in patients hospitalized with acute ischemic stroke: under recognition and associated clinical outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):75–80. doi:10.5664/jcsm.6884
 7. Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, Gorthi SP, Prabhu VA. Sleep apnea — predictor of functional outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):807–814. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.030
 8. Culebras A, Anwar S. Sleep apnea is a risk factor for stroke and vascular dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(8):53. doi:10.1007/s11910-018-0855-1
 9. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke — neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008;255(11):1687–1692. doi:10.1007/s00415-008-0981-9
 10. Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(2):159–165. doi:10.5664/jcsm.26311
 11. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(3):183–188. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x
 12. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131–137. doi:10.5664/jcsm.27760
 13. Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С., Драпкина О. М. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(4):564–570. [Dadaeva VA, Aleksandrov AA, Orlova AS, Drapkina OM. Sleep and obesity: mechanisms of association. *Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):564–570. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-10. In Russian].
 14. Лебедева Д. И., Брынза Н. С., Нямцу А. М., Акарачкова Е. С., Орлова А. С. Особенности факторов риска и эпидемиологические характеристики инсульта у женщин в Тюменской области. Профилактическая медицина. 2018;21(2–1):48–54. doi:10.17116/profmed201821248-54 [Lebedeva DI, Brynza NS, Njamcu AM, Akarachkova ES, Orlova AS. The risk factors and epidemiologic characteristics of stroke in women in the Tyumen region. *Profilakticheskaja Meditsina* = Preventive Medicine. 2018;21(2–1):48–54. doi:10.17116/profmed201821248-54. In Russian].
 15. Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. Sleep and hypertension. *Sleep Breath*. 2020;24(1):351–356. doi:10.1007/s11325-019-01907-2
 16. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. doi:10.1007/s11886-020-1257-y
 17. Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and fibrinolysis in obstructive sleep apnoea. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2834. doi:10.3390/ijms22062834
 18. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep breathing disorders in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):45–51. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.009
 19. Labarca G, Gower J, Lamperti L, Dreyse J, Jorquera J. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep Breath*. 2020;24(2):751–760. doi:10.1007/s11325-019-01967-4
 20. Tanayapong P, Kuna ST. Sleep disordered breathing as a cause and consequence of stroke: A review of pathophysiological and clinical relationships. *Sleep Med Rev*. 2021;59:101499. doi:10.1016/j.smrv.2021.101499
 21. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5th Edition. 2011. P. 1723. doi:10.1016/C2009-0-59875-3
 22. Somers V, Javaheeri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 1243–1252.
 23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9):1183–1189. doi:10.1161/01.cir.99.9.1183
 24. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(4):185–191. doi:10.1136/svn-2016-000038
 25. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. doi:10.7189/jogh.08.010405
 26. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271–2277. doi:10.1097/00004872-200112000-00022
 27. Waltz X, Beaudin AE, Hanly PJ, Mitsis GD, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure and isocapnic-hypoxia on cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2016;594(23):7089–7104. doi:10.1113/JP272967
 28. Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, Carrier J, Soucy JP et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(6):1230–1241. doi:10.1177/0271678X18814106
 29. Durgan DJ, Bryan Jr RM. Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e000091. doi:10.1161/JAHA.111.000091
 30. Sharma VK, Teoh HL, Paliwal PR, Chong VF, Chan BP, Sinha AK. Reversed Robin Hood syndrome in a patient with luxury perfusion after acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123(7):243–244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972000
 31. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967–1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
 32. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers — a meta-analysis. *J Inflamm*. 2013;10:13. doi:10.1186/1476-9255-10-13
 33. Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, Andriantsitohaina R, Berger M, Goupil F et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101309. doi:10.1016/j.smrv.2020.101309
 34. Chen CY, Chen CL, Yu CC, Chen TT, Tseng ST, Ho CH. Association of inflammation and oxidative stress with obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients. *Sleep Med*. 2015;16(1):113–118. doi:10.1016/j.sleep.2014.07.027
 35. Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I, Tal A et al. Obstructive sleep apnea in acute stroke: a role for systemic inflammation. *Stroke*. 2016;47(5):1207–1212. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011749
 36. Ayas NT, Pittman S, MacDonald M, White DP. Assessment of a wrist-worn device in the detection of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(5):435–442. doi:10.1016/s1389-9457(03)00111-4

37. Kunz AB, Kraus J, Young P, Reuss R, Wipfler P, Oschmann P et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in stroke with and without sleep apnea. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(5):453–460. doi:10.1159/000336120
38. Medeiros CA, de Bruin VM, Andrade GM, Coutinho WM, de Castro-Silva C, de Bruin PF. Obstructive sleep apnea and biomarkers of inflammation in ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(1):17–22. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01589.x
39. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):1003–1012. doi:10.5664/jcsm.3070
40. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, Baguet JP, Roux-Lombard P, Pépin JL et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine.* 2013;62(2):210–216. doi:10.1016/j.cyt.2013.02.021
41. Орлова А. С., Меньшова Н. И., Румянцев С. А., Си-лина Е. В., Ступин В. А., Орлов В. А. и др. Сердечно-сосуди-стая коморбидность и дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с острым нарушением мозгового кро-вообращения. *Казанский медицинский журнал.* 2013;94(6):813–817. [Orlova AS, Men'shova NI, Rumjanceva SA, Silina EV, Stupin VA, Orlov VA et al. Cardiovascular comorbidity and free radical mediated processes imbalance in patients with acute stroke. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2013;94(6):813–817. In Russian].
42. Cereda CW, Tamisier R, Manconi M, Andreotti J, Frangi J, Pifferini V et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke: the role of sleep-disordered breathing. *Stroke.* 2013;44(4):1175–1178. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000112
43. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest.* 2015;148(4):945–952. doi:10.1378/chest.15-0229
44. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910–916. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC
45. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, Mandrekar J, Brown RD Jr, Somers VK et al. Associations between cardioembolic stroke and obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2015;38(11):1699–1705. doi:10.5665/sleep.5146
46. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM et al. Atrial fibrillation as a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med.* 2017;30:251–254. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.031
47. Selim B, Roux FJ. Stroke and sleep disorders. *Sleep Med Clin.* 2012;7(4):597–607. doi:10.1016/j.jsmc.2012.08.007
48. Mojaidi MK, Bokhoor PI, Gevorgyan R, Nouredin N, MacLellan WC, Wen E et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(11):1299–1304. doi:10.5664/jcsm.5190
49. Marulanda-Londono E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Fron Neurol.* 2017;8:668. doi:10.3389/fneur.2017.00668
50. Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep.* 2011;34(6):751–757. doi:10.5665/SLEEP.1042
51. Kim J, Pack AI, Riegel BJ, Chirinos JA, Hanlon A, Lee SK et al. Objective snoring time and carotid intima-media thickness in non-apneic female snorers. *J Sleep Res.* 2017;26(2):147–150. doi:10.1111/jsr.12471
52. Salepci B, Fidan A, Ketenci SC, Parmaksiz ET, Comert SS, Kiral N et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery. *Sleep Breath.* 2015;19(1):239–246. doi:10.1007/s11325-014-1002-0
53. Kim J, Mohler 3rd ER, Keenan BT, Maislin D, Arnar-dottir ES, Gislason T et al. Carotid artery wall thickness in obese and nonobese adults with obstructive sleep apnea before and following positive airway pressure treatment. *Sleep.* 2017;40(9):zxx126. doi:10.1093/sleep/zxx126
54. Kim TJ, Ko S-B, Jeong H-G, Lee JS, Kim CK, Kim Y et al. Nocturnal desaturation in the stroke unit is associated with wake-up ischemic stroke. *Stroke.* 2016;47(7):1748–1753. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013266
55. Furtner M, Staudacher M, Frauscher B, Brandauer E, Esnaola y Rojas MM, Gschliesser V et al. Cerebral vasoreactivity decreases overnight in severe obstructive sleep apnea syndrome: a study of cerebral hemodynamics. *Sleep Med.* 2009;10(8):875–881. doi:10.1016/j.sleep.2008.09.011
56. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6Pt1):1972–1976. doi:10.1164/ajrccm.153.6.8665063
57. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barcz SR, Skatrud JB, Wojdy-la P, Hayes DJ et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(11):1143–1150.
58. Elfil M, Eldokmak M, Baratloo A, Ahmed N, Amin HP, Koo BB. Pathophysiologic mechanisms, neuroimaging and treatment in wake-up stroke. *CNS Spectr.* 2020;25(4):460–467. doi:10.1017/S1092852919001354
59. Mohammad Y, Almutlaq A, Al-Ruwaita A, Aldrees A, Alsubaie A, Al-Hussain F. Stroke during sleep and obstructive sleep apnea: there is a link. *Neurol Sci.* 2019;40(5):1001–1005. doi:10.1007/s10072-019-03753-2
60. Hsieh S-W, Lai C-L, Liu C-K, Hsieh C-F, Hsu C-Y. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol.* 2012;259(7):1433–1439. doi:10.1007/s00415-011-6370-9
61. Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, Spence JD. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci.* 2008;268(1–2):193–194. doi:10.1016/j.jns.2007.11.010
62. Ciccone A, Proserpio P, Roccatagliata DV, Nichelatti M, Gigli GL, Parati G et al. Wake-up stroke and TIA due to paradoxical embolism during long obstructive sleep apnoeas: a cross-sectional study. *Thorax.* 2013;68(1):97–104. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201643
63. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(7):648–654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904
64. Brown DL, Mowla A, McDermott M, Morgenstern LB, Hegeman 3rd G, Smith MA et al. Ischemic stroke subtype and presence of sleep-disordered breathing: the BASIC sleep apnea study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(2):388–393. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.007
65. Brown DL, McDermott M, Mowla A, De Lott L, Morgenstern LB, Kerber KA et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med.* 2014;15(8):887–891. doi:10.1016/j.sleep.2014.04.003
66. Pattinson KTS, Mitsis GD, Harvey AK, Jbabdi S, Dirckx S, Mayhew SD et al. Determination of the human brainstem respiratory control network and its cortical connections in vivo using functional and structural imaging. *Neuroimage.* 2009;44(2):295–305. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.007
67. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595–607. doi:10.1378/chest.06.2287

68. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Guz A, Stevens J. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):637–645. doi:10.1136/jnnp.67.5.637
69. Smith JC, Goldberg SJ, Shall MS. Phenotype and contractile properties of mammalian tongue muscles innervated by the hypoglossal nerve. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 147(2–3): 253–262. doi:10.1016/j.resp.2005.02.016
70. Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Owens RL, Butler JP et al. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of over-weight/obese individuals without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):930–937. doi:10.1164/rccm.201404-0783OC
71. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(2):236–241. doi:10.1136/jnnp.52.2.236
72. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2Pt1):375–380. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9903139
73. Szűcs A, Vitrai J, Janszky J, Migléczi G, Bódizs R, Halasz P et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke. *Eur Neurol*. 2002;47(1):15–19. doi:10.1159/000047941
74. De Paolis F, Colizzi E, Milioli G, Grassi A, Riccardi S, Parrino L et al. Acute shift of a case of moderate obstructive sleep apnea syndrome towards one of severe central sleep apnea syndrome after an ischemic stroke. *Sleep Med*. 2012;13(6): 763–766. doi:10.1016/j.sleep.2012.01.012
75. Alexiev F, Brill AK, Ott SR, Duss S, Schmidt M, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke: chicken or egg? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl34):4244–4252. doi:10.21037/jtd.2018.12.66
76. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21–34. doi:10.2147/NSS.S124657
77. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748
78. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6
79. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224
80. Pu T, Zou W, Feng W, Zhang Y, Wang L, Wang H et al. Persistent malfunction of glymphatic and meningeal lymphatic drainage in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Exp Neurol*. 2019;28(1):104–118. doi:10.5607/en.2019.28.1.104
81. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016–1024. doi:10.1016/S1474-4422(18)30318-1
82. Mestre H, Du T, Sweeney AM, Liu G, Samson AJ, Peng W et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling. *Science*. 2020;367(6483):eaax7171. doi:10.1126/science.aax7171
83. Korostovtseva L. Ischemic stroke and sleep: the linking genetic factors. *Cardiol Ther*. 2021;10(2):349–375. doi:10.1007/s40119-021-00231-9
84. Zhang W, Zhao ZR, Dai CF, Zhang R, Chen J, Tian HJ et al. Correlation between Calpain-10 single-nucleotide polymorphisms and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

with ischemic stroke in a Chinese population: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6570. doi:10.1097/MD.00000000000006570

Информация об авторах

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova.m.s@gmail.com;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Свирияев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru.

Author information

Mariya S. Golovkova-Kucheriavaia, MD, Researcher, Department for Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova.m.s@gmail.com;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Michael V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Yuriy V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 159.9.07:616.12-008

Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечно-сосудистым риском

О. Ю. Бастриков¹, Е. Р. Исаева²,
Е. А. Григоричева¹, В. Э. Цейликман³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, 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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», Челябинск, Россия

Контактная информация:

Бастриков Олег Юрьевич,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.03.22 и принята к печати 07.04.22.

Резюме

Цель исследования — обзор литературы, направленный на изучение эффективности психотерапевтических, психофармакологических и психосоциальных вмешательств в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материалы и методы.** Был актуализирован поиск научно-медицинских публикаций с помощью англоязычной электронно-поисковой системы PubMed и отечественной платформы elibrary.ru с акцентом на систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования. **Результаты.** Подавляющее число работ сообщают о положительном эффекте психокоррекционных вмешательств не только в отношении регресса психологических синдромов, стресса, но и кардиометаболических показателей (в том числе гиперлипидемии, кардиоваскулярного ремоделирования) и кардиоваскулярных заболеваний/событий. Кроме того, проанализированы зарубежный и отечественный опыт организации психологической и психотерапевтической помощи пациентам общесоматической сети, основанный на интегративной медицине и мультидисциплинарном подходе. **Выводы.** Результаты обзора подтверждают эффективность некоторых психокоррекционных вмешательств у пациентов с ССЗ. Интеграция психосоциальных и психофармакологических вмешательств в планы лечения (полипрофессиональный подход) является перспективным направлением первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: психологическое вмешательство, сердечно-сосудистые заболевания, полипрофессиональный подход

Для цитирования: Бастриков О. Ю., Исаева Е. Р., Григоричева Е. А., Цейликман В. Э. Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечно-сосудистым риском. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):235–242. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-235-242

Effectiveness of psychocorrective interventions in cardiovascular risk management

O. Yu. Bastrikov¹, E. R. Isaeva²,
E. A. Grigorieva¹, V. E. Tseylikman³

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

³ South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Oleg Yu. Bastrikov,
South-Ural State Medical University,
64 Vorovskogo str., Chelyabinsk,
454092 Russia.

E-mail obastrikov@yandex.ru

Received 27 March 2022;

accepted 07 April 2022.

Abstract

Objective. Literature review aimed to study the effectiveness of psychotherapeutic, psychopharmacological and psychosocial interventions in the prevention and treatment of cardiovascular disease (CVD). **Design and methods.** The search of scientific and medical publications was updated using the English language electronic search system PubMed and the domestic platform elibrary.ru with a focus on systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials. **Results.** An overwhelming number of papers report positive effects of psychocorrective interventions on regression of psychological syndromes, stress, as well as on cardiometabolic parameters (including hyperlipidemia, cardiovascular remodeling) and CVD/events. In addition, we analyzed foreign and domestic experience in organizing psychological and psychotherapeutic care for patients, based on integrative and multidisciplinary approach. **Conclusions.** The available evidence supports the effectiveness of some psychocorrective interventions in patients with CVD. The integration of psychosocial and psychopharmacological interventions into treatment approaches (multiprofessional approach) is a promising area of primary and secondary cardiovascular prevention.

Key words: psychological intervention, cardiovascular disease, multiprofessional approach

For citation: Bastrikov OYu, Isaeva ER, Grigorieva EA, Tseylikman VE. Effectiveness of psychocorrective interventions in cardiovascular risk management. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):235–242. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-235-242

Введение

Рекомендации зарубежных и отечественных медицинских сообществ отражают растущее признание связи между психическим и сердечно-сосудистым здоровьем. Европейские рекомендации определяют депрессию, тревогу и психосоциальные стрессоры как факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неблагоприятных исходов у пациентов с уже имеющимися ССЗ [1]. Как в Американских, так и в Европейских рекомендациях [2] признается необходимость продолжить дополнительную работу для установления механизмов, посредством которых психологические факторы влияют на ССЗ, определить эффективные методы лечения для снижения их влияния на заболеваемость и смертность от ССЗ.

Согласно результатам Российского многоцентрового одномоментного исследования КОМЕТА, распространенность тревожных расстройств по шкале HADS у пациентов с наличием артериальной гипертензии (АГ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС) на амбулаторно-поликлиническом этапе составила 47 % (с клинически значимым уровнем 26 %); депрессивных симптомов — 43 % (с клинически значимым уровнем 16 %); сочетанных тревожно-депрессивных расстройств — 8,3 %. Распространенность тревожности в российской популяции в исследовании КОМЕТА оказалась выше средне-европейского уровня при сопоставлении с данными проекта EUROSPIRE-IV. Наиболее уязвимой возрастной группой по вероятности развития депрессии явились респонденты старше 60 лет (риск 70 %).

Авторы подчеркивают, что в большинстве случаев тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с ССЗ не были своевременно диагностированы и скорректированы [3].

Взаимосвязь между стрессом и поведением, связанным с образом жизни, может быть двусторонней. Стрессовые ситуации оказывают повреждающее воздействие, ухудшающее здоровье через неадаптивное поведение, например, курение и чрезмерное употребление алкоголя. И наоборот, некоторые модели поведения, способствующие укреплению здоровья, уменьшают выраженность стресса [4]. Следовательно, внедрение совершенных и эффективных форм поведения, связанных с образом жизни, способствует разрешению стрессовых ситуаций с помощью рациональных стратегий их преодоления [5].

Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении артериальным давлением, кардиоваскулярным ремоделированием, вариабельностью сердечного ритма

К настоящему времени имеются обоснованные доказательства снижения риска ССЗ при уменьшении степени выраженности стресса и депрессии с помощью психокоррекционных вмешательств. Панорамный метаанализ с включением 71 обзора рандомизированных клинических исследований (РКИ) при 27 классах МКБ 11 (68 %) представил доказательную базу умеренного эффекта когнитивно-поведенческой терапии в отношении улучшения качества жизни с учетом состояния здоровья, уменьшения уровня тревоги и боли [6]. В систематическом обзоре исследований, направленных на изучение эффективности психосоциальных вмешательств (психотерапия, консультирование, программа снижения стресса на основе практик осознанности) в снижении эффекта стресса, тревоги, депрессии, сочетанных расстройств у лиц с ССЗ, положительный краткосрочный эффект был зарегистрирован в 18 из 30 исследований (60 %) [7].

Американская кардиологическая ассоциация рассмотрела эффективность альтернативных подходов к снижению артериального давления (АД), включая поведенческую терапию, йогу, трансцендентальную медитацию, осознанную медитацию, иглоукалывание, методы релаксации, биологической обратной связи и аэробные упражнения. Результаты показали, что трансцендентальная медитация может быть клинически эффективной в снижении АД, хотя механизм ее действия до конца не ясен [8].

Проведенный систематический обзор и метаанализ РКИ, в которых изучалось влияние программы осознанной медитации на систолическое и диасто-

лическое АД, тревогу, депрессию и воспринимаемый стресс у людей с АГ или предгипертензией, показал обнадеживающие результаты в отношении снижения диастолического АД [9].

В другом метаанализе 12 исследований изучался эффект осознанной медитации на среднее офисное и внеофисное (в том числе 24-часовое) АД, психологические исходы депрессии, тревоги, стресса. В группах вмешательства снижалось офисное систолическое и диастолическое АД на 6,6 и 2,5 мм рт. ст. соответственно. При этом снижение диастолического АД сохранялось от 3 до 6 месяцев. Вместе с тем авторы не обнаружили значительного снижения внеофисного АД после майндфулнес-медитации [10].

R. H. Schneider и соавторы (2019) сравнили трансцендентальную медитацию и санитарно-просветительскую работу у афроамериканцев с АГ (n = 171). РКИ показало, что в группе медитации наблюдались регресс индекса массы миокарда левого желудочка, значительное снижение АД, гнева и поведенческих ФР. Результаты этого исследования позволяют предположить, что снижение стресса благодаря практике трансцендентальной медитации — это эффективная поведенческая техника для предотвращения прогрессирования индекса массы миокарда левого желудочка у афроамериканцев с АГ, которые особенно подвержены высокому риску развития гипертрофии левого желудочка и ассоциированных ССЗ [11]. Кроме того, в ряде пилотных РКИ получены доказательства эффективности программы трансцендентальной медитации, показавшие значимый регресс атеросклероза по показателю толщины комплекса интима-медиа в группе здоровых лиц [12] и пациентов с АГ [13].

О. С. Налетова (2020) провела сравнительное исследование клинической эффективности стандартной антигипертензивной терапии с включением методов аутотренинга, функциональной музыкотерапии у больных гипертонической болезнью II стадии (n = 1328) с хроническим психическим стрессом (длительный военный конфликт на Донбассе). После 24 недель комплексного лечения отмечено улучшение функционального состояния эндотелия сосудов (изменение диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии), снижение уровня систолического и диастолического АД, стабилизация суточного профиля АД (переход в тип «дипперы»), уменьшение степени выраженности депрессии и жизненного истощения [14].

В метаанализе 44 исследований с включением 1766 участников (средний возраст 41,7 года, 65,1 % — мужчины, 30,5 % — этнические и расовые меньшинства), переживших определенный тип травматического стрессового события, изучена эффектив-

ность психофармакологических, психосоциальных вмешательств на сердечно-сосудистые показатели, включая АД, вариабельность сердечного ритма, уменьшение кардиоваскулярного риска. Продолжительность лечения составила в среднем 8,9 недели. В 38 исследованиях (92,7%) было отмечено значительное снижение симптомов посттравматического стрессового расстройства. Было получено больше доказательств того, что когнитивно-поведенческая терапия посттравматического стрессового расстройства повышает вариабельность сердечного ритма в состоянии покоя, снижает частоту сердечных сокращений на сигналы травмы. В 20 исследованиях представлены результаты положительного влияния психосоциальных вмешательств в отношении снижения кардиоваскулярного риска через ослабление воспоминания о травме [15].

А. Н. Алехин, Е. А. Дубинина (2018) провели анализ публикаций, посвященных эффективности психотерапии в первичной и вторичной профилактике АГ и ее психопатологических осложнений, повышении уровня комплаентности к медикаментозному лечению [16]. К возможным причинам, ограничивающим возможности психотерапии у больных АГ и предгипертензией, авторы относят: «недостаточность знаний о психосоматических механизмах патогенеза АГ и детерминантах поведения пациента; отсутствие дифференцированного подхода при выборе психологического вмешательства при коррекции АД; погрешности дизайна исследований и трактовки их результатов; недоучет значимых аспектов самого процесса вмешательства». Несмотря на критический анализ психокоррекционных и психотерапевтических методов при АГ, развитие этого направления предпочтительнее, чем отсутствие вмешательства.

Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении ишемической болезни сердца

Кокрейновский систематический обзор 35 исследований с участием 10703 пациентов с ИБС не показал убедительных доказательств того, что психологическое вмешательство влияло на общую смертность, риск процедур реваскуляризации, частоту несмертельных инфарктов миокарда. В то же время отмечено снижение уровня сердечной смертности и выраженности психологических симптомов (депрессии, тревоги и стресса) [17].

Посредством метаанализа 22 РКИ с участием 4991 пациента с ИБС проведена оценка эффективности когнитивно-поведенческой терапии. Было показано, что индивидуальное вмешательство на основе когнитивно-поведенческой терапии способствовало уменьшению симптомов депрессии

(«величина эффекта» $-2,00$ [95 % ДИ $-2,83, -1,16$, $P < 0,001$]), тревоги («величина эффекта» $-2,07$ [95 % ДИ $-3,39, -0,75$, $P = 0,002$]), стресса («величина эффекта» $-3,33$ [95 % ДИ $-4,23, -2,44$, $P < 0,001$]), индекса массы тела («величина эффекта» $-0,47$ [95 % ДИ $-0,81, -0,13$, $P = 0,006$]), улучшению физического функционирования («величина эффекта» $3,36$ 95 % ДИ $[1,63, 5,10]$, $P < 0,001$) и психического функционирования («величина эффекта» $6,91$ 95 % ДИ $[4,10, 9,73]$, $P < 0,001$) [18].

М. Gulliksson и соавторы (2011) в рандомизированном исследовании с участием 362 мужчин и женщин с ИБС (установленной годом ранее) изучили конечные точки на фоне стандартной медицинской помощи, которая включала контроль традиционных ФР ССЗ и стандартной медицинской помощи с включением 20 сеансов когнитивно-поведенческой терапии, направленной на управление стрессом. В течение среднего периода наблюдения 7,8 года в группе управления стрессом частота фатальных и нефатальных первых и последующих сердечно-сосудистых событий снизилась на 41 % (отношение рисков $0,59$ [95 % ДИ $0,42, 0,83$; $P = 0,002$]), повторных острых инфарктов миокарда — на 45 % (отношение рисков $0,55$ [95 % ДИ $0,36, 0,85$; $P = 0,007$]) [19].

Н. Yu и соавторы (2020) в систематическом обзоре 11 исследований с включением 1259 пациентов изучили клиническую эффективность когнитивно-поведенческой терапии ($n = 639$) в отношении частоты сердечно-сосудистых событий, качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с острым коронарным синдромом. В группе вмешательства частота сердечно-сосудистых событий была в 0,39 раза ниже, чем в контрольной группе [95 % ДИ $0,2, 0,77$]. Выраженность депрессии («величина эффекта» $-0,99$ [95 % ДИ $-1,44, -0,54$]) и тревоги («величина эффекта» $-1,47$ [95 % ДИ $-1,98, -0,96$]) были значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем оценка качества жизни не показала значимых межгрупповых различий [20].

I. Magan и соавторы (2020) оценили эффективность когнитивно-поведенческой терапии и позитивной психотерапии на психологические симптомы (депрессию, стресс, тревогу, гнев, счастье и удовлетворенность жизнью) у пациентов с ИБС. В метаанализ были включены 19 РКИ ($n = 1956$). Проявления депрессии и тревоги уменьшились сразу после вмешательства («величина эффекта» $-0,80$ и $-1,26$ соответственно) и в конце наблюдения («величина эффекта» $-2,08$ и $-1,33$ соответственно). В то время как показатели стресса и удовлетворенности жизнью значительно улучшились только по окончании срока наблюдения («величина эффекта» $-3,72$ и $1,30$ соответственно). Это свидетельству-

ет о том, что психотерапия оказывает длительное и устойчивое благоприятное воздействие, которое не объясняется простым течением времени, когда пациенты становятся более функциональными в повседневной жизни, и кардиологическое событие уходит в прошлое [21].

Психотерапия в программах кардиореабилитации

Систематический обзор и мета-анализ 20 исследований (4450 пациентов с ИБС –88,5 % или ХСН –11,5 %) показали эффективность кардиореабилитации на основе лечебной физкультуры, дополненной психологическими вмешательствами по уменьшению депрессивных симптомов («величина эффекта» –0,13 [95 % ДИ –0,30, 0,05]) и снижению сердечной заболеваемости (отношение рисков 0,74 [95 % ДИ 0,51, 1,07]) [22]. По данным клинических исследований, вспомогательная лечебная физкультура защищает иммунную систему от пагубного воздействия стресса, улучшает функцию митохондрий, повышает тонус блуждающего нерва, что способствует сопротивляемости организма развитию стресс-индуцированной депрессии и ССЗ [23].

Появились недавние сообщения об эффективности кардиореабилитации с применением новых VR/AR-технологий (виртуальной и дополненной реальности) в снижении интенсивности симптомов депрессии и тревоги у амбулаторных пациентов [24].

Перспективы психофармакотерапии в кардиологии

Несмотря на существующее множество фармакологических и поведенческих методов лечения депрессии, к настоящему времени нельзя с определенностью сказать, какие методы лечения являются лучшими для снижения риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных депрессией.

Для проверки гипотезы о том, может ли лечение депрессии уменьшить тяжесть депрессии и риск кардиоваскулярных событий, к настоящему времени проведены рандомизированные контролируемые исследования с включением когнитивно-поведенческой терапии, медикаментозной терапии антидепрессантами и комбинированного лечения. Подавляющее большинство публикаций было сосредоточено на вторичной профилактике ССЗ. До настоящего времени традиционные методы лечения депрессии лишь незначительно уменьшали депрессивные симптомы у пациентов с ИБС или инсультом в анамнезе. Тем не менее стоит отметить, что эффективность такой терапии сопоставима с лечением пациентов общесоматической сети [25].

Одним из перспективных направлений является изучение технологий лечения депрессии с помощью мер, которые непосредственно ориентированы на механизмы, связывающие депрессию с риском ССЗ (например, противовоспалительное лечение биологическими препаратами, блокирующими провоспалительные цитокины) [26]. В. А. Розанов (2013), анализируя механизмы преодоления стресс-уязвимости, делает вывод о необходимости разработки комплексных подходов к профилактике психического здоровья на основе изучения «генетических полиморфизмов, новых психотерапевтических практик, эпигенетических лекарств» [27]. Г. М. Усов (2017) считает, что применение современных комбинированных психофармакологических препаратов, позволяющих устранить дисбаланс нейротрансмиссии, дополнительное обучение по психическим расстройствам врачей-интернистов в рамках системы непрерывного медицинского образования во многом позволит решить наболевшие проблемы диагностики и адекватной терапии аффективных расстройств в общесоматической сети [28].

Интеграционные модели оказания медико-психосоциальной помощи в условиях общесоматической сети

Психотерапия и психологическая помощь нашли широкое применение при АГ, ИБС, аритмиях, хронической сердечной недостаточности, сопровождении кардиохирургических пациентов. Вместе с тем единой системы обеспечения специализированной психиатрической помощи больным с психическими расстройствами в общей медицине не существует ни за рубежом, ни в нашей стране. Прежде всего, речь идет о полипрофессиональном подходе с привлечением психосоматической бригады в составе врачей-интернистов, психотерапевтов/психиатров, медицинских психологов, реабилитологов и социальных работников. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке», «необходимо наладить скрининг психических расстройств у пациентов с применением простых валидированных опросников в первичной медицинской сети с целью последующей профессиональной диагностики и оказания специализированной медицинской помощи» [29].

О необходимости объединительных мер в профилактике стресса, тревожно-депрессивных симптомов с применением интеграционной модели организации помощи на уровне первичного звена

здравоохранения и стационарной службы настаивают многие ученые. За вековую историю выделилось несколько основных направлений интеграции психиатрии в общую медицину, которые можно условно разделить на психологические, соматологические, социально и клинически ориентированные [30].

Один из наиболее многообещающих подходов к снижению депрессивных симптомов у пациентов с ССЗ связывают с методом поэтапного назначения терапии. При этом пациенты с депрессией участвуют в принятии решений о том, следует ли начинать прием лекарств и/или психотерапию и в последующем при проведении оценки тяжести симптомов — активизировать лечение или ограничиться поддерживающей терапией. Один из новаторских подходов заключается в создании клинической службы, которая проводит скрининг и предоставляет расширенную совместную помощь в лечении распространенных психических расстройств, включая депрессию у всех пациентов, поступающих в стационарные кардиологические службы. Этот подход был апробирован в испытании MOSAIC и продемонстрировал значительное снижение симптомов депрессии у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС [31].

В другом исследовании представлен совместный опыт управления депрессией ФР ССЗ при активном сотрудничестве с медсестрой. Результаты такого опыта представлены в работах W. Katon и соавторов (2012), где был установлен значительный регресс симптомов депрессии (по шкале SCL-20) и ряда факторов кардиоваскулярного риска (снижение холестерина липопротеинов низкой плотности и систолического АД) [32].

Отечественной школой психиатров в рамках концепции «взаимодействия-прикрепления» предложена модель «встречного движения», учитывающая специфику медицинского обслуживания обширного контингента больных с психическими расстройствами, как в амбулаторной, так и в госпитальной соматической практике. Среди основополагающих принципов этой модели указываются двусторонняя направленность, профилизация, глобализация, методическая вертикаль. Психиатр становится полноценным и непосредственным участником лечебно-диагностического процесса, основанного на реализации холистического подхода. В условиях территориальной поликлиники предложены такие варианты, как кабинет неврозов, психотерапевтический, психоневрологический, психосоматический, психогигиенический и другие кабинеты. В многопрофильных стационарах целесообразна организация двух типов специализированных психосоматических отделений, работающих по принципу «централизации» и «децентрализации» [33].

Н. В. Семенова (2013) предложила многоуровневую модель организации психиатрической помощи населению, начиная с общей популяции населения (психообразование по типу «Школ здоровья») до индивидов с тяжелыми и осложненными психическими расстройствами (специализированная психиатрическая помощь в учреждениях психиатрической службы). Автор также отмечает ряд препятствий на пути своевременного оказания медицинской помощи населению с психическими расстройствами, среди которых: «недостаточная информированность населения о норме и патологии психической сферы; поздняя диагностика психических нарушений; ошибочное мнение врачей и пациентов о неэффективности терапии психических расстройств и обилии тяжелых побочных явлений психофармакотерапии» [34].

П. И. Сидоров, Е. П. Совершаева (2015) разработали медико-социальную программу медико-психосоциодуховной помощи для пациентов с эпидемическими психосоматозами на основе синергетической методологии ментальной медицины. Авторы обосновывают необходимость превентивно-коррекционных вмешательств на донологической стадии, лечебно-реабилитационных мероприятий на последующей нозологической стадии в условиях единой мультидисциплинарной бригады в составе врача-интерниста и психиатра, психотерапевта и клинического психолога, специалистов по социальной работе и биоэтике [35].

Заключение

Таким образом, анализ научной литературы позволяет констатировать, что управление психическим стрессом является разумной целью для профилактики, лечения и реабилитации ССЗ. Вместе с тем необходимы дальнейшие проспективные исследования оптимальных терапевтических стратегий с целью снижения эффекта стресса для первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Поэтому основные усилия профилактической работы должны быть направлены на психосоциальные факторы, способы изменить нерациональные стратегии поведения, что будет способствовать снижению уровня психического стресса, облегчению позитивного преодоления, приверженности здоровому образу жизни, снижению частоты ССЗ. По мнению экспертов ВОЗ, укрепление, защита и восстановление психического здоровья, включая преодоление стресса, рассматривается как жизненно важная задача для отдельных лиц, сообществ и обществ во всем мире, с необходимостью поддержки усилий правительств в данном направлении [36].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al.; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–306. doi:10.1177/2047487314543075
- Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Костюк Г.П., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;58(11):5–16. doi:10.18087/cardio.2018.11.10193 [Pogosova NV, Boitsov SA, Oganov RG, Kostyuk GP, Sokolova OYu, Yufereva YuM et al. Psychosocial risk factors in ambulatory patients with arterial hypertension and ischemic heart disease of 30 cities in Russia: data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(11):5–16. doi:10.18087/cardio.2018.11.10193. In Russian].
- Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Gerber M. Influence of regular physical activity and fitness on stress reactivity as measured with the trier social stress test protocol: a systematic review. *Sports Med*. 2018;48(11):2607–2622. doi:10.1007/s40279-018-0979-0. PMID:30159718.
- Doron J, Trouillet R, Maneveau A, Ninot G, Neveu D. Coping profiles, perceived stress and health-related behaviors: a cluster analysis approach. *Health Promot Int*. 2015;30(1):88–100. doi:10.1093/heapro/dau090
- Fordham B, Sugavanam T, Edwards K, Hemming K, Howick J, Copsey B et al. Cognitive-behavioural therapy for a variety of conditions: an overview of systematic reviews and panoramic meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2021;25(9):1–378. doi:10.3310/hta25090
- Klainin-Yobas P, Ng SH, Stephen PDM, Lau Y. Efficacy of psychosocial interventions on psychological outcomes among people with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(4):512–521. doi:10.1016/j.pec.2015.10.020
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Conversano C, Orrù G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L et al. Is mindfulness-based stress reduction effective for people with hypertension? A systematic review and meta-analysis of 30 years of evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2882. doi:10.3390/ijerph18062882
- Li Y, Buys N, Li Z, Li L, Song Q, Sun J. The efficacy of cognitive behavioral therapy-based interventions on patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2021;23:101477. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101477
- Schneider RH, Myers HF, Marwaha K, Rainforth MA, Salerno JW, Nidich SI et al. Stress reduction in the prevention of left ventricular hypertrophy: a randomized controlled trial of transcendental meditation and health education in hypertensive African Americans. *Ethn Dis*. 2019;29(4):577–586. doi:10.18865/ed.29.4.577
- Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, Cook R, Myers H, Nidich S et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke*. 2000;31(3):568–573. doi:10.1161/01.str.31.3.568
- Fields JZ, Walton KG, Schneider RH, Nidich S, Pomerantz R, Suchdev P et al. Effect of a multimodality natural medicine program on carotid atherosclerosis in older subjects: a pilot trial of Maharishi Vedic Medicine. *Am J Cardiol*. 2002;89(8):952–958. doi:10.1016/s0002-9149(02)02245-2
- Налетова О.С. Влияние комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гипертонической болезнью с выявленной ситуационной депрессией, проживающих на Донбассе. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;1(69):41–45. [Naletova OS. Influence of complex treatment on functional state of vascular endothelium in hypertensive patients with revealed situational depression living in Donbass. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* = Bulletin of Volgograd State Medical University. 2019;1(69):41–45. In Russian].
- Bourassa KJ, Hendrickson RC, Reger GM, Norr AM. Posttraumatic stress disorder treatment effects on cardiovascular physiology: A Systematic Review and Agenda for Future Research. *J Trauma Stress*. 2021;34(2):384–393. doi:10.1002/jts.22637
- Алехин А.Н. Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):132–144. [Alyokhin AN, Dubinina EA. Psychological interventions in arterial hypertension: issues of validity and effectiveness. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2018;24(2):132–144. In Russian].
- Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4): CD002902. doi:10.1002/14651858.CD002902.pub4
- Li YN, Buys N, Ferguson S, Li ZJ, Sun J. Effectiveness of cognitive behavioral therapy-based interventions on health outcomes in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *World J Psychiatry*. 2021;11(11):1147–1166. doi:10.5498/wjp.v11.i11.1147
- Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134–140. doi:10.1001/archinternmed.2010.510
- Yu H, Ma Y, Lei R, Xu D. A meta-analysis of clinical efficacy and quality of life of cognitive-behavioral therapy in acute coronary syndrome patients with anxiety and depression. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1886–1895. doi:10.21037/apm-20-974
- Magán I, Casado L, Jurado-Barba R, Barnum H, Redondo MM, Hernandez AV et al. Efficacy of psychological interventions on psychological outcomes in coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021;51(11):1846–1860. doi:10.1017/S0033291720000598
- Albus C, Herrmann-Lingen C, Jensen K, Hackbusch M, Münch N, Kuncewicz C et al.; German Society of Cardiovascular

Prevention & Rehabilitation (DGPR). Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise-based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(10):1035–1049. doi:10.1177/2047487319832393

23. Pope BS, Wood SK. Advances in understanding mechanisms and therapeutic targets to treat comorbid depression and cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;116:337–349. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.06.031

24. Józwick S, Cieślik B, Gajda R, Szczepańska-Gieracha J. Evaluation of the impact of virtual reality-enhanced cardiac rehabilitation on depressive and anxiety symptoms in patients with coronary artery disease: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Med.* 2021;10(10):2148. doi:10.3390/jcm10102148

25. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(9):CD008012. doi:10.1002/14651858

26. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):31–41. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry

27. Розанов В. А. Психосоциальный стресс, эпигенетика и психика. Академический журнал Западной Сибири. 2013;9(47):83–84. [Rozanov VA. Psychosocial stress, epigenetics and psyche. *Akademicheskii Zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia.* 2013;9(47):83–84. In Russian].

28. Усов Г. М. Терапия депрессивных расстройств в парадигме интеграции психиатрической и общемедицинской служб. Региональный опыт модернизации психиатрических служб: Сборник материалов Научно-практической конференции, Москва, 05 июня 2017 года. Под редакцией Г. П. Костюка. Москва: ООО «Издательский дом КДУ», 2017. С. 223–234. [Usov GM. Therapy of depressive disorders in the paradigm of integration of psychiatric and general medical services. Regional experience of modernization of psychiatric services: Proceedings of the Scientific and Practical Conference, Moscow, June 05, 2017. Edited by GP Kostyuk. Moscow: LLC “Publishing house KDU”, 2017. P. 223–234. In Russian].

29. Мосолов С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021;3:2–23. doi:10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 [Mosolov SN. Prolonged psychiatric disorders after acute coronavirus SARS-CoV-2 infection. *Sovremennaya Terapiya Psikhicheskikh Rasstroystv = Modern Therapy of Mental Disorders.* 2021;3:2–23. doi:10.21265/PSYPH.2021.31.25.001. In Russian].

30. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;12(2):35. [Smulevich AB. Psychosomatic disorders (clinic, therapy, organization of medical care). *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2016;12(2):35. In Russian].

31. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):927–935. doi:10.1001/jamainternmed.2014.739

32. Katon W, Russo J, Lin EH, Schmittdiel J, Ciechanowski P, Ludman E et al. Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(5):506–514. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1548

33. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАН А. Б. Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 776 с. [Psychosomatic disorders in clinical practice. Edited by Acad. RASA. B. Smulevich. Moscow: MEDpress-Inform, 2016. 776 p. In Russian].

34. Семенова Н. В. Совершенствование психиатрической помощи населению: многоуровневая модель с интеграцией в первичную медицинскую сеть. Врач-аспирант. 2013;60(5):57–65. [Semenova NV. Improvement of psychiatric care for the population: a multilevel model with integration in the primary medical network. *Vrach Aspirant = Postgraduate Physician.* 2013;60(5):57–65. In Russian].

35. Сидоров П. И., Совершаева Е. П. Синергетическая биопсихо-социодуховная концепция ментальных эпидемий психосоматозов. Экология человека. 2015;10:18–26. [Sidorov PI, Sovershaeva EP. Synergetic bio-psycho-sociospiritual concept of mental epidemics of psychosomatosis. *Ekologiya Cheloveka = Human Ecology.* 2015;10:18–26. In Russian].

36. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031029> (accessed on 18 October 2021).

Информация об авторах

Бастриков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5430–0274, e-mail: obastrikov@yandex.ru;

Исаева Елена Рудольфовна — доктор психологических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7731–7693, e-mail: isajeva@yandex.ru;

Григоричева Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1843–5312, e-mail: lenaqrq@rambler.ru;

Цейликман Вадим Эдуардович — доктор биологических наук, профессор, директор Высшей медико-биологической школы ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)», ORCID: 0000–0003–2935–7487, e-mail: vadimed@yandex.ru.

Author information

Oleg Yu. Bastrikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Associate Professor, South-Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–5430–0274, e-mail: obastrikov@yandex.ru;

Elena R. Isayeva, Doctor of Psychology Sciences, Professor, Head, Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University, ORCID: 0000–0002–7731–7693, e-mail: isajeva@yandex.ru;

Elena A. Grigorieva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Out-patient Therapy and Clinical Pharmacology, South-Ural State Medical University, ORCID: 0000–0003–1843–5312, e-mail: lenaqrq@rambler.ru;

Vadim E. Tselikman, Doctor of Biology Sciences, Professor, Director, the Higher Medical and Biological School, South-Ural State University (National Research University), ORCID: 0000–0003–2935–7487, e-mail: vadimed@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.132-007.64

Жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой брюшной аорты

А. П. Гуревич, И. В. Емельянов, М. А. Бояринова,
Е. В. Могучая, О. П. Ротарь, Ю. А. Кудяев,
М. А. Чернявский, А. О. Конради

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

Контактная информация:

Гуревич Александра Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-56.
E-mail: gurevich_ap@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
18.01.22 и принята к печати 11.03.22.

Резюме

Цель исследования — оценить показатели сосудистой жесткости, периферического и центрального артериального давления (АД) и их взаимосвязь с показателями, характеризующими структуру пораженной аорты, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с аневризмой брюшной аорты (АБА). **Материалы и методы.** Обследованы 75 пациентов с АГ в сочетании с АБА. Контрольную группу составили 75 пациентов с АГ без АБА. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем пациентам измеряли периферическое АД (OMRON M3 EXPERT, Япония) и проводили неинвазивное определение центрального АД, индекса аугментации (ИА), давления аугментации (ДА), каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) (SphygmoCor, AtCorMedical, Австралия). **Результаты.** При оценке кфСРПВ у всех пациентов с АБА и группы контроля различий не найдено (10,3 (2,2) против 9,7 (2,1) м/с; $p = 0,102$). Возраст, периферическое систолическое АД (САД) и диаметр АБА являются значимыми независимыми предикторами кфСРПВ у пациентов с АБА ($\beta = 0,271$, $p = 0,029$; $\beta = 0,272$, $p = 0,030$ и $\beta = -0,361$, $p = 0,004$ соответственно). В подгруппе пациентов с диаметром АБА более 60 мм кфСРПВ была ниже по сравнению с группой контроля (8,8 (1,5) против 9,7 (2,1) м/с; $p < 0,05$), а у пациентов с диаметром АБА менее 60 мм, напротив, выявлено повышение кфСРПВ по сравнению с контрольной группой (11,8 (1,7) против 9,7 (2,1) м/с; $p < 0,001$). Периферическое САД и периферическое пульсовое давление (ПД) между группами АБА и контроля существенно не отличались (138,6 (16,4) против 138,1 (13,6) мм рт. ст.; $p = 0,831$ и 58,6 (11,8) против 59,6 (10,2) мм рт. ст.; $p = 0,569$ соответственно). Анализ центральной пульсовой волны показал повышение ИА и ДА у пациентов с АБА по сравнению с контролем (27,6 (8,2) против 21,3 (7,9)%; $p < 0,001$ и 17,3 (6,8) против 13,9 (5,4) мм рт. ст.; $p = 0,001$ соответственно). Центральное САД и центральное ПД было выше в группе пациентов с АБА по сравнению с контрольной группой (130,0 (16,4) против 124,9 (13,9) мм рт. ст.; $p = 0,046$ и 49,5 (11,7) против 45,7 (9,9) мм рт. ст.; $p = 0,031$ соответственно). **Выводы.** При АБА кфСРПВ была тем ниже, чем больше был диаметр аорты в зоне аневризмы. У пациентов с АГ, сочетающейся с АБА, кфСРПВ не может являться адекватной мерой оценки сосудистой жесткости вследствие возможного искажающего влияния аневризмы на биомеханические свойства аорты. Для определения сосудистой жесткости у таких пациентов необходимы методы

локальной оценки, основанные на изучении эластических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах, такие как компьютерно-томографическая ангиография и магнитно-резонансная томография. Увеличение параметров, характеризующих отраженную пульсовую волну, в частности ДА и его индекса, при АГ в сочетании с АБА может являться дополнительным гемодинамическим фактором повышения давления в аорте и более выраженного поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты, артериальная жесткость, каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление

Для цитирования: Гуревич А. П., Емельянов И. В., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Ротарь О. П., Кудяев Ю. А., Чернявский М. А., Конради А. О. Жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой брюшной аорты. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-243-252

Arterial stiffness and central aortic blood pressure in patients with hypertension and abdominal aortic aneurysm

A. P. Gurevich, I. V. Emelyanov, M. A. Boyarinova,
E. V. Moguchaya, O. P. Rotar, Y. A. Kudaev,
M. A. Chernyavskiy, A. O. Konradi
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Aleksandra P. Gurevich,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-56.
E-mail: gurevich_ap@almazovcentre.ru

Received 18 January 2022;
accepted 11 March 2022.

Abstract

Objective. To assess the arterial stiffness, peripheral and central aortic blood pressure (PBP and CBP), and to determinate their relationships with indicators of structural changes of the affected aorta in patients with hypertension (HTN) and abdominal aortic aneurysms (AAA). **Design and methods.** We examined 75 patients with HTN and AAA and 75 controls with HTN without AAA. Groups matched by age and gender. A PBP was measured by OMRON (Japan). Noninvasive measurements of CBP, augmentation index (AIx), augmentation pressure (AP), carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) were assessed by SphygmoCor (AtCorMedical, Australia). **Results.** There was no difference in cfPWV between patients with AAA and control group (10,3 (2,2) vs 9,7 (2,1) m/s; $p = 0,102$). Age, systolic PBP, and aortic diameter were independent predictors of cfPWV in patients with AAA ($\beta = 0,271$, $p = 0,029$; $\beta = 0,272$, $p = 0,030$ и $\beta = -0,361$, $p = 0,004$, respectively). Patients with large aortic diameter of AAA (> 60 mm) had decreased cfPWV compared with control group (8,8 (1,5) vs 9,7 (2,1) m/s; $p < 0,05$), patients with AAA diameter less than 60 mm, on the contrary, had increased cfPWV compared with the controls (11,8 (1,7) vs 9,7 (2,1) m/s; $p < 0,001$). Patients with AAA and patients of control group did not differ in systolic and pulse PBP (138,6 (16,4) vs 138,1 (13,6) mm Hg; $p = 0,831$ and 58,6 (11,8) vs 59,6 (10,2) mm Hg; $p = 0,569$, respectively). AIx and AP were higher in patients with AAA versus patients without AAA (27,6 (8,2) vs 21,3 (7,9)%; $p < 0,001$ and 17,3 (6,8) vs 13,9 (5,4) mm Hg; $p = 0,001$, respectively). Systolic and pulse CBP were higher in patients with AAA than in patients of control group (130,0 (16,4) vs 124,9 (13,9) mm Hg; $p = 0,046$ and 49,5 (11,7) vs 45,7 (9,9) mm Hg; $p = 0,031$, respectively). **Conclusions.** In patients with AAA cfPWV decreased with the expansion of the maximum aortic diameter. CfPWV is not suitable

for accurate arterial stiffness assessment in patients with HTN and AAA due to the apparent confounding effect of aneurysm on the biomechanical properties of the aorta. Local assessment of the elastic properties of the aorta such as computed tomography angiography and magnetic resonance imaging is required for arterial stiffness evaluation in patients with AAA. Parameters of the reflected pulse wave such as AP and AIx are increased in patients with AAA. This might contribute to the increase in central aortic BP and target organ damage in patients with HTN combined with AAA.

Key words: abdominal aortic aneurysms, arterial stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, central aortic blood pressure

For citation: Gurevich AP, Emelyanov IV, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Rotar OP, Kudaev YA, Chernyavskiy MA, Konradi AO. Arterial stiffness and central aortic blood pressure in patients with hypertension and abdominal aortic aneurysm. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-243-252

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым фактором риска, а среди пациентов с аневризмой брюшной аорты (АБА) ассоциирована с повышением вероятности таких неблагоприятных событий, как разрыв или диссекция аорты [1]. По данным российских и зарубежных популяционных исследований, у людей в возрасте 65–70 лет АБА диагностируется в 1,5–3 % случаев [2–6]. АБА сопровождается крайне высоким риском развития сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии разрыва аневризмы и небольших ее размерах [7]. Несмотря на технологические достижения в области минимально инвазивного эндоваскулярного лечения брюшной аорты с целью предотвращения дальнейшего расширения и разрыва сосуда [8], наиболее важными отдаленными осложнениями после вмешательства на аорте остаются инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смертность [9, 10]. При этом причины, приводящие к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с АБА, остаются до конца не ясны. Предполагают, что столь высокий риск обусловлен вкладом генетических факторов [11], показана ассоциация АБА с наличием атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов [12]. В последнее время особое внимание исследователей привлекают изменения глобальной артериальной жесткости у пациентов с аневризмой аорты (АА) и оценка ее роли в прогрессировании роста аневризмы. Известно, что повышенная жесткость аорты имеет независимую прогностическую ценность в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [13]. Однако результаты исследований артериальной жесткости у пациентов с АБА противоречивы [14–17]. В настоящее время показано, что оценка таких показателей сосудистой жесткости, как каротидно-феморальная скорость распростра-

нения пульсовой волны (кфСРПВ) вдоль аорты, характеризующей прямую волну, и анализ отраженной пульсовой волны, исходя из центрального систолического артериального давления (САД), центрального пульсового давления (ПД), индекса аугментации (ИА) центрального давления, являются доступными, неинвазивными, воспроизводимыми количественными маркерами [18].

Повышение центрального давления в аорте является мощным гемодинамическим фактором увеличения воздействия деформирующего напряжения на пораженный сегмент аорты у пациентов с АА. J.A. Elefteriades с соавторами (2003) показали экспоненциальную зависимость между напряжением стенок АА и ее размерами, и большее напряжение стенки аневризмы при повышении артериального давления (АД) [19]. Известно, что при увеличении глобальной жесткости аорты происходит снижение ее демпфирующей способности, сопровождающееся повышением скорости распространения прямой и отраженных волн. Вероятно, это является причиной более заметной аугментации центрального САД и ПД в результате преждевременного возвращения отраженной волны к устью аорты в конце систолы, что приводит к повышению нагрузки на левый желудочек [20]. В ряде исследований были получены убедительные данные, что центральное АД по сравнению с периферическим уровнем АД на плечевой артерии лучше отражает прогрессирование поражения органов-мишеней при АГ и обладает большей прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистого риска [21]. Установлено, что АБА влияет на механические свойства аортальной стенки и приводит к увеличению сегментарной жесткости аорты [22, 23]. Однако остается неясным, как модифицируется распространение центральной пульсовой волны в связи с локальным увеличением жесткости стенки аневризмы и приводит ли это к изменениям центрального давления в аорте у пациентов с АГ в сочетании с АБА.

Целью исследования было оценить показатели сосудистой жесткости, периферического и центрального АД и их взаимосвязь с показателями, характеризующими структуру пораженной аорты, у пациентов с АГ в сочетании с АБА.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В исследование было включено 75 пациентов в возрасте от 55 до 84 лет (средний возраст 69,4 (7,4) года, среди больных преобладали мужчины ($n = 61$, 81,3 %) с АГ и ранее диагностированной АБА различной этиологии, госпитализированных для плановой эндоваскулярной изоляции аневризмы брюшного отдела аорты в период 2018–2021 годов. У всех пациентов предварительно была выполнена компьютерно-томографическая ангиография. Максимальный диаметр брюшной аорты варьировал от 42 до 101 мм (в среднем составил 61,7 (11,3) мм), протяженность аневризматического расширения составила от 45 до 170 мм (в среднем 104,0 (32,4) мм). В исследование включались пациенты с АГ и асимптомной АБА, которым были определены показания для проведения ее плановой эндоваскулярной изоляции: наличие аневризмы интразонального отдела аорты диаметром более 4,5 см у женщин и более 5,0 см у мужчин; увеличение диаметра асимптомной аневризмы более 6 мм в год; вне зависимости от диаметра аневризмы при мешковидной форме аневризмы у пациентов. Группу контроля составили 75 пациентов с АГ, обследованных в рамках эпидемиологических исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, сопоставимых по возрасту, полу и антропометрическим данным с основной группой. Средний возраст пациентов контрольной группы составил 68,6 (6,9) [67; 70] лет (61 (81,3 %) мужчины). Все пациенты с АБА и пациенты контрольной группы получали регулярную антигипертензивную терапию (табл. 1). В исследование не включались пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий по результатам предварительно выполненной электрокардиографии (ЭКГ).

Всем включенным в исследование пациентам проводили измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении пациента сидя после 10-минутного отдыха. Оценка периферического АД проводилась на плечевой артерии с помощью осцилометрического автоматического сфигмоманометра OMRON M3 EXPERT (Япония) манжетой подходящего размера на левой руке, три раза с интервалом в 1–2 минуты и расчетом среднего значения АД из двух последних измерений (в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2020 года

МЗ РФ) [24]. Определяли следующие параметры: периферическое САД, периферическое диастолическое АД (ДАД), периферическое ПД, ЧСС.

Для оценки артериальной жесткости и центрального АД использовался метод аппланационной тонометрии (прибор SphygmoCor, AtCorMedical, Австралия). В основе метода определения центрального АД лежит контурный анализ пульсовой волны на лучевой артерии, использующий генерализованную функцию преобразования, который позволяет воспроизвести форму центральной пульсовой волны в аорте. Исследование проводилось в положении пациента сидя. Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии на левой руке осуществлялась с помощью высокоточного пьезоэлектрического датчика Миллара (Millar Instruments, Houston, TX, США) в течение примерно 10 секунд, после получения постоянной формы сфигмограммы [25]. Центральная пульсовая волна в аорте рассчитывалась автоматически программным обеспечением прибора с использованием обратной генерализованной функции преобразования. Для анализа использовались следующие показатели: центральное САД, центральное ДАД, центральное ПД, ИА и давление аугментации (ДА). ИА определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной составляющих пульсовой волны, выраженное в процентах по отношению к ПД в аорте по формуле: $ИА = (P2 - P1) / PP \times 100$, где $P1$ — амплитуда прямой пульсовой волны, $P2$ — амплитуда отраженной волны; PP — ПД в аорте. Так как ЧСС влияет на ИА, все значения ИА были скорректированы к стандартной ЧСС 75 уд/мин (ИА) [26]. Амплификацию САД и ПД рассчитывали как разницу между значениями периферического и центрального АД.

После регистрации центрального АД пациенту определяли кфСРПВ. Для этого в положении пациента лежа на спине аппланационным тонометром последовательно регистрировалась пульсовая волна на правой сонной артерии и правой бедренной артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. КфСРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. КфСРПВ рассчитывалась автоматически по формуле $кфСРПВ = D / \Delta t$ м/с, где D — расстояние (в метрах), которое проходит пульсовая волна между двумя точками регистрации (сонной и бедренной артериями); Δt — время прохождения волной этого расстояния (в секундах) [27]. В соответствии с Согласованным мнением российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (2016) за норму принимался показатель кфСРПВ менее 10 м/с [28].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием пакета статистических прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 19 (США). С учетом нормального распределения показателей данные представлены в виде М (SD) [границы 95-процентных ДИ] (где М — среднее значение, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал). Качественные признаки, выраженные категориальными переменными, представлены как их число и доля, выраженная в процентах. При сопоставлении количественных переменных для оценки значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения кфСРПВ в подгруппах пациентов с АБА, выделенных в зависимости от размера АА, и с группой контроля проводился однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA): после выявления статистически значимой общей неоднородности вы-

полняли сравнение групп с учетом множественности сравнений с использованием апостериорного критерия Тьюки. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки взаимосвязей между парами количественных переменных вычислялся линейный коэффициент корреляции Пирсона. Для выявления ассоциации между артериальной жесткостью и показателями, характеризующими структуру пораженной аорты, клиническими характеристиками был использован множественный линейный регрессионный анализ: коэффициенты регрессии получены с помощью процедуры пошаговой регрессии для кфСРПВ. Различия показателей считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатель	АБА n = 75	Контрольная группа n = 75	p-значение
Возраст, годы	69,4 (7,4) [68; 71]	68,6 (6,9) [67; 70]	0,494
Рост, см	172,7 (8,4) [171; 175]	172,4 (6,8) [171; 174]	0,799
Масса тела, кг	84,6 (15,4) [81; 88]	83,0 (14,5) [78; 86]	0,528
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 (4,1) [27; 29]	27,8 (4,0) [27; 29]	0,545
Курение, n (%)	43 (57,3)	10 (13,3)	< 0,001
Достижение целевого АД < 140/90 мм рт. ст., n (%)	43 (57,3)	41 (54,7)	0,887
ИБС, стенокардия, n (%)	62 (82,7)	9 (12)	< 0,001
ИБС + ИМ в анамнезе, n (%)	24 (32)	2 (2,7)	< 0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (8)	0 (0)	0,012
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (16)	9 (12)	0,956
ИБС + сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (8)	2 (2,7)	0,146
ИБС + ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (5,3)	0 (0)	0,043
ИБС + ОНМК в анамнезе + Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	0,155
Бета-адреноблокаторы, n (%)	59 (78,7)	18 (24)	< 0,001
ИАПФ и АРА, n (%)	68 (90,7)	62 (82,7)	0,150
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	35 (46,7)	28 (37,3)	0,247
Диуретики, n (%)	25 (33,3)	23 (30,7)	0,726
Монотерапия, n (%)	15 (20)	17 (22,7)	0,690
Комбинация из двух препаратов, n (%)	35 (46,7)	39 (52)	0,514
Комбинация из трех препаратов и более, n (%)	25 (33,3)	19 (25,3)	0,282
Статины, n (%)	71 (94,7)	21 (28)	< 0,001
Аспирин, n (%)	73 (97,3)	9 (12)	< 0,001

Примечание: АБА — аневризма брюшной аорты; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. Все участники исследования подписывали информированное согласие до включения в исследование. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством РФ.

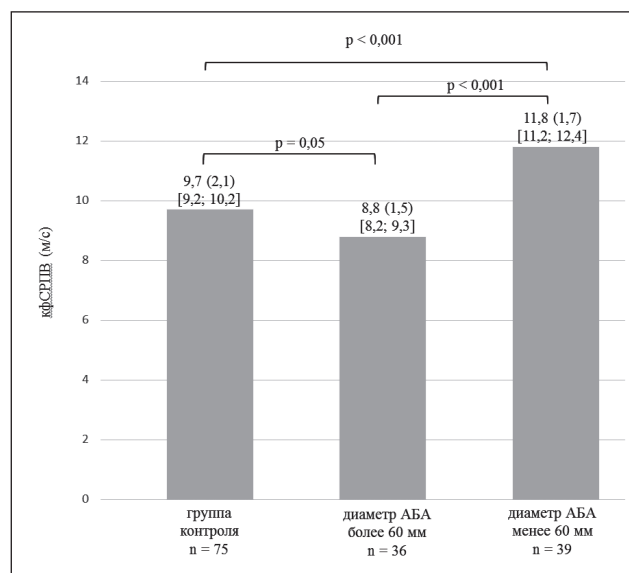
Результаты

Клиническая и демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1. Следует отметить, что ишемическая болезнь сердца, перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе чаще регистрировались в группе больных с АБА, в которую входило большее число курильщиков. Большинство пациентов с АБА получали терапию статинами и ацетилсалициловой кислотой, в то время как пациенты контрольной группы реже принимали β -адреноблокаторы, гиполипидемическую и дезагрегантную терапию (табл. 1).

При оценке кФСРПВ у пациентов с АБА и группы контроля различий не найдено. Количество больных с кФСРПВ более 10 м/с в группе с АБА и в контрольной группе оказалось сопоставимым (табл. 2). Низкая кФСРПВ была ассоциирована с большим диаметром аневризмы у пациентов с АБА ($r = -0,315$; $p = 0,018$). При этом не было установлено связи между кФСРПВ и протяженностью АБА ($r = 0,070$; $p = 0,730$). У пациентов с АБА не выявлено связи между кФСРПВ и ЧСС ($r = -0,052$; $p = 0,687$). По результатам множественного линейного регрессионного анализа, проведенного для оценки показателей, влияющих на артериальную жесткость у пациентов с АБА, выявлено, что возраст, уровень периферического САД и диаметр АБА являются значимыми независимыми предикторами кФСРПВ у пациентов с АБА ($R^2 = 0,206$, $p = 0,002$; $\beta = 0,271$, $p = 0,029$; $\beta = 0,272$, $p = 0,030$ и $\beta = -0,361$, $p = 0,004$ соответственно). Для дальнейшего исследования этой тенденции среди всех пациентов с АБА мы выделили подгруппу лиц с большим диаметром АБА от 60 до 101 мм ($n = 36$) и подгруппу пациентов с АБА с диаметром аневризмы от 43 до 59 мм ($n = 39$). Сравнительный анализ продемонстрировал снижение кФСРПВ в подгруппе пациентов с диаметром АБА более 60 мм по сравнению с группой контроля — разность средних у них была умеренной и составила: 0,9 м/с (95 % ДИ 0,2; 1,6 м/с, $p = 0,05$), а у пациентов с диаметром АБА менее 60 мм, напротив, выявлено повышение кФСРПВ по сравнению с контрольной группой — у них разность средних была большой: 2,1 м/с (95 % ДИ 1,3; 2,9 м/с, $p < 0,001$). КФСРПВ у пациентов с диаметром АБА более 60 мм была ниже по сравнению с под-

группой пациентов с диаметром АБА менее 60 мм, разность средних была также значительной: 3,0 м/с (95 % ДИ 2,2; 3,8 м/с, $p < 0,001$) (рис.).

Рисунок. Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны у пациентов с аневризмой брюшной аорты и пациентов контрольной группы



Примечание: кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; АБА — аневризма брюшной аорты.

Периферическое САД и периферическое ПД между группами существенно не различалось. Анализ центральной пульсовой волны показал повышение ДА и ИА у пациентов с АБА по сравнению с контролем. Центральное САД и центральное ПД было выше в группе пациентов с АБА по сравнению с контрольной группой. Амплификация САД и ПД была ниже у пациентов с АБА (табл. 2).

Обсуждение

Объектами нашего исследования являлись пациенты с АГ в сочетании с АБА перед плановой эндоваскулярной изоляцией аневризмы. Таким образом, аневризмы у подавляющего большинства пациентов были значительными по размеру, нередко с угрозой осложнений. У пациентов с АГ в сочетании с АБА кФСРПВ не отличалась от таковой по сравнению с изолированной АГ, что подтверждается и в работе M. Baily с соавторами (2014), по результатам которой у пациентов с АБА кФСРПВ не изменялась в сравнении с пациентами без АБА [16]. При этом в нашем исследовании у пациентов с меньшим диаметром АБА в диапазоне от 42 до 59 мм кФСРПВ была выше по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными I. Durmus и соавторов (2014) и I. Åström Malm и соавторов (2021) [15, 17].

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ
И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Показатель	АБА n = 75	Контрольная группа n = 75	p-значение
Периферическое САД, мм рт. ст.	138,6 (16,4) [135; 142]	138,1 (13,6) [135; 141]	0,831
Периферическое ДАД, мм рт. ст.	79,9 (9,9) [78; 82]	78,4 (10,2) [76; 81]	0,344
Периферическое ПД, мм рт. ст.	58,6 (11,8) [56; 62]	59,6 (10,2) [57; 62]	0,569
Центральное САД, мм рт. ст.	130,0 (16,4) [126; 134]	124,9 (13,9) [122; 128]	0,046
Центральное ДАД, мм рт. ст.	80,5 (10,3) [78; 83]	79,3 (10,0) [77; 82]	0,684
Центральное ПД, мм рт. ст.	49,5 (11,7) [47; 52]	45,7 (9,9) [43; 48]	0,031
Амплификация САД, мм рт. ст.	8,6 (3,2) [8; 9]	13,1 (4,2) [12; 14]	< 0,001
Амплификация ПД, мм рт. ст.	9,1 (4,2) [8; 10]	13,9 (4,5) [13; 15]	< 0,001
ИА (%), приведенный к ЧСС 75 уд/мин	27,6 (8,2) [26; 30]	21,3 (7,9) [19; 23]	< 0,001
ДА, мм рт. ст.	17,3 (6,8) [16; 19]	13,9 (5,4) [13; 15]	0,001
кфСРПВ, м/с	10,3 (2,2) [9,8; 10,9]	9,7 (2,1) [9,2; 10,2]	0,102
кфСРПВ > 10 м/с, n (%)	33 (44)	32 (42,7)	0,513
ЧСС, уд/мин	61,9 (7,9) [60; 64]	62,3 (7,4) [61; 64]	0,749

Примечание: АБА — аневризма брюшной аорты; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ИА — индекс аугментации; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДА — давление аугментации; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны.

Напротив, в подгруппе пациентов с большими АБА с диаметром, превышающим 60 мм, выявлено относительное снижение кфСРПВ по сравнению с группой контроля. Полученные нами данные о более низких показателях кфСРПВ у больных с АБА большого диаметра соответствуют исследованию С. W. Lee и соавторов (2013), по результатам которого также было показано, что пациенты с большим размером АБА имели более низкую кфСРПВ по сравнению с пациентами без АБА [14].

Наше исследование отличается от других тем, что мы включали пациентов с АБА различных размеров, в то время как в аналогичных работах авторы сосредотачивали внимание на отдельных категориях больных либо с большими, либо с меньшими размерами аневризмы [14, 17]. Известно, что увеличение кфСРПВ коррелирует с более выраженным

атеросклерозом различных отделов сосудистого русла [29]. Учитывая широкое распространение атеросклеротического поражения у пациентов с АБА, обнаружение более низкой кфСРПВ у пациентов с наибольшими аневризмами было удивительно. Одной из возможных причин уменьшения кфСРПВ могло бы быть снижение ЧСС, так как пациенты с АБА по сравнению с контролем чаще получали терапию бета-адреноблокаторами, а кфСРПВ может снижаться при урежении ЧСС [30]. Однако различий между ЧСС у больных с АБА и контролем установлено не было, также не выявлено связи между ЧСС и кфСРПВ в группе пациентов с АБА.

В нашем исследовании корреляционный анализ продемонстрировал отрицательную взаимосвязь между кфСРПВ и максимальным диаметром аорты на уровне АБА. Выявленная нами отрицательная

связь свидетельствует о низкой кфСРПВ при больших размерах максимального диаметра АА, что, по-видимому, происходит вследствие смещающего влияния размера аневризмы на расчетные значения кфСРПВ. Таким образом, чем больше диаметр аневризмы, тем меньше кфСРПВ. Данное явление можно объяснить исходя из биофизических свойств аорты: кфСРПВ описывается уравнением Моэнса–Кортевега ($PWV = \sqrt{Eh/d\rho}$) как отношение квадратного корня из модуля упругости Юнга (E) стенки сосуда, толщины стенки (h) к диаметру сосуда (d) и плотности крови (ρ) [31]. Уравнение Моэнса–Кортевега предполагает изотропность в пределах измеряемого артериального сегмента, однако при АБА аорта по определению анизотропна, толщина ее стенки изменена. Это влияет на определение истинной кфСРПВ и согласно определению уравнения Моэнса–Кортевега сниженная кфСРПВ может являться отражением большего диаметра аорты при АБА.

Выявленное нами среди пациентов с диаметром АБА до 59 мм относительное повышение кфСРПВ, отражающее увеличение глобальной артериальной жесткости, также влияет и на увеличение скорости распространения обратной пульсовой волны, что может приводить к росту ДА и его индекса у пациентов с АБА в сравнении с пациентами без аневризмы. Полученные нами данные об увеличении ИА у пациентов с АБА могут отражать изменения общей артериальной жесткости — повышение кфСРПВ, которое приводит к повышению центрального аортального давления, что, вероятно, способствует расширению АА. Настоящее исследование показало повышение ИА, характеризующего отраженную пульсовую волну в аорте, у пациентов с АГ и АБА по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, что согласуется с данными исследований C. W. Lee и соавторов (2013), I. Durmus и соавторов (2014), I. Åström Malm и соавторов (2021) [14, 15, 17]. В развитии АБА огромное значение имеет нарушение состава внеклеточного матрикса стенки аорты, которое играет важную роль в потере структурной целостности аорты и приводит к увеличению жесткости и локальному снижению растяжимости стенки самой аневризмы [22]. Аневризма связана с локальными изменениями механических свойств ее стенки [23], в связи с чем сама структура стенки АБА, возможно, приводит к изменению сопротивления в аорте, приближая место отражения пульсовой волны к сердцу, что приводит к ускорению движения и росту отраженной волны и регистрируемому увеличению ИА. Известно, что усиление отраженной волны в центральной аорте приводит к раннему появлению ее в конце систолы с последующим увеличением центрального САД и ПД [31].

Результаты нашей работы совпадают с данными ряда исследований об отсутствии различий периферического САД и ПД у пациентов с АБА относительно пациентов без АБА [14–17]. Несмотря на сходные показатели периферического АД у пациентов основной и контрольной группы, настоящее исследование показало повышение уровня центрального САД у пациентов с АБА по сравнению с больными без АБА, что согласуется с данными исследования I. Åström Malm и соавторов (2021) [17]. В нашей работе также было выявлено повышение центрального ПД пациентов с АБА по сравнению с группой контроля, что не обнаруживалось в исследовании I. Åström Malm и соавторов (2021) — центральное ПД у пациентов с АБА и группы контроля у них не различалось. Следует отметить, что в нашей работе аневризмы у подавляющего большинства пациентов были значительными по размеру. Все пациенты в настоящем исследовании получали регулярную антигипертензивную терапию, в то время как I. Åström Malm и соавторы (2021) проводили исследование среди пациентов с АБА небольших размеров (только у 3 % пациентов диаметр АБА составил более 55 мм), и только 70 % их пациентов с АБА и 40 % пациентов контрольной группы получали антигипертензивную терапию. Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют снижение амплитуды различий периферических и центральных показателей САД и ПД при АБА. Это может быть обусловлено тем, что глобальная жесткость аорты у пациентов с АБА повышается и, соответственно, уменьшаются различия параметров жесткости аорты и периферических артерий, что приводит к снижению выраженности феномена амплификации АД в периферических артериях. Известно, что увеличение ДА и его индекса сопровождается повышением центрального ПД и САД, снижением ДАД, что приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек сердца, развитию его гипертрофии и повышению потребности миокарда в кислороде [31], что может повышать риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с АБА.

Заключение

При АБА кфСРПВ была тем ниже, чем больше был диаметр аорты в зоне аневризмы. У пациентов с АГ, сочетающейся с АБА, кфСРПВ не может являться адекватной мерой оценки сосудистой жесткости вследствие возможного искажающего влияния аневризмы на биомеханические свойства аорты. Для определения сосудистой жесткости у таких пациентов необходимы методы локальной оценки, основанные на изучении эластических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах, такие

как компьютерно-томографическая ангиография и магнитно-резонансная томография. Увеличение параметров, характеризующих отраженную пульсовую волну, в частности, ДА и его индекса, при АБА может являться дополнительными гемодинамическими факторами повышения давления в аорте и более выраженного поражения органов-мишеней при сочетании АГ с АБА.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2020–901 от 13.11.2020). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2020–901 dated 13.11.2020).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):975–987. doi: 10.1586/14779072.2015.1074861
- Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):1103–1108. doi:10.1016/j.jvs.2010.02.283
- Benson RA, Poole R, Murray S, Moxey P, Loftus IM. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):301–304. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.091
- Hager J, Lanne T, Carlsson P, Lundgren F. No benefit of screening for abdominal aortic aneurysm among 70-year-old men. *Int Angiol.* 2014;33(5):474–479.
- Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M et al.; Swedish Aneurysm Screening Study Group (SASS). Outcome of the Swedish nationwide abdominal aortic aneurysm Screening program. *Circulation.* 2016;134(16):1141–1148. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305
- Затевахин И. И., Матюшкин А. В. Осложненные аневризмы абдоминальной аорты. М.: Изд-во Литтерра, 2010. С. 39–58. [Zatevakhin II, Matyushkin AV. Complicated abdominal aortic aneurysms. Moscow: Publishing House Litterra, 2010. P. 39–58. In Russian].
- Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2015;102(8):866–872. doi:10.1002/bjs.9837
- Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2009;13(48):1–189,215–318, iii. doi:10.3310/hta13480
- Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT; Endovascular Aneurysm Repair trial participants. Incidence of cardiovascular events and death after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the randomized EVAR trial 1. *Br J Surg.* 2011;98(7):935–942. doi:10.1002/bjs.7485
- Karthikesalingam A, Bahia SS, Patterson BO, Peach G, Vidal-Diez A, Ray KK et al. The shortfall in long-term survival of patients with repaired thoracic or abdominal aortic aneurysms: retrospective case-control analysis of hospital episode statistics. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(5):533–541. doi:10.1016/j.ejvs.2013.09.008
- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):975–987. doi:10.1586/14779072.2015.1074861
- Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2605–2613. doi:10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
- Lee CW, Sung SH, Chen CK, Chen IM, Cheng HM, Yu WC et al. Measures of carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index are not reliable in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Hypertens.* 2013;31(9):1853–1860. doi:10.1097/HJH.0b013e328362360a
- Durmus I, Kazaz Z, Altun G, Cansu A. Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(2):421–425.
- Bailey MA, Davies JM, Griffin KJ, Bridge KI, Johnson AB, Sohrabi S et al. Carotid-femoral pulse wave velocity is negatively correlated with aortic diameter. *Hypertens Res.* 2014;37(10):926–932. doi:10.1038/hr.2014.101
- Åström Malm I, De Basso R, Blomstrand P, Bjarnegård N. Increased arterial stiffness in males with abdominal aortic aneurysm. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;41(1):68–75. doi:10.1111/cpf.12667
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
- Koullias G, Modak RK, Korkolis D, Barash P, Eleftheriades JA. Mechanical and elastic properties of the normal and aneurysmal ascending aorta by intraoperative epiaortic echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6SupplII):513a. doi:10.1016/S0735-1097(03)82775-4
- Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCB, Vitorino PVO et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253–258. doi:10.5935/abc.20170091
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1865–1871. doi:10.1093/eurheartj/ehq024
- Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta. *J Biomech.* 2006;39(7):1324–1334. doi:10.1016/j.jbiomech.2005.03.003
- Raaz U, Zöllner AM, Schellinger IN, Toh R, Nakagami F, Brandt M et al. Segmental aortic stiffening contributes to experimental abdominal aortic aneurysm development. *Circulation.*

2015;131(20):1783–1795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012377

24. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova Yu V on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Syst Hypertens. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].

25. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. Am J Hypertens. 2004;17(1Pt1):1059–1067. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.05.027

26. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. Am J Hypertens. 2002;15(1Pt1):24–30. doi:10.1016/s0895-7061(01)02252-x

27. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

28. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милиагин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovasc Ther Prev. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].

29. Kim HL, Kim SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2019;6:41. doi:10.3389/fcvm.2019.00041

30. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. Hypertension. 2005;45(2):222–226. doi:10.1161/01.HYP.0000154229.97341.d2

31. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. London: Hodder Arnold. 2011. P. 369–387.

Информация об авторах

Гуревич Александра Павловна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1489-3618;

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3176-0606;

Бояринова Мария Анатольевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5601-0668;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0838-5390;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772;

Кудаев Юрий Анатольевич — врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2111-0765;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1214-0150;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

Author information

Aleksandra P. Gurevich, MD, Junior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1489-3618;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3176-0606;

Maria A. Boyarinova, MD, Researcher, Research Laboratory of Population Genetics, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, a World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5601-0668;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0838-5390;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772;

Yuriy A. Kudaev, MD, Cardiologist, Vascular Surgery Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2111-0765;

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, PhD, DSc, Head, Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1214-0150;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.13-004.6-073.43

Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий: частота и клинико-лабораторные корреляты

А. Р. Рахматуллин, М. А. Кутлубаев

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

Контактная информация:

Кутлубаев Мансур Амирович,
ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа,
Россия, 450008.
E-mail: mkmed@mail.ru

Статья поступила в редакцию
25.01.22 и принята к печати 25.02.22.

Резюме

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и гипергомоцистеинемии выше 10 мкмоль/л нередко обозначается как гипертензия Н-типа. Она значительно повышает риск развития сосудистых заболеваний, в том числе инсультов. **Цель исследования** — оценить частоту и клинико-лабораторные корреляты сочетания гипергомоцистеинемии и АГ в выборке пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА). **Материалы и методы.** Набирались амбулаторные пациенты, у которых, по данным скринингового ультразвукового дуплексного сканирования БЦА, выявлялись признаки атеросклероза. Регистрировались анамнестические данные пациентов. Исследовались клинический, биохимический (липидные фракции, креатинин) анализы крови, клинический анализ мочи, дополнительно — уровень гомоцистеина, С-реактивного белка. **Результаты.** Проанализированы данные 93 пациентов. Частота сочетания гипергомоцистеинемии и АГ среди пациентов с атеросклерозом БЦА составила 95 %. Уровень гомоцистеина был выше у мужчин, чем у женщин ($p = 0,001$). Корреляционный анализ выявил прямую слабую связь между уровнем гомоцистеина и количеством лейкоцитов, эритроцитов, моноцитов, уровнем креатинина в крови и микроальбумина в моче ($p < 0,05$). Мужской пол и уровень микроальбумина в моче были независимыми предикторами повышения уровня гомоцистеина у данной категории пациентов по данным линейного регрессионного анализа. **Заключение.** Сочетание гипергомоцистеинемии и АГ широко распространено среди пациентов с атеросклерозом БЦА. При планировании мероприятий по профилактике ишемических инсультов у пациентов с АГ и атеросклерозом БЦА целесообразно проводить исследование уровня гомоцистеина с последующим решением вопроса о назначении витаминов группы В.

Ключевые слова: гомоцистеин, артериальная гипертензия, инсульт, атеросклероз, профилактика

Для цитирования: Рахматуллин А. Р., Кутлубаев М. А. Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий: частота и клинико-лабораторные корреляты. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259

Combination of hyperhomocysteinemia and hypertension in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries: the frequency, clinical and laboratory correlates

A. R. Rakhmatullin, M. A. Kutlubaev
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Mansur A. Kutlubaev,
Bashkir State Medical University,
3, Lenin ul., Ufa, 450008 Russia.
E-mail: mkmed@mail.ru

Received 25 January 2022;
accepted 25 February 2022.

Abstract

Background. Combination of hypertension (HTN) and hyperhomocysteinemia > 10 $\mu\text{mol/l}$ is frequently called H-type hypertension. It is associated with an increased risk of vascular events including stroke. **Objective.** To estimate the frequency and clinical and laboratory correlates of combination of hyperhomocysteinemia and HTN in a cohort of patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries (BCA). **Design and methods.** We recruited out-patients with confirmed atherosclerosis of BCA based on the ultrasound duplex scans. History were registered. Complete blood count, biochemical analysis (lipids, creatinine, homocysteine and C-reactive protein) and urine analysis were performed. **Results.** Data from 93 patients were analyzed. The frequency of combination of hyperhomocysteinemia and HTN among patients with atherosclerosis of BCA was 95%. The level of homocysteine was higher in males than in females ($p = 0,001$). Correlation analysis showed a direct weak association between the level of homocysteinemia and the number of white blood cells, red blood cells, monocytes, level of creatinine in the blood and microalbuminuria ($p < 0,05$). Linear regression analysis showed that male gender along with microalbuminuria were independent predictors of the homocysteine level in these patients. **Conclusions.** A combination of hyperhomocysteinemia and HTN is common among patients with the atherosclerosis of BCA. Stroke prevention measures in patients with HTN and atherosclerosis of BCA should include assessment of homocysteine level and prescription of B vitamins if needed.

Key words: homocysteine, hypertension, stroke, atherosclerosis, prevention

For citation: Rakhmatullin AR, Kutlubaev MA. Combination of hyperhomocysteinemia and hypertension in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries: the frequency, clinical and laboratory correlates. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных факторов риска по развитию острых нарушений мозгового кровообращения. Работы последних лет продемонстрировали, что АГ в сочетании с повышением уровня гомоцистеина особенно повышает риск развития сосудистых осложнений [1]. Случаи сочетания АГ и гипергомоцистеинемии выше 10 $\mu\text{mol/l}$ в не-

которых источниках получили название АГ Н-типа (от англ. homocysteine) [1].

Развитие гипергомоцистеинемии может быть связано с особенностями питания, нарушением выделительной функции почек, а также генетическими факторами. Последние могут приводить к нарушению процесса разрушения гомоцистеина до нетоксичного метионина путем деметилирования или транссульфирования. Диетические факторы вклю-

чают в себя избыточное потребление продуктов, богатых метионином, а также дефицит витаминов группы В, которые играют роль кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме серосодержащих аминокислот [1, 2].

Патологическое влияние гипергомоцистеинемии и ее сочетания с АГ на сосудистую стенку связано с системной асептической воспалительной реакцией и усилением нестабильности атеросклеротической бляшки. Коррекция гипергомоцистеинемии является потенциально эффективным методом профилактики сосудистых заболеваний головного мозга, в связи с чем необходимо более детальное изучение данного феномена в различных группах пациентов [4]. В частности, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) является причиной развития ишемических инсультов в 20–25 % случаев. Целесообразна дальнейшая оптимизация подходов к профилактике атеротромботических ишемических инсультов [3, 5].

Цель исследования — оценить частоту и клинико-лабораторные корреляты сочетания АГ и гипергомоцистеинемии в выборке пациентов с атеросклерозом БЦА.

Материалы и методы

В исследование набирались пациенты из числа тех, кто проходил ультразвуковое дуплексное сканирование (УДС) БЦА методом сплошной выборки. Критериями направления на скрининговое УДС БЦА были:

- наличие ишемической болезни сердца, аневризмы аорты, атеросклероза нижних конечностей;
- ишемический инсульт в анамнезе;
- наличие шума над сонными артериями;
- у пациентов старше 50 лет наличие 2 факторов: 1) АГ, 2) гиперлипидемия, 3) курение, 4) ранний атеросклероз (до 60 лет) или ишемический инсульт у кровных родственников.

УДС БЦА выполняли по стандартному протоколу (Toshiba Aplio MX) [6]. В анализ включались данные тех пациентов, у которых, по данным УДС БЦА, выявлялись признаки атеросклероза различной степени выраженности. Критериями исключения были наличие симптоматической АГ, онкопатологии, системных заболеваний соединительной ткани и других аутоиммунных заболеваний, а также хронической почечной недостаточности на терминальной стадии, активного гепатита и цирроза печени.

Пациентам предлагалось сдать клинический анализ крови, биохимический анализ крови, который включал фракции липопротеинов и креа-

тинин, клинический анализ мочи, а также дополнительно исследовались уровень гомоцистеина и С-реактивного белка в сыворотке крови. У всех пациентов собирался анамнез по специальной форме, которая включала все основные факторы сердечно-сосудистого риска. Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями по АГ [7]. Исследование проводилось с информированным согласием на участие всех обследованных лиц.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. В связи с распределением данных по большинству параметров, отличным от нормального, показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха, а в анализе использовались методы непараметрической статистики. Клинико-демографические и лабораторные показатели сравнивали с помощью теста Манна–Уитни. Связь между различными показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Для выявления независимых предикторов уровня гомоцистеина был проведен линейный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Зависимой переменной был уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Независимые переменные выбирались из числа параметров, значимо связанных с уровнем гомоцистеина, по результатам унивариантного анализа. Если между двумя параметрами имелась выраженная связь (коллинеарность), в модель включали только один параметр, на усмотрение исследователя.

Результаты

Было обследовано 93 человека, клинико-демографические характеристики которых приведены в таблице 1. У всех пациентов диагностирована АГ, поэтому наличие гипергомоцистеинемии указывало на наличие так называемого Н-типа АГ. Она была выявлена в 95 % случаев, если принять за референсное значение уровень гомоцистеина менее 10 мкмоль/л. При более строгой оценке гипергомоцистеинемии (референсные значения 4,44–13,56 мкмоль/л для женщин, 5,46–16,20 мкмоль/л для мужчин [1, 2]) АГ Н-типа наблюдалась в 48 % случаев. Уровень гомоцистеина в сыворотке был выше у мужчин (17,8 (13,4–21,1) мкмоль/л), чем у женщин (12,3 (11,2–16,6) мкмоль/л, $p = 0,001$).

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали прямую слабую связь между уровнем гомоцистеина и количеством лейкоцитов ($r = 0,318$, $p = 0,023$), эритроцитов ($r = 0,369$, $p = 0,008$), моноцитов ($r = 0,328$, $p = 0,02$) в клиническом анализе

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметр	Показатель (n = 93)
Пол (м/ж),%	56/44
Возраст, годы	66,7 (59,3–71,7)
Курение (нет/да),%	69/31
АГ I стадии, %	31
АГ II стадии, %	51
АГ III стадии, %	18
Сахарный диабет (нет/да), %	27/73
Ишемическая болезнь сердца (нет/да), %	25/75
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (25,7–31)
Данные УДС БЦА	
Толщина комплекса интима-медиа, мм	1,3 (1,1–1,4)
Стеноз правой внутренней сонной артерии, %	30 (20–35)
Стеноз левой внутренней сонной артерии, %	30 (25–40)
Клинический анализ крови	
Эритроциты, млн/мкл	4,8 (4,4–5,5)
Средний объем эритроцита, фл	88 (85,9–91,7)
Гемоглобин, г/л	143 (131–148,5)
Лейкоциты, тыс/мкл	7 (5,8–8,9)
Нейтрофилы, тыс/мкл	4,1 (2,8–4,6)
Лимфоциты, тыс/мкл	3,4 (1,8–3,2)
Тромбоциты, тыс/мкл	248 (218,5–286,5)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	8 (4–16,5)
Биохимический анализ крови	
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,8 (12,1–19,1)
Холестерин общий, ммоль/л	4,7 (3,7–5,3)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,9–3,1)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1–1,4)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,1–2)
Креатинин, мкмоль/л	97,5 (88–107,2)
С-реактивный белок, мг/л	1,52 (0,7–3,4)
Клинический анализ мочи	
Альбумин, мг/л	10 (10–10)
Креатинин, ммоль/л	4,4 (4,4–8,8)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; УДС — ультразвуковое дуплексное сканирование; БЦА — брахиоцефальные артерии; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

крови. Из числа биохимических показателей уровень гомоцистеина был прямо связан с уровнем креатинина в крови ($r = 0,347$, $p = 0,007$) и микроальбуминурии ($r = 0,363$, $p = 0,01$) и обратно — с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = 0,287$, $p = 0,041$). Связи между уровнем

гомоцистеина и выраженностью стеноза сонных артерий, а также толщиной комплекса интима-медиа и стадией АГ не отмечалось.

Для выявления независимых предикторов уровня гомоцистеина был проведен линейный регрессионный анализ. В модель были включены такие

параметры, как пол, число моноцитов и уровень креатинина в крови и микроальбуминурии. Значимыми предикторами уровня гомоцистеина оказались мужской пол и уровень микроальбуминурии (табл. 2). Данная регрессионная модель объясняла 50 % вариабельности повышения уровня гомоцистеина у пациентов с АГ и атеросклерозом БЦА.

Обсуждение

В данной сплошной выборке частота сочетания АГ и гипергомоцистеинемии среди пациентов с атеросклерозом БЦА составила 95 %. Уровень гомоцистеина был выше у мужчин, чем у женщин, что, вероятно, отчасти связано с большей мышечной массой у первых. Более высокий уровень гомоцистеина среди мужчин может рассматриваться как один из факторов, обуславливающих гендерные различия в заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наряду с полом, независимым предиктором повышения уровня гомоцистеина был ранний показатель нефропатии — микроальбуминурия.

Связь между гипергомоцистеинемией и уровнем креатинина в крови и микроальбуминурии можно объяснить нефротоксичностью гомоцистеина, которая реализуется через механизмы гомоцистеинирования белков, активации свободно-радикального окисления и эйксайтотоксичности. Вторичное повреждение почек происходит за счет АГ, которая зачастую осложняет гипергомоцистеинемии [8]. С другой стороны, нефропатия приводит к нарушению выведения гомоцистеина и тем самым приводит к повышению его уровня. Исходя из этого, можно предположить, что негативное влияние сочетания гипергомоцистеинемии и АГ на различные органы и системы отчасти может быть опосредовано нарушением азотовыделительной функции почек и развитием уремии, которая может привести к снижению активности ингибиторов кальцификации, гиперфосфатемии, эластинолизу, дисфункции тромбоцитов и хроническому асептическому воспалению в различных тканях [9].

В данном исследовании была выявлена обратная связь между уровнем гомоцистеина и холестерином

ЛПВП, в основе которой, вероятно, лежит негативное влияние гомоцистеина на процесс созревания частиц ЛПВП [10]. Связи между уровнем гомоцистеина и других фракций липопротеинов выявлено не было. Это противоречит результатам более ранних работ, которые показали, что прогрессирование атеросклероза при гипергомоцистеинемии опосредовано через эндотелиальную дисфункцию и нарушение биосинтеза липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [11]. Результаты исследований целого ряда авторов продемонстрировали корреляцию между уровнем гомоцистеина в крови и выраженностью атеросклероза [2, 10, 11]. В данной работе такой корреляции не было выявлено. Отсутствие указанных связей можно объяснить относительно небольшим объемом выборки, а также ее гетерогенностью. В частности, при анализе данных не учитывалась адекватность получаемой сосудистой профилактики, длительность гипергомоцистеинемии, ее потенциальные причины, а также этнические особенности исследуемой популяции. Ранее было показано, что у людей азиатского происхождения более выражено влияние метаболических факторов на процесс атерогенеза, чем у людей европейского происхождения [12]. Также одним из ограничений данной работы был его срезовой дизайн, который затруднил выявление причинно-следственной связи между атеросклерозом БЦА и уровнем гомоцистеина в крови.

В цели данной работы не входило изучение этиологии развития гипергомоцистеинемии, однако можно предположить, что в большинстве случаев ее развитие было связано со средовыми факторами. К их числу можно отнести гиповитаминозы, чаще всего это нарушение всасывания витамина B_{12} в результате повреждения желудочно-кишечного тракта, на фоне длительного приема антацидов, метформина и злоупотребления алкоголем. При поражении почек повышение уровня гомоцистеина может быть отчасти связано с нарушением выведения его из организма. Более редкими причинами гипергомоцистеинемии является дефицит витаминов вследствие колитов, резекции кишечника, гельминтных

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛИНЕЙНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	p-значение
Пол	-3,488	1,403	0,017
Микроальбуминурия	0,148	0,03	0,0001
Моноциты	4,358	3,139	0,172
Креатинин	0,029	0,044	0,523
Константа	13,075	5,429	0,02

инвазий (дифиллоботриоз), вегетарианской диеты. В некоторых случаях гипергомоцистеинемия связана с наследственными факторами. Обычно детальный сбор анамнеза позволяет выявить причины повышения уровня гомоцистеина, однако в некоторых случаях может потребоваться ряд исследований: определение наличия полиморфизмов в генах ферментов реакций фолатного цикла, лабораторные исследования для исключения аутоиммунного гастрита, фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия и другие [2].

Выявление сочетания гипергомоцистеинемии и АГ (АГ Н-типа) требует включения в программу сосудистой профилактики приема витаминов группы В (В₂, В₆, В₁₂ и восстановленный фолат). По некоторым данным, коррекция гипергомоцистеинемии позволяет дополнительно снизить артериальное давление на 6–13 мм рт. ст. [13]. Однако, учитывая нередкое сочетание гипергомоцистеинемии с хронической болезнью почек, назначение витамина В₁₂ в форме цианокобаламина может иметь негативные последствия в результате синтеза нефротоксичного соединения — тиоцианата. В связи с этим видится целесообразным расширение отечественного ассортимента форм витамина В₁₂ за счет более безопасных — оксикобаламина и метилкобаламина [14].

Заключение

Таким образом, сочетание гипергомоцистеинемии и АГ (АГ Н-типа) — широко распространенный феномен среди пациентов с атеросклерозом БЦА, особенно среди мужчин и пациентов со склонностью к развитию нефропатии. При планировании мероприятий по профилактике ишемических инсультов у пациентов с атеросклерозом БЦА целесообразно проводить исследование уровня гомоцистеина. При выявлении сочетания гипергомоцистеинемии и АГ необходимо рассмотреть вопрос о назначении витаминов группы В. Отдельного изучения требует эффект диетотерапии на уровень гомоцистеина в данной категории пациента. Для более точной оценки частоты АГ Н-типа в различных группах населения необходимы популяционные исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Wang W, Ji P, Wang Y, Guo H, Bian R, Xu J et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and its associated factors in patients with primary hypertension in Chinese urban communities: A cross-sectional study from Nanjing. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(5):495–500. doi:10.1080/10641963.2017.1403621
2. Родионов Р. Н., Лентц С. Р. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(2):110–115. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-2-110-115 [Rodionov RN, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor. Current concepts. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;14(2):110–115. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-2-110-115. In Russian].
3. Li T, Liu X, Diao S, Kong Y, Duan X, Yang S et al. H-type hypertension is a risk factor for cerebral small-vessel disease. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6498903. doi: 10.1155/2020/6498903
4. Mechtouff L, Rasclé L, Crespy V, Canet-Soulas E, Nighoghossian N, Millon A. A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques: a distinction versus a compromise between hemodynamic and embolic mechanism. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1208. doi:10.21037/atm-20-7490
5. Zhang J, Liu Y, Wang A, Wang D, Jiang R, Jia J et al. Association between H-type hypertension and asymptomatic extracranial artery stenosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1328. doi:10.1038/s41598-018-19740-0
6. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М.: ВИДАР, 1998. 432 с. [Nikitin YuM, Trukhanov AI. Ultrasound Doppler diagnosis of vascular diseases. M.: VIDAR, 1998. 432 p. In Russian].
7. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Рекомендации по диагностике и лечению АГ. Кардиологический вестник. 2015;3:5–30. [Chazova IE, Oshhepkova EV, Zhernakova YuV. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;3:5–30. In Russian].
8. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Sci Rep*. 2020;10(1):18050. doi:10.1038/s41598-020-75073-x
9. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The Cerebrovascular-chronic kidney disease connection: perspectives and mechanisms. *Transl Stroke Res*. 2017;8(1):67–76. doi:10.1007/s12975-016-0499-x
10. Okura T, Miyoshi K, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Sci Rep*. 2014;4:5663. doi:10.1038/srep05663
11. Baszczuk A, Musialik K, Kopczyński J, Thielemann A, Kopczyński Z, Kęsy L et al. Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension. *Adv Med Sci*. 2014;59(1):68–73. doi:10.1016/j.advms.2013.08.001
12. Liu C, Sun X, Lin H, Zheng R, Ruan L, Sun Z et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population. *Nutrition*. 2018;53:115–119. doi:10.1016/j.nut.2018.02.014
13. Elias MF, Brown CJ. New evidence for homocysteine lowering for management of treatment-resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2021: hpab194. doi:10.1093/ajh/hpab194. Epub ahead of print.
14. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):750–760. doi:10.1016/S1474-4422(17)30180-1

Информация об авторах

Рахматуллин Айрат Разифович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8342-3943;

Кутлубаев Мансур Амирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1001-2024.

Author information

Ayrat R. Rakhmatullin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-8342-3943;

Mansur A. Kutlubayev, MD, PhD, DSc, Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-1001-2024.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.36-003.826

Клиническое значение определения эпикардимального жира у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова

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

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
пл. Павших борцов, д. 1, Волгоград,
Россия, 400131.
Тел.: 8 (8442) 38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
06.04.22 и принята к печати 19.04.22.*

Резюме

Цель исследования — изучить связи между толщиной эпикардимальной жировой ткани (ЭЖТ), показателями структурно-функционального состояния сердца и сердечно-сосудистым риском у больных артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено сравнительное поперечное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 обоего пола с АГ I–II стадии, 1–2-й степени (с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) и без нее). При осмотре осуществили клиническое обследование: сбор жалоб, оценка общего состояния, анализ данных анамнеза, измерение «офисного» артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений, анализ антропометрических параметров: роста, массы тела, окружности талии, индекса массы тела. Определяли показатели углеводного, липидного обменов, хронического низкоинтенсивного воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), рассчитывали индексы инсулинорезистентности. При помощи ультразвуковой диагностики оценивали структурно-функциональное состояние печени и сердца, также определяли толщину ЭЖТ. Для оценки 10-летнего фатального риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) использовали шкалу SCORE. **Результаты.** Показатели, характеризующие хроническое низкоинтенсивное системное воспаление (СРБ, ФНО-α) и инсулинорезистентность (НОМА-IR, метаболический индекс (МИ), триглицериды (ТГ) / холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) были значимо выше у пациентов с АГ и НАЖБП, чем у больных с изолированной АГ. Проведенная эхокардиография показала, что у пациентов с сочетанием АГ и НАЖБП больше толщина ЭЖТ ($p < 0,001$) и выше показатели, отражающие гипертрофию миокарда левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($p = 0,019$), межжелудочковая перегородка (МЖП) ($p = 0,012$), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ($p = 0,029$)). По данным корреляционного анализа, в группе пациентов с АГ и НАЖБП были выявлены прямые высокой и средней силы связи между толщиной ЭЖТ и ТЗСЛЖ ($r = 0,345$, $p < 0,001$), МЖП ($r = 0,344$, $p < 0,001$), ММЛЖ ($r = 0,372$, $p < 0,001$), индексом ММЛЖ ($r = 0,221$, $p = 0,015$), FLI ($r = 0,722$, $p < 0,001$), ФНО-α ($r = 0,495$, $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = 0,38$, $p < 0,001$), МИ ($r = 0,374$, $p < 0,001$), ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,354$, $p < 0,001$), СРБ ($r = 0,30$, $p = 0,002$), ТГ ($r =$

0,305, $p = 0,001$), холестерином липопротеинов очень низкой плотности ($r = 0,306$, $p = 0,001$) и обратная связь средней силы с ХС ЛПВП ($r = 0,30$, $p = 0,008$). Исходя из результатов множественного регрессионного анализа, при увеличении ФНО- α на 1 пг/мл и ТГ/ХС ЛПВП на 1 у.е. следует ожидать увеличения толщины ЭЖТ на 0,15 и 0,68 мм соответственно. При оценке зависимости ММЛЖ от толщины ЭЖТ при помощи линейной регрессии отмечено, что увеличение толщины ЭЖТ на 1 мм может сопровождаться увеличением ММЛЖ на 12,8 г. Исходя из результатов логистического регрессионного анализа, толщина ЭЖТ прямо ассоциирована с вероятностью повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более. **Заключение.** Данное исследование показало, что у больных АГ и НАЖБП больше толщина ЭЖТ, которая сильно коррелирует с показателями, отражающими гипертрофию ЛЖ, выраженностью стеатоза печени (FLI), хроническим низкоинтенсивным системным воспалением и инсулинорезистентностью. Выявлена связь зависимости между толщиной ЭЖТ и ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП — при увеличении ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП следует ожидать увеличения толщины ЭЖТ. Толщина ЭЖТ была значимо взаимосвязана с увеличением ММЛЖ и повышала шанс развития высокого и очень высокого риска ССО у пациентов с АГ и НАЖБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, эпикардальная жировая ткань, сердечно-сосудистый риск

For citation: Стаценко М.Е., Стрельцова А.М. Клиническое значение определения эпикардального жира у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):260–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-260-269

Clinical significance of epicardial fat assessment in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshih Bortsov square, Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8 (8442) 38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Received 6 April 2022;
accepted 19 April 2022.*

Abstract

Objective. To study the relationship between the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) and indicators of the structural and functional heart characteristics and cardiovascular risk in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.** A comparative cross-sectional study was conducted involved 120 patients, aged 45 to 65 years, with hypertension (HTN) of I–II stages, degrees 1–2, with NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) and without NAFLD. A clinical examination was carried out: history, physical examination, measurement of “office” blood pressure and heart rate, anthropometric parameters (height, weight, body mass index). The indicators of carbohydrate and lipid metabolism, chronic low-intensity inflammation (C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α)) were determined, insulin resistance indices were calculated. The structural and functional state of the liver and heart was assessed by ultrasound, and the thickness of the EAT was determined. The SCORE scale was used to assess the 10-year fatal risk. **Results.** Indicators characterizing chronic low-intensity systemic inflammation (CRP, TNF- α) and insulin resistance (HOMA-IR,

metabolic index (MI), triglycerides (TG) / high-density lipoproteins (HDL)) were higher in patients with HTN and NAFLD than in patients with isolated HTN. Echocardiography showed that patients with comorbid pathology had greater EAT thickness ($p < 0,001$) and more profound left ventricular myocardial hypertrophy (thickness of the left ventricular posterior wall (LVPW) ($p = 0,019$), interventricular septum (IVS) ($p = 0,012$), left ventricular myocardial mass (LVMM) ($p = 0,029$)). In the group of patients with HTN and NAFLD, the correlation analysis showed direct moderate-strong relationships between EAT thickness and TPWLV ($r = 0,345$, $p < 0,001$), IVS ($r = 0,344$, $p < 0,001$), LVMM ($r = 0,372$, $p < 0,001$), index LVMM ($r = 0,221$, $p = 0,015$), FLI ($r = 0,722$, $p < 0,001$), TNF- α ($r = 0,495$, $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = 0,38$, $p < 0,001$), MI ($r = 0,374$, $p < 0,001$), TG/HDL ($r = 0,354$, $p < 0,001$), CRP ($r = 0,30$, $p = 0,002$), TG ($r = 0,305$, $p = 0,001$), very low density lipoprotein cholesterol ($r = 0,306$, $p = 0,001$) and medium strength inverse relationship with HDL ($r = 0,30$, $p = 0,008$). A multiple regression analysis was performed to assess the relationship between EAT thickness and the severity of chronic systemic inflammation and insulin resistance in patients with HTN and NAFLD: with an increase in TNF- α by 1 pg/ml and TG/HDL by 1, an increase in EAT thickness by 0,15 and 0,68 mm, respectively, should be expected. An increase in EAT thickness by 1 mm was accompanied by an increase in LVMM by 12,8 g. Logistic regression analysis showed a direct relation between EAT thickness and the probability of cardiovascular 10-year risk increase by 5,0% or more. **Conclusions.** This study showed that in patients with HTN and NAFLD, the EAT thickness was significantly higher, which strongly correlates with indicators of left ventricular hypertrophy, the severity of liver steatosis (FLI), chronic low-intensity systemic inflammation, and insulin resistance. With an increase in TNF- α and TG/HDL, an increase in the EAT thickness should be expected. EAT thickness was significantly associated with an increase in LVMM and increased chance of high and very high risk of cardiovascular complications in patients with HTN and NAFLD.

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, epicardial adipose tissue, cardiovascular risk

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM. Clinical significance of epicardial fat assessment in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(3):260–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-260-269

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний печени среди разных возрастных групп по всему миру [1–3].

Наличие общих звеньев патогенеза НАЖБП с артериальной гипертензией (АГ) увеличивают частоту пациентов с сочетанной патологией [4, 5]. Инсулинорезистентность, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, окислительный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рассматриваются как потенциально возможные причины совместного развития АГ и НАЖБП [6].

Долгое время считалось, что ожирение, часто встречающееся у пациентов с АГ и НАЖБП, оказывает негативное воздействие на сердце преимущественно в связи с увеличенной нагрузкой на желудочки, обусловленной избыточной массой тела. Исследования последних лет говорят, что эпикардальную жировую ткань (ЭЖТ) следует рассматривать как особую разновидность висцеральной жировой ткани, которая при неблагоприятных условиях приводит к секреции провоспалительных адипокинов, вызывающих фиброз предсердий и желудочков и тем самым увеличивающих риски сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. ЭЖТ состоит не только из

преадипоцитов и адипоцитов, но также содержит стромально-вазкулярные и иммунные клетки, ганглии, соединительные нервы и резидентные моноциты [8]. При увеличении ЭЖТ резидентные моноциты могут становиться зрелыми формами и способствовать прогрессированию резистентности к инсулину, а также секретировать различные провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 и другие, что может приводить к развитию воспалительной реакции, пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток [9–12]. В литературе представлен ряд исследований, доказывающих связь между большей толщиной ЭЖТ и более глубокими гемодинамическими расстройствами в сердце, как в покое, так и при физической нагрузке [13].

В доступных источниках мы не обнаружили исследований, посвященных изучению толщины ЭЖТ и его связи с инсулинорезистентностью, системным воспалением, структурно-функциональными показателями сердца и сердечно-сосудистым риском у пациентов с АГ и НАЖБП.

Целью нашего исследования было изучение связей между толщиной ЭЖТ и структурно-функциональными показателями сердца и сердечно-сосудистым риском у больных АГ и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено сравнительное поперечное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов (неорганизованная популяция, сплошная выборка), в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $56,2 \pm 8,8$ года), из них мужчин — 34 (28,3 %) с АГ I–II стадии, 1–2-й степени. В основную группу были включены 60 больных АГ и НАЖБП, в контрольную группу — 60 пациентов с изолированной АГ.

Были исключены пациенты с ранее перенесенным инфарктом, инсультом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, с прочими ассоциированными клиническими состояниями, в том числе с сахарным диабетом и предиабетом, тяжелой хронической болезнью почек (4-й и 5-й стадий). Кроме того, из исследования исключались больные с вторичными гипертензиями, ожирением II–III степени, алкогольными, вирусными, токсическими (лекарственными) гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени. За 5–7 дней до проведения исследований всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты.

В большинстве случаев НАЖБП была диагностирована впервые в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [1]. Структурное состояние печени оценивали при помощи ультразвукового исследования печени (Siemens Sonoline G50, Германия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала. Для количественного определения стеатоза использовали гепаторенальный индекс (hepatorenal index), обладающий очень высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (91 %) [14]. Также произведен расчет индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index (FLI)) на основании включения следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, гамма-глутамилтранспептидаза, триглицериды (ТГ) [15]. FLI ≥ 60 подтверждает наличие жировой дистрофии со специфичностью 86 %.

При осмотре осуществили клиническое обследование: сбор жалоб, оценка общего состояния, анализ данных анамнеза, измерение «офисного» артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений, анализ антропометрических параметров: роста, массы тела, окружности талии, ИМТ.

Структурно-функциональные параметры сердца и толщину ЭЖТ анализировали методом эхокардиографии на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) была рассчитана по формуле ASE: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{МЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$

[16], где МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) (г/м^2) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Стела) (норма для женщин до 95 г/м^2 , для мужчин до 115 г/м^2) [16].

Для определения инсулинорезистентности измеряли концентрацию базального инсулина методом иммуноферментного анализа с помощью наборов DRG (США) на биохимическом анализаторе «Униплан» (Россия), а также использовали индексы, характеризующие чувствительность тканей к инсулину:

1) индекс НОМА-IR: глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин натощак (мЕ/мл) / 22,5],

2) метаболический индекс (МИ): $\text{МИ} = [\text{ТГ натощак} (\text{ммоль/л}) \times \text{глюкоза натощак} (\text{ммоль/л})] / \text{холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)} (\text{ммоль/л})$,

3) отношение ТГ к ХС ЛПВП.

Значения индекса НОМА-IR > 2 у.е., соотношения ТГ/ХС ЛПВП $> 1,37$ у.е. и МИ ≥ 7 у.е. свидетельствовали о наличии резистентности к инсулину [17].

Для анализа липидного метаболизма проводили развернутую липидограмму с содержанием общего холестерина (ОХС) и его фракций, ТГ. ОХС, ХС ЛПВП и уровень ТГ определяли унифицированным энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реагентов в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, Санкт-Петербург). Концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП)} (\text{ммоль/л})$, где ХС ЛПОНП определялся по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} (\text{ммоль/л}) / 2,2$.

О выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и ФНО- α в сыворотке крови (определяли с помощью иммуноферментного метода на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США).

Для оценки 10-летнего фатального риска использовали шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation, <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CC3-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>).

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS 26 (IBM, США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной

статистики применяли медиану Me [Q25; Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении несвязанных групп использовали t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна–Уитни (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). Значимость взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r), с помощью бинарной и множественной линейной, а также логистической регрессии. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Результаты

При оценке основных клинико-демографических показателей группы сравнения были сопоставимы (табл. 1). При этом у пациентов с АГ и НАЖБП статистически значимо выше ИМТ, что можно объяснить характером коморбидной патологии. В сравниваемых группах преобладали женщины.

Показатели, характеризующие хроническое низкоинтенсивное системное воспаление (СРБ, ФНО- α) и инсулинорезистентность (НОМА-IR, МИ, ТГ/ХС ЛПВП), были статистически выше у пациентов с АГ и НАЖБП, чем у больных с изолированной АГ. Также у коморбидных больных выше ХС ЛПОНП ($p = 0,002$) и ТГ ($p < 0,001$) и ниже ХС ЛПВП ($p = 0,006$), что говорит о неблагоприятном проатерогенном липидном профиле данной категории пациентов (фенотипы IIb и III) [18] (табл. 1).

Проведенная эхокардиография показала, что у пациентов с АГ и НАЖБП больше толщина ЭЖТ ($p < 0,001$) и выше показатели, отражающие гипертрофию миокарда левого желудочка — ТЗСЛЖ ($p = 0,019$), МЖП ($p = 0,012$), ММЛЖ ($p = 0,029$) (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с АГ и НАЖБП были выявлены прямые сильные и средней силы связи между толщиной ЭЖТ и ТЗСЛЖ ($r_s = 0,345$, $p < 0,001$), МЖП ($r_s = 0,344$, $p < 0,001$), ММЛЖ ($r_s = 0,372$, $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r_s = 0,221$, $p = 0,015$), FLI ($r_s = 0,722$, $p < 0,001$), ФНО- α ($r_s = 0,495$, $p < 0,001$), НОМА-IR ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$), МИ ($r_s = 0,374$, $p < 0,001$), ТГ/ХС ЛПВП ($r_s = 0,354$, $p < 0,001$), СРБ ($r_s = 0,30$, $p = 0,002$), ТГ ($r_s = 0,305$, $p = 0,001$), ХС ЛПОНП ($r_s =$

$0,306$, $p = 0,001$) и обратная связь средней силы с ХС ЛПВП ($r_s = -0,30$, $p = 0,008$).

С целью оценки связи между толщиной ЭЖТ и выраженностью хронического системного воспаления и инсулинорезистентностью у пациентов с АГ и НАЖБП проведен множественный регрессионный анализ (табл. 3).

Наблюдаемую зависимость для толщины ЭЖТ от провоспалительного цитокина (ФНО- α) и индекса инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП) можно представить в виде уравнения:

$$\text{ЭЖТ} = 1,9 + 0,15 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,68 \times \text{ТГ/ХС ЛПВП}.$$

Из этого уравнения следует, что при увеличении ФНО- α на 1 пг/мл и ТГ/ХС ЛПВП на 1 у.е. следует ожидать увеличения толщины эпикардального жира на 0,15 и 0,68 мм соответственно. Уровень значимости представленной модели соответствовал $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициентов детерминации, факторы, включенные в модель, определяли 53,8% дисперсии. Это указывает на значимую зависимость увеличения толщины эпикардального жира от уровней ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП. От уровней СРБ, МИ и НОМА-IR значимой зависимости не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке зависимости ММЛЖ от толщины ЭЖТ было получено следующее регрессионное уравнение:

$$Y_{\text{ММЛЖ}} = 181,1 + 12,8 \times X_{\text{ЭЖТ}},$$

где $Y_{\text{ММЛЖ}}$ — масса миокарда левого желудочка (г); $X_{\text{ЭЖТ}}$ — толщина эпикардальной жировой ткани (мм).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной связью умеренной силы ($p = 0,442$; $p < 0,001$). В регрессионной модели были учтены 19,5% факторов, оказывающих влияние на дисперсию ММЛЖ.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение толщины ЭЖТ на 1 мм сопровождалось увеличением ММЛЖ на 12,8 г.

На рисунке представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость ММЛЖ в зависимости от толщины ЭЖТ.

Для определения зависимости высокого и очень высокого (5,0% и более) 10-летнего риска ССО от толщины ЭЖТ проведен логистический регрессионный анализ (табл. 4).

Учитывая представленную модель, высокий 10-летний риск ССО может быть описан уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad z = -4,31 + 0,75 \times X_{\text{ЭЖТ}},$$

где p — вероятность повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более, $X_{\text{ЭЖТ}}$ — толщина эпикардального жира.

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ,
ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ,
СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатель, ед. изм.	Основная группа АГ + НАЖБП (n = 60) Me [Q25; Q75]	Контрольная группа АГ (n = 60) Me [Q25; Q75]	p-значение
Возраст, годы, M ± SD	56,4 ± 7,8	55,8 ± 8,6	0,345
Пол, Ж/М, n (%)	42/18 (70,0)	44/16 (73,3)	0,342
ИМТ, кг/м ²	32,0 [30,1; 34,5]	26,8 [24,7; 29,4]	< 0,001*
ОТ, см	106 [103; 112]	89,5 [80,8; 97,5]	< 0,001*
Длительность АГ, лет	5,0 [3,0; 10,0]	5,0 [2,0; 7,0]	0,086
АГ I стадии, n (%)	11 (18,3)	15 (25,0)	0,130
АГ II стадии, n (%)	49 (81,7)	45 (75,0)	0,357
АГ 1-й степени, n (%)	22 (36,7)	27 (45,0)	0,488
АГ 2-й степени, n (%)	38 (63,3)	33 (55,0)	0,421
Офисное САД, мм рт. ст.	154,5 [147,5; 165,3]	151,0 [145,0; 161,2]	0,580
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,0 [87,5; 94,0]	91,0 [89,0; 96,0]	0,912
ЧСС, мин ⁻¹	71,0 [66,5; 77,5]	73,0 [64,0; 77,5]	0,553
ПАД, мм рт. ст.	60,0 [55,0; 69,0]	61,0 [54,0; 69,0]	0,921
Курение табака, n (%)	13 (26,0)	7 (14,0)	0,222
СРБ, мг/л	13,7 [9,2; 15,8]	9,9 [1,5; 13,6]	0,002*
ФНО-α, пг/мл	8,8 [5,8; 13,9]	4,9 [3,8; 10,4]	< 0,001*
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,3]	5,5 [5,0; 6,6]	0,437
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,6]	1,4 [1,2; 1,8]	0,006*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 4,1]	3,1 [2,6; 3,9]	0,314
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	0,9 [0,6; 1,1]	0,002*
ТГ, ммоль/л	2,3 [1,8; 2,6]	1,9 [1,4; 2,2]	< 0,001*
Инсулин, мкМЕ/мл	6,7 [4,1; 10,5]	3,8 [3,0; 4,9]	< 0,001*
НОМА-IR, у.е.	1,6 [1,1; 2,5]	0,9 [0,7; 1,1]	< 0,001*
МИ, у.е.	7,5 [3,9; 12,4]	3,9 [2,1; 6,9]	< 0,001*
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,9 [1,3; 2,5]	1,1 [0,8; 1,5]	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,9; 5,9]	5,2 [4,9; 5,4]	0,076
FLI, ед.	86,5 [78,0; 92,0]	40,5 [23,5; 53,0]	< 0,001*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; МИ — метаболический индекс; FLI — Fatty Liver Index; * — статистически значимое различие показателей 1-й и 2-й групп (p < 0,05).

Таблица 2

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
И ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель, ед. изм.	1-я группа (АГ + НАЖБП) (N = 60), Ме [Q25; Q75]	2-я группа (АГ) (N = 60), Ме [Q25; Q75]	p-значение
ФВ, %	63,0 [59; 67,5]	63,0 [59,5; 66,0]	0,681
ТЗСЛЖ, мм	11,0 [10,5; 12,0]	10,8 [10,0; 11,0]	0,019*
МЖП, мм	12,0 [11,0; 12,0]	10,5 [10; 12,4]	0,012*
ММЛЖ, г	227,5 [217,5; 275]	226,0 [190,0; 250,0]	0,029*
ИММЛЖ, г/м ²	119,5 [107,5; 134]	116 [103,0; 144,0]	0,846
ГЛЖ (ИММЛЖ > 95 (ж) > 115 (м) г/м ²), n (%)	49 (81,7)	41 (68,3)	0,139
Эпикардиальный жир, мм	5,0 [6,5; 4,0]	3,0 [2,0; 3,5]	< 0,001*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ФВ — фракция выброса; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

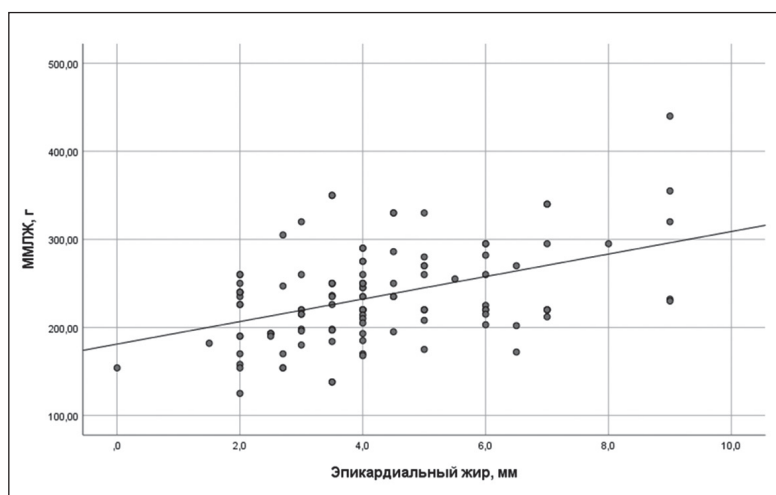
Таблица 3

**ЗАВИСИМОСТЬ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
ОТ ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА
И ТРИГЛИЦЕРИДОВ / ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Зависимая переменная	Коэффициенты						
	Модель	B	SD (B)	β	t	p-значение	95 % ДИ для B
Эпикардиальный жир	Константа	1,898	0,360		5,269	0,000	1,18–2,61
	ФНО- α	0,154	0,042	0,338	3,640	0,000	0,07–0,24
	ТГ/ХС ЛПВП	0,675	0,230	0,273	2,935	0,004	0,22–1,13

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Рисунок. График регрессионной функции, характеризующий зависимость массы миокарда левого желудочка от эпикардиальной жировой ткани



Примечание: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

Таблица 4

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЗАВИСИМОСТИ ВЫСОКОГО (5,0 % И БОЛЕЕ)
10-ЛЕТНЕГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ОТ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА**

Зависимая переменная	Переменные в уравнении						
10-летний риск ССО	Модель	B	SD	Вальд	p-значение	Exp (B)	95 % ДИ для Exp (B)
	Эпикардиальный жир	0,753	0,158	22,648	0,000	2,123	1,56–2,90
	Константа	–4,314	0,771	31,268	0,000	0,013	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Полученная логистическая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, модель определяет 34,9 % дисперсии вероятности повышения 10-летнего риска ССО до 5,0 % и более. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, толщина эпикардиального жира имеет прямую связь с вероятностью повышения 10-летнего риска ССО до 5,0 % и более. Увеличение толщины ЭЖТ на 1 мм повышает шанс развития у пациентов высокого и очень высокого риска ССО в 2,1 раза. Специфичность и чувствительность модели составили 77,9 % и 70,6 % соответственно.

Обсуждение

Полученные данные корреляционного анализа подтверждают указанные в литературе связи между ЭЖТ и инсулинорезистентностью и системным воспалением [19]. Так, T. Mazurek и соавторы (2003) в своем исследовании подтвердили наличие обширной воспалительной реакции в ЭЖТ у пациентов независимо от наличия сахарного диабета и ожирения [20]. Установлено, что при развитии НАЖБП значительно усиливается хроническое системное воспаление, которое рассматривается как одно из патогенетических звеньев НАЖБП [21]. Y. Y. Seo и соавторы (2013) в течение 4 лет проводили наблюдение за 363 пациентами без НАЖБП и установили, что риск развития НАЖБП был значительно выше в самом высоком терциле TNF- α , чем в самом низком терциле после поправки на возраст, курение и ИМТ (отношение шансов 2,20; 95 % доверительный интервал от 1,12 до 4,01; $p < 0,05$) [22]. В нашем исследовании у больных с коморбидной патологией АГ и НАЖБП также выше значения СРБ и ФНО- α по сравнению с больными АГ без сопутствующей НАЖБП.

Известно, что резистентность к инсулину, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление вызывают сдвиг ЭЖТ в сторону провоспалительного фенотипа, характеризующегося секрецией нескольких цитокинов и хемокинов, что приводит к инфильтрации воспалительными клетками и фиброзу стенок сердца [23]. Изменения структурно-функциональных параметров сердца тесно связаны с увеличением толщины ЭЖТ [24]. Так, в исследовании В. И. Рузова и соавторов (2017) установлено наличие корреляции между толщиной эпикардиального жира и толщиной стенок левого желудочка и ММЛЖ [25]. Линейная зависимость между увеличением толщины ЭЖТ и ММЛЖ подтверждает данные литературы о необходимости выделения ЭЖТ как особого типа висцеральной жировой ткани, которая при неблагоприятных условиях оказывает воздействие на метаболизм миокарда [26].

Изменение архитектоники сердца увеличивает риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и исходов [27, 28]. Этим можно объяснить наличие тесной связи между ЭЖТ и развитием высокого и очень высокого 10-летнего риска ССО у пациентов с АГ и НАЖБП.

Заключение

Данное исследование показало, что у больных АГ и НАЖБП больше толщина ЭЖТ, которая сильно коррелирует с показателями, отражающими гипертрофию левого желудочка, выраженностью стеатоза печени (FLI), хроническим низкоинтенсивным системным воспалением и инсулинорезистентностью. Выявлена зависимость между толщиной ЭЖТ и ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП — при увеличении ФНО- α и ТГ/ХС ЛПВП следует ожидать увеличения толщины ЭЖТ. Толщина ЭЖТ была значимо взаимосвязана с увеличением ММЛЖ и повышала шанс развития высокого и очень высокого риска ССО у пациентов с АГ и НАЖБП.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта молодых ученых ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, приказ № 29-КО от 02.06.2020. / The work was supported by the grant of young scientists of the Volgograd State Medical University, № 29-KO of 06.02.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.4 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Exp Clin Gastroenterol. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.4. In Russian].
2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. J Hepatol. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
3. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med. 2018;18(3):245–250. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-245
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
6. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic fatty liver disease an emerging driver of hypertension. Hypertension. 2020;75(2):275–284. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419
7. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360–2372. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509
8. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(6):363–371. doi:10.1038/nrendo.2015.58
9. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. Cardiovasc Res. 2008;79(2):279–286. doi:10.1093/cvr/cvn115
10. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. Heart Fail Rev. 2017;22(6):889–902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1
11. Vianello E, Dozio E, Arnaboldi F, Marazzi MG, Martinelli C, Lamont J et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26(3):246–253. doi:10.1016/j.numecd.2015.12.005
12. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. Obesity. 2008;16(4):887–892. doi:10.1038/oby.2008.6
13. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2020;8(8):657–666. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.016
14. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. Am J Roentgenol. 2009;192(4):909–914.
15. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
17. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О., Ушакова Т. И., Трубино Е. А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. РФК. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274 [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharhun OO, Ushakova TI, Trubino EA. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. RPhC. 2014;10(3):264–274. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274. In Russian].
18. Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В., Арабидзе Г. Г., Бубнова М. Г., Балахонова Т. В. и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. In Russian].
19. Учасова Е. Г., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Акбашева О. Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(4):254–263. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-254-263 [Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Akbasheva OE. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. Bull Sib Med. 2018;17(4):254–263. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-254-263. In Russian].
20. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003;108(20):2460–2466.
21. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Роль инсулинорезистентности и системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Профилактическая медицина. 2021;24(5):60–67. doi:10.17116/profmed20212405160 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The role of insulin resistance and systemic inflammation in

reducing the elasticity of the main arteries in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2021;24(5):60–67. doi:10.17116/profmed20212405160. In Russian].

22. Seo YY, Cho YK, Bae JC, Seo MH, Park SE, Rhee EJ et al. Tumor necrosis factor- α as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease: A 4-Year Follow-Up Study. *Endocrinol Metab*. 2013;28(1):41–45. doi.org/10.3803/EnM.2013.28.1.41

23. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(6):416–429. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05

24. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: A Cross-Sectional Observational Study. *Heart Views*. 2010;11(3):103–108.

25. Рузов В. И., Воробьев А. М., Крестьянинов М. В., Чурсанова Н. В., Гимаев Р. Х. Структурно-геометрические параметры сердца и толщина эпикардального жира у пациентов с артериальной гипертензией. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;2. doi:10.23648/UMBJ.2017.26.6214 [Ruzov VI, Vorobyev AM, Kreстьяninov MV, Chursanova NV, Gimaev RH. Structural and geometric parameters of the heart and thickness of epicardial fat in patients with arterial hypertension. *Ulyanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2017;2. doi:10.23648/UMBJ.2017.26.6214. In Russian].

26. Драпкина О. М., Корнеев О. Н., Драпкина Ю. С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):287–291. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291 [Drapkina OM, Korneeva ON, Drapkina Yu S. Epicardial fat: a striker or a spare? *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):287–291. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291. In Russian].

27. Чернина В. Ю., Морозов С. П., Низовцова Л. А., Блохин И. А., Ситдилов Д. И., Гомболевский В. А. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(6):387–394. doi:10.20862/0042-4676-2019-100-6-387-394 [Chernina VYu, Morozov SP, Nizovtsova LA, Blokhin IA, Sitdikov DI, Gomboleviskiy VA. The role of quantitative assessment of visceral adipose tissue of the heart as a predictor for cardiovascular events. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019;100(6):387–394. doi:10.20862/0042-4676-2019-100-6-387-394. In Russian].

28. Болдуева С. А., Леонова И. А., Быкова Е. Г., Тростянецкая Н. А. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка для развития внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):325–329. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-3-325-329 [Boldueva SA, Leonova IA, Bykova EG, Trostyanetskaya NA. Prognostic value of the left ventricular hypertrophy for sudden cardiac death in patients with myocardial infarction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(3):325–329. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-3-325-329. In Russian].

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:[616.12-008.313.2+616.127]

Пароксизмальная фибрилляция предсердий и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией

Е. С. Мазур¹, В. В. Мазур¹, Н. Д. Баженов¹,
О. В. Нилова¹, С. А. Бурова²

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени М. Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения, Москва, Россия

Контактная информация:

Мазур Вера Вячеславовна,
ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»
Минздрава России,
ул. Советская, д. 4, Тверь,
Россия, 170100.
E-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Статья поступила в редакцию
04.10.21 и принята к печати 28.02.22.

Резюме

Цель исследования — выявить особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) с впервые выявленными пароксизмами фибрилляции предсердий (ФП). **Материалы и методы.** В исследование включались больные АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), которым в течение последнего месяца было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Пациенты без зарегистрированных эпизодов ФП (возраст от 37 до 82 лет, мужчин 38,4%) были разделены на две группы: в 1-ю вошли 32 пациента в возрасте до 55 лет, во 2-ю — 63 пациента в возрасте 55 лет и старше. Все 38 пациентов с выявленными при холтеровском мониторировании пароксизмами ФП были включены в 3-ю группу (возраст от 56 до 74 лет, мужчин 28,9%). При трансторакальном эхокардиографическом исследовании у всех больных определялись показатели структурно-функционального состояния левых отделов сердца, включая глобальный стрейн левого желудочка и стрейн левого предсердия в фазы резервуара и сокращения. **Результаты.** Средний возраст больных в выделенных группах составил $46,4_{48,2}$ против $63,7_{65,4}$ и $64,8_{66,2}$ года ($p < 0,001$), длительность АГ — $4,3_{3,2}$ против $7,9_{9,1}$ и $6,9_{8,1}$ года ($p < 0,001$). У больных 1-й группы значительно реже, чем в других группах, отмечалась ГЛЖ 2-й и 3-й степени ($12,5_{28,1}\%$ против $55,6_{67,8}\%$ и $52,6_{68,5}\%$, $p < 0,001$) и нарушение его диастолической функции ($18,8_{32,3}\%$ против $63,5_{75,4}\%$ и $68,4_{83,2}\%$, $p < 0,001$). Стрейн левого предсердия в фазу резервуара в 1-й группе был выше, чем во 2-й, а во 2-й — выше, чем в 3-й ($26,3_{28,0}$ против $22,7_{23,9}$ против $19,2_{20,5}$, $p < 0,001$). Стрейн в фазу сокращения в 1-й и 2-й группах не различался и был выше, чем в 3-й ($14,9_{16,0}$ и $13,6_{14,2}$ против $10,3_{11,1}$, $p < 0,001$). Анализ многофакторной логистической регрессии показал, что у больных АГ в возрасте 55 лет и старше на вероятность выявления пароксизмов ФП при холтеровском мониторировании влияет стрейн левого предсердия в фазу сокращения. При значении этого показателя менее 13% шансы выявления ФП у таких больных возрастают в $9,211_{27,171}$ раза ($p < 0,001$). **Заключение.** При сопоставимом возрасте и состоянии левого желудочка сердца показатели деформации левого предсердия у больных АГ с ГЛЖ и пароксизмальной ФП существенно ниже, чем у больных без нарушений сердечного ритма. У больных АГ

в возрасте 55 лет и старше стрейн левого предсердия в фазу сокращения менее 13 % служит предиктором выявления у больных АГ пароксизмов ФП при суточном мониторинге ЭКГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, деформация миокарда левого предсердия

Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Бурова С. А. Пароксизмальная фибрилляция предсердий и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):270–279. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-270-279

Paroxysmal atrial fibrillation and the left heart structure and function in hypertensive patients

E. S. Mazur¹, V. V. Mazur¹, N. D. Bazhenov¹,
O. V. Nilova¹, S. A. Burova²

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Corresponding author:

Vera V. Mazur,
Tver State Medical University,
4 Sovetskaya street, Tver, 170100 Russia.
E-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Received 04 October 2021;
accepted 28 February 2022.

Abstract

Objective. To identify the features of the left heart structure and function in patients with hypertension (HTN) and new onset paroxysmal atrial fibrillation (AF). **Design and methods.** We included HTN patients with left ventricular hypertrophy and valid 24-hour Holter monitoring carried out over the last month. Patients without AF paroxysms (age from 37 to 82 years, 38,4% men) were divided into two groups: the 1st group included 32 patients under 55 years of age, the 2nd group comprised 63 patients 55 years of age and older. Thirty-eight patients with AF paroxysms were included in the 3rd group (age from 56 to 74 years, men 28,9%). The parameters of the left heart structure and function, including the global longitudinal strain of the left ventricle and the left atrium strain in the reservoir and contraction phases, were assessed by echocardiography. **Results.** The average age of patients in the groups was 44,7_{46,4}^{48,2} vs 61,9_{63,7}^{65,4} vs 63,4_{64,8}^{66,2} years ($p < 0,001$), and the average duration of HTN was 3,2_{4,3}^{5,6} vs 6,9_{7,9}^{9,1} vs 5,7_{6,9}^{8,1} years ($p < 0,001$), respectively. The moderate and severe left ventricular hypertrophy and the diastolic dysfunction were found significantly less frequently in the 1st group than in other groups (12,5_{12,5}^{28,1} % vs 43,3_{55,6}^{67,8} % vs 36,8_{52,6}^{68,5} %, $p < 0,001$ and 5,2_{18,8}^{32,3} % vs 51,6_{63,5}^{75,4} % vs 53,6_{68,4}^{83,2} %, $p < 0,001$). In 1st group, the left atrial reservoir strain was higher than in the 2nd group, and in the 2nd group it was higher than in the 3rd group (24,7_{26,3}^{28,0} vs 21,5_{22,7}^{23,9} vs 17,8_{19,2}^{20,5}, $p < 0,001$). The left atrial contraction strain did not differ in the 1st and 2nd groups and it was higher than in the 3rd group (13,8_{14,9}^{16,0} and 12,9_{13,6}^{14,2} vs 9,6_{10,3}^{11,1}, $p < 0,001$). The multivariate logistic regression analysis showed that the left atrial strain in the contraction phase is a predictor of AF occurrence in HTN patients over 55 years old depends on. The chances of AF detecting in these patients increase by 3,122_{9,211}^{27,171} times ($p < 0,001$), if the left atrial strain in the contraction phase is below 13 %. **Conclusions.** The left atrial strain in HTN patients with paroxysmal AF are significantly lower than in patients without cardiac arrhythmias independently of age and the left ventricular state. The left atrial contraction strain ≤ 13 % is a predictor of the detection of AF paroxysms during 24-hour Holter monitoring in HTN patients aged 55 years and older.

Key words: hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, the left atrial strain

For citation: Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Nilova OV, Burova SA. Paroxysmal atrial fibrillation and the left heart structure and function in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(3):270–279. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-270-279

Введение

Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь кардиоэмболического инсульта. Вероятность развития инсульта при ФП зависит не от формы аритмии (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а от наличия у пациента дополнительных факторов риска, самым распространенным из которых является артериальная гипертензия (АГ). Выявление у больного АГ любой клинической формы ФП служит основанием для рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии, поскольку иных эффективных методов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП в настоящее время не существует [1]. Однако своевременному выявлению ФП препятствуют два обстоятельства. Во-первых, почти в 35 % случаев ФП протекает бессимптомно [2, 4], не привлекая внимания врача и пациента. Во-вторых, если постоянную и персистирующую ФП можно заподозрить при пальпации пульса и диагностировать после регистрации обычной электрокардиограммы (ЭКГ), то для диагностики пароксизмальной ФП часто требуется длительное мониторирование сердечного ритма [3]. Для проведения такого исследования необходимы достаточно веские основания, что делает актуальным вопрос о критериях отбора больных с высокой вероятностью выявления пароксизмальной ФП при длительном мониторировании ЭКГ.

В литературе представлены результаты нескольких исследований, показавших, что показатели деформации миокарда левого предсердия позволяют прогнозировать риск развития устойчивой ФП [5–8]. Вопрос о возможности использования показателей деформации левого предсердия для отбора пациентов с высокой вероятностью выявления пароксизмальной ФП при длительном мониторировании ЭКГ ранее не изучался.

Цель исследования — выявить особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных АГ с впервые выявленными пароксизмами ФП.

Материалы и методы

Обсервационное исследование типа «случай-контроль» было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. Все пациенты до проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) дали письменное информированное согласие на исполь-

зование результатов выполненных им исследований в научных целях.

В исследование включались пациенты с ранее диагностированной АГ, которым проводилось дополнительное обследование в связи с наличием жалоб на эпизоды немотивированной одышки и/или сердцебиения. Критерием включения в исследование было наличие результатов 24-часового мониторирования ЭКГ, выполненного в течение последнего месяца, и наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭхоКГ, то есть индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин. Критериями исключения были перенесенный инфаркт миокарда и/или коронарная реваскуляризация, жалобы на типичные приступы стенокардии напряжения, выявление признаков транзиторной ишемии миокарда при нагрузочной пробе или при мониторировании ЭКГ, фракция выброса (ФВ) менее 50 % и ранее диагностированная постоянная или персистирующая ФП.

Учитывались пол и возраст пациентов, наличие сопутствующего сахарного диабета и ожирения, длительность АГ, прием антигипертензивных средств и уровень артериального давления на момент исследования. Избыточная масса тела диагностировалась при индексе массы тела 25,0–29,9 кг/м², ожирение — при значении данного показателя 30,0 кг/м² и более. Целевым считался уровень артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст.

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ (аппарат Vivid S 70, GE, США), при которой определялись ИММЛЖ, ФВ, глобальный стрейн и состояние диастолической функции левого желудочка. Визуализация изучаемых структур, расчеты ультразвуковых параметров и анализ состояния диастолической функции левого желудочка выполнялись с учетом действующих рекомендаций ASE и EACVI [9, 10]. Выраженность ГЛЖ оценивалась в соответствии с критериями EACVI и ASE по использованию ЭхоКГ у больных АГ [11]: 1-я степень (небольшая ГЛЖ) — ИММЛЖ 116–131 г/м² у мужчин и 96–108 г/м² у женщин, 2-я степень (умеренная) — 132–148 г/м² у мужчин и 109–121 г/м² у женщин, 3-я степень (тяжелая) — ≥ 149 и ≥ 122 г/м².

Двумерная ЭхоКГ с технологией отслеживания серого пятна и последующий анализ спектрекинга проводился на ультразвуковых изображениях с частотой кадров более 30 кадров в секунду. Продольную деформацию левого желудочка измеряли в апикальных двухкамерной, четырехкамерной позициях и апикальной позиции по длинной оси левого желудочка путем отслеживания эндокардиальной границы левого желудочка в конце систолы.

Общая продольная деформация левого желудочка рассчитывалась как средние значения деформации в трех упомянутых позициях. Абсолютные (без минуса) значения деформации были зарегистрированы и использованы для статистического анализа (чем выше абсолютное значение, тем лучше продольная функция левого желудочка) [9, 12].

Для оценки состояния левого предсердия определялся индекс объема левого предсердия (ИОЛП) и показатели деформации в фазу резервуара и сокращения. Объем левого предсердия рассчитывали с использованием бипланового метода, основанного на суммировании дисков в апикальных четырех- и двухкамерной позициях. Кривые деформации левого предсердия были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R-R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R) [13]. Фазовый анализ стрейна левого предсердия проводился следующим образом: стрейн резервуара определялся как пиковый продольный стрейн левого предсердия, а стрейн сокращения был равен значению деформации левого предсердия в конце диастаза непосредственно перед началом зубца R на ЭКГ [13].

С целью интегральной оценки состояния сердечно-сосудистой системы оценивалась вероятность наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (ХНСФВ) по шкале H₂FPEF [14, 15]. Вероятность ХНСФВ признавалась низкой при оценке 0–1 балл, промежуточной — при оценке 2–5 баллов, высокой — при оценке 6 баллов и более.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Для выявления межгрупповых различий использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки. Межгрупповые различия выборочных долей оценивались по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони. Средние значения, выборочные доли, а также разности средних и выборочных долей представлены с 95-процентным доверительным интервалом. Для выявления прогностического значения независимых переменных использовался ROC-анализ и многофакторный анализ логистической регрессии. Во всех случаях результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Возраст обследованных больных АГ варьировал от 37 до 82 лет, две трети из них составляли женщины. У 57 (42,9%) пациентов имела место избыточная масса тела, у 66

(49,6%) — ожирение, вплоть до морбидного. Почти у каждого пятого пациента отмечался сахарный диабет. АГ была диагностирована от 1 до 20 лет назад, все пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, в большинстве случаев включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. У 54 (40,6%) пациентов на момент включения в исследование артериальное давление было ниже 140/90 мм рт. ст.

В соответствии с критериями включения, у всех больных АГ отмечалась ГЛЖ, причем у 74 (55,6%) пациентов она была легкой, у 36 (27,1%) умеренной и у 23 (17,3%) тяжелой. ФВ левого желудочка у всех больных АГ была нормальной, однако у 44 (33,1%) из них глобальный стрейн левого желудочка был ниже 20%, а у половины отмечалось нарушение диастолической функции (НДФ) левого желудочка. Дилатация левого предсердия была выявлена у 55 (41,4%) пациентов, легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии ≥ 30 мм рт. ст.) имела место также в 55 (41,4%) случаях. Стрейн левого предсердия в фазу резервуара был ниже 36% у 131 (98,5%) пациента.

Пароксизмы ФП при 24-часовом мониторингировании ЭКГ были зарегистрированы у 38 (28,6%) пациентов, причем все пациенты с ФП были старше 55 лет. В связи с этим для дальнейшего анализа включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 32 пациента без ФП в возрасте до 55 лет, во 2-ю — 63 пациента без ФП в возрасте 55 лет и старше, в 3-ю группу — все 38 пациентов с ФП.

Выделенные группы были сопоставимы по распространенности ожирения, доле лиц, достигших целевого АД, средним величинам ФВ и глобального продольного стрейна левого желудочка (табл. 2). Больные 1-й группы отличались от больных 2-й и 3-й группы не только возрастом, но и половым составом: в 1-й группе большинство составляли мужчины, в двух других группах — женщины. Ни у кого из больных 1-й группы не было сопутствующего сахарного диабета, в то время как в других группах он отмечался у каждого четвертого пациента. Кроме того, у больных 1-й группы реже отмечались ГЛЖ 2–3-й степени, НДФ левого желудочка и средняя или высокая вероятность ХНСФВ. Уровень систолического давления в легочной артерии у больных 1-й группы также был в среднем ниже, чем в двух других группах. Можно полагать, что менее выраженные изменения со стороны левого желудочка связаны с меньшей продолжительностью «гипертензивного анамнеза» у больных 1-й группы.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Значение — М (SD) или n (%)
Возраст, годы	59,9 (9,5)
Мужчины, n (%)	48 (36,1)
Нормальная масса тела, n (%)	10 (7,5)
Избыточная масса тела, n (%)	58 (43,6)
Ожирение 1-й степени, n (%)	42 (31,6)
Ожирение 2-й степени, n (%)	16 (12,0%)
Ожирение 3-й степени, n (%)	7 (5,3)
Сахарный диабет, n (%)	24 (18,0)
Длительность АГ, годы	6,8 (4,1)
ИАПФ или БРА, n (%)	125 (94,0)
Антагонисты кальция, n (%)	46 (34,6)
Тиазидные диуретики, n (%)	62 (46,6)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	63 (47,4)
Целевое АД, n (%)	54 (40,6)
ГЛЖ 1-й степени, n (%)	74 (55,6)
ГЛЖ 2-й степени, n (%)	36 (27,1)
ГЛЖ 3-й степени, n (%)	23 (17,3)
ФВ, %	59,8 (4,1)
Стрейн левого желудочка, %	21,0 (2,7)
НДФ, n (%)	72 (54,1)
Низкая вероятность ХСНсФВ, n (%)	18 (13,5)
Промежуточная вероятность ХСНсФВ, n (%)	86 (64,7)
Высокая вероятность ХСНсФВ, n (%)	29 (21,8)
ИОЛП, мл/м ²	34,2 (8,0)
Стрейн резервуара, %	22,7 (5,2)
Стрейн сокращения, %	13,1 (3,2)
СДЛА, мм рт. ст.	28,7 (3,8)
Пароксизмальная ФП, n (%)	38 (28,6)

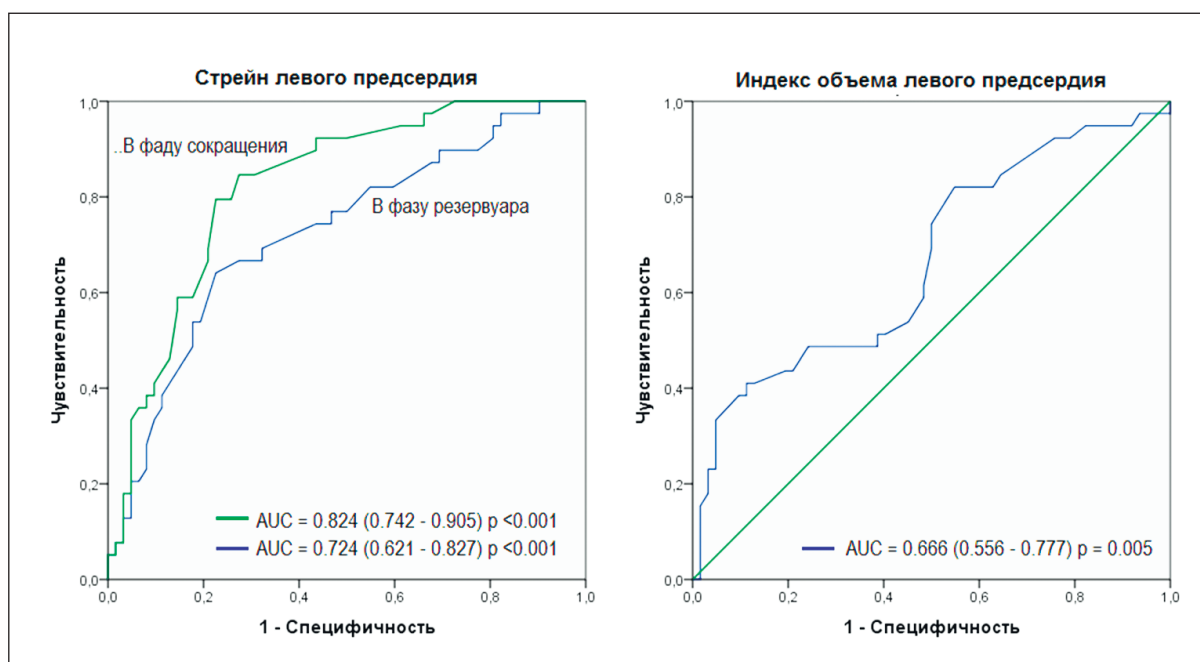
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ФВ — фракция выброса; НДФ — нарушение диастолической функции; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФП — фибрилляция предсердий. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — М (SD) или абсолютного и относительного количества — n (%).

Следует отметить, что ни по одному из рассмотренных показателей между больными 2-й и 3-й группы не было отмечено статистически значимых различий. Статистически значимо различались только показатели, отражающие состояние левого предсердия: ИОЛП у больных 3-й группы был в среднем больше, а средние величины стрейна левого предсердия — меньше, чем у больных 2-й группы. При этом ИОЛП у больных 2-й группы в среднем был больше, а стрейн левого предсердия в фазу резервуара — меньше, чем у больных 1-й группы. Иначе говоря, изменение ИОЛП и стрейна ЛП в фазу резервуара ассоциировано как с нарастанием структурно-функциональных изменений со стороны левого желудочка, так и с присоединением пароксизмальной ФП, в то время как снижение стрейна ЛП в фазу

сокращения статистически значимо ассоциировано только с появлением ФП.

Таким образом, у больных АГ в возрасте 55 лет и старше с пароксизмальной ФП и без таковой статистически значимо различались только ИОЛП и стрейн ЛП в фазы резервуара и сокращения, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве потенциальных предикторов выявления пароксизмов ФП у данной категории больных. ROC-анализ показал (рис.), что отрезными точками служат значения 38,7 мл/м² для ИОЛП, 20,15 % для стрейна резервуара и 12,7 % для стрейна сокращения. По данным многофакторной логистической регрессии, у больных АГ в возрасте 55 лет и старше шансы выявления пароксизмов ФП при ИОЛП более 38 мл/м² возрастают в $1,496^{5,088}_{17,304}$ раза ($p = 0,009$), а при

Рисунок. ROC-кривые стрейна левого предсердия и индекса объема левого предсердия. Площадь под кривой (AUC) представлена с 95-процентным доверительным интервалом



стрейне сокращения менее 13 % — в $3,122^{9,211}_{27,171}$ раза ($p < 0,001$). Стрейн резервуара менее 21 % не продемонстрировал статистически значимого влияния на шансы выявления ФП: odds ratio (OR) = $2,401^{0,855}_{6,744}$ ($p = 0,096$).

Стрейн левого предсердия в фазу сокращения менее 13 % как предиктор выявления ФП у больных АГ в возрасте 55 лет и старше обладает чувствительностью $0,795^{0,668}_{0,922}$, специфичностью $0,742^{0,633}_{0,851}$, прогностической ценностью положительного результата $0,660^{0,524}_{0,795}$, отрицательного результата $0,852^{0,757}_{0,947}$. Отношение правдоподобия положительного результата составляет $3,080^{1,493}_{6,355}$, отрицательного — $0,276^{0,118}_{0,647}$. Таким образом, стрейн левого предсердия в фазу сокращения менее 13 % у больных АГ в возрасте 55 лет и старше может служить основанием для проведения длительного мониторингирования ЭКГ с целью выявления возможных эпизодов пароксизмальной ФП.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что вероятность выявления пароксизмальной ФП у больных АГ возрастает при снижении показателей деформации левого предсердия. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований, например, в работе I. Petre и соавторов (2019) [5], обследовавших 108 больных АГ, у 41 (38,0%) из которых отмечался недавний эпизод ФП. Среди ЭхоКГ параметров наилучшую дискриминирующую способность в отношении пароксизмальной ФП продемонстрировали стрейн резервуара (площадь под

кривой (area under curve) AUC = 0,88) и сокращения (AUC = 0,86). Напомним, что в настоящем исследовании соответствующие показатели оказались равны $0,724^{0,621}_{0,827}$ и $0,824^{0,742}_{0,905}$. По данным ретроспективного когортного исследования R. B. Patel и соавторов (2020) [7], у клинически здоровых лиц старше 65 лет риск развития ФП при стрейне резервуара не более 29,4 % в 1,80 (1,31–2,45) раза выше, чем при стрейне более 49,3 %. По данным проспективного исследования H. Kawakami и соавторов (2020) [8], риск развития ФП у перенесших криптогенный инсульт пациентов возрастает в 1,17 (1,08–1,30) раза при снижении стрейна сокращения на 1 %. Таким образом, полученные в настоящей работе данные о возможности использования показателей деформации левого предсердия для оценки вероятности выявления пароксизмальной ФП согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

В настоящем исследовании увеличение возраста больных АГ ассоциировано не только со снижением показателей деформации левого предсердия, но и с увеличением продолжительности «гипертонического анамнеза», степени выраженности ГЛЖ и доли лиц с нарушением его диастолической функции. Указанные изменения левого желудочка являются закономерным следствием АГ и причиной гемодинамической перегрузки левого предсердия, ведущей к его дилатации и повышению риска развития ФП [16]. Естественно предположить, что снижение показателей деформации левого предсердия у больных АГ старшего возраста также обусловлено его гемодинамической перегрузкой, связанной с нару-

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа больных			р-значение	Межгрупповые различия		
	1-я (n = 32)	2-я (n = 63)	3-я (n = 38)		Группы	Разность средних или долей	р-значение
Возраст, годы	46,4 _{44,7}	63,7 _{61,9}	64,8 _{63,4}	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	17,2 _{14,2} 18,3 _{15,0} 1,1 _{-1,6}	< 0,001 < 0,001 0,610
Длительность АГ, годы	4,3 _{3,2}	7,9 _{6,9}	6,9 _{5,7}	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	3,5 _{1,5} 2,5 _{0,3} 1,0 _{-0,8}	< 0,001 0,021 0,397
Мужчины, n (%)	20 (62,5 _{45,7})	17 (27,0 _{16,0})	11 (28,9 _{14,5})	0,002	1 и 2 1 и 3 2 и 3	35,5 _{14,8} 33,6 _{10,2} 2,0 _{-16,1}	0,003 0,015 0,988
Ожирение, n (%)	16 (50,0 _{32,7})	31 (49,2 _{36,9})	18 (47,4 _{31,5})	0,974	1 и 2 1 и 3 2 и 3	0,8 _{-20,5} 2,6 _{-20,9} 1,8 _{-18,3}	0,942 0,984 0,979
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0 _{0,0})	16 (25,4 _{14,6})	8 (21,1 _{8,1})	0,009	1 и 2 1 и 3 2 и 3	25,4 _{9,5} 21,1 _{6,1} 4,3 _{-12,8}	0,006 0,018 0,799
Целевое АД, n (%)	12 (37,5 _{20,7})	23 (36,5 _{24,6})	19 (50,0 _{34,1})	0,376	1 и 2 1 и 3 2 и 3	1,0 _{-19,5} 12,5 _{-10,9} 13,5 _{-6,3}	0,925 0,420 0,261
ГЛЖ 2–3-й степени, n (%)	4 (12,5 _{5,0})	35 (55,6 _{43,3})	20 (52,6 _{36,8})	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	43,1 _{22,1} 40,1 _{17,8} 2,9 _{-17,1}	< 0,001 0,001 0,937
НДФ, n (%)	6 (18,8 _{5,2})	40 (63,5 _{51,6})	26 (68,4 _{53,6})	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	44,7 _{23,5} 49,7 _{26,2} 4,9 _{-14,2}	< 0,001 < 0,001 0,773

Показатель	Группа больных			р-значение	Межгрупповые различия	
	1-я (n = 32)	2-я (n = 63)	3-я (n = 38)		Группы	Разность средних или долей
Средняя и высокая вероятность ХСНсФВ, n (%)	20 (45,7 _{45,7} , 62,5 _{62,5})	57 (83,2 _{83,2} , 90,5 _{90,5})	38 (90,8 _{90,8} , 100,0 _{100,0})	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	28,0 _{11,3} , 44,6 _{44,6} 37,5 _{19,8} , 55,2 _{55,2} 9,5 _{0,0} , 19,0 _{19,0}
ФВ, %	61,0 _{59,8} , 62,4 _{62,4}	59,9 _{58,9} , 60,9 _{60,9}	58,5 _{57,1} , 59,9 _{59,9}	0,032	1 и 2 1 и 3 2 и 3	1,1 _{-0,9} , 3,2 _{3,2} 2,5 _{0,26} , 4,8 _{4,8} 1,3 _{-0,5} , 3,3 _{3,3}
Стрейн ЛЖ, %	21,3 _{20,3} , 22,3 _{22,3}	21,0 _{20,5} , 21,7 _{21,7}	20,4 _{19,5} , 21,5 _{21,5}	0,383	1 и 2 1 и 3 2 и 3	0,3 _{-1,0} , 1,6 _{1,6} 0,8 _{-0,6} , 2,3 _{2,3} 0,5 _{-0,7} , 1,8 _{1,8}
ИОЛП, мл/м ²	29,5 _{27,5} , 31,7 _{31,7}	33,9 _{32,1} , 35,9 _{35,9}	38,1 _{35,6} , 40,8 _{40,8}	0,000	1 и 2 1 и 3 2 и 3	4,4 _{0,6} , 8,2 _{8,2} 8,6 _{4,4} , 12,8 _{12,8} 4,1 _{0,5} , 7,7 _{7,7}
Стрейн резервуара, %	26,3 _{24,7} , 28,0 _{28,0}	22,7 _{21,5} , 23,9 _{23,9}	19,2 _{17,8} , 20,5 _{20,5}	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	3,6 _{1,3} , 6,0 _{6,0} 7,1 _{4,5} , 9,7 _{9,7} 3,5 _{1,2} , 5,7 _{5,7}
Стрейн сокращения, %	14,9 _{13,8} , 16,0 _{16,0}	13,6 _{12,9} , 14,2 _{14,2}	10,3 _{9,6} , 11,1 _{11,1}	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	1,3 _{-0,0} , 2,6 _{2,6} 4,5 _{3,0} , 6,0 _{6,0} 3,2 _{1,9} , 4,4 _{4,4}
СДЛА, мм рт. ст.	26,4 _{25,1} , 27,6 _{27,6}	28,8 _{28,0} , 29,6 _{29,6}	30,4 _{29,1} , 31,7 _{31,7}	< 0,001	1 и 2 1 и 3 2 и 3	2,4 _{0,5} , 4,2 _{4,2} 4,0 _{1,9} , 6,0 _{6,0} 1,6 _{-0,1} , 3,3 _{3,3}
						0,006 < 0,001 0,150 0,390 0,025 0,211 0,874 0,377 0,554 0,017 < 0,001 0,019 0,001 < 0,001 0,001 0,056 < 0,001 < 0,001 0,006 < 0,001 0,075

Примечание: АД — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; НДФ — нарушение диастолической функции; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии. Данные (средние, доли, разности средних или долей) представлены с 95% доверительным интервалом.

шением структурно-функционального состояния левого желудочка. В пользу такого предположения говорят результаты исследования В. Неппаву и соавторов (2018) [17], показавших, что стрейн левого предсердия в фазу резервуара отрицательно коррелирует с ИММЛЖ ($-0,655$; $p < 0,001$) и снижается при нарушении его диастолической функции ($28,5 \pm 3,5\%$ при отсутствии НДФ против $25,5 \pm 5,7$ и $14,6 \pm 3,6\%$ при I и II стадиях НДФ, $p < 0,001$).

Однако возраст может и непосредственно влиять на показатели деформации левого предсердия. Об этом говорят результаты исследования К. Lin и соавторов (2021) [18], в которое включались пациенты, перенесшие процедуру катетерной аблации в связи с персистирующей ФП (основная группа) или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (контрольная группа). Обе группы были разделены на три возрастные подгруппы: до 65 лет, 65–79 лет, 80 лет и старше. Средние величины стрейна резервуара в указанных подгруппах у больных ФП составили соответственно $18,4 \pm 4,0\%$, $12,7 \pm 3,8\%$ и $6,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), а в группе сравнения — $25,7 \pm 7,2\%$, $23,2 \pm 8,1\%$ и $12,4 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$). Параллельно снижалась доля лиц, у которых, по данным электроанатомического картирования, не было признаков фиброза левого предсердия. Доля таких пациентов в возрастных подгруппах основной группы составляла 62,9%, 41,6% и 19,0% ($p = 0,005$), а в подгруппах группы сравнения — 94,0%, 83,7% и 59,1% ($p < 0,001$). При этом ни в основной, ни в контрольной группе возрастные подгруппы не различались по структурно-функциональному состоянию левого желудочка сердца.

Экстраполяция представленных данных на результаты настоящего исследования позволяет считать, что различия показателей деформации левого предсердия в выделенных группах больных АГ связаны с нарастанием фиброза левого предсердия от первой из выделенных групп к третьей. При этом различия между 1-й и двумя другими группами можно объяснить возрастом и состоянием левого желудочка сердца. Однако больные старшего возраста с ФП и без таковой (2-я и 3-я группы) были сопоставимы по возрасту и состоянию левого желудочка, что не позволяет связать с этими факторами различия показателей деформации левого предсердия. Заметим, что в рассмотренном выше исследовании К. Lin и соавторов (2021) [18] во всех возрастных подгруппах стрейн резервуара левого предсердия у пациентов с ФП был ниже, чем в контрольной группе. При этом внутри возрастных подгрупп состояние левого желудочка у больных с ФП и без нее не различалось.

Известно, что фиброз левого предсердия может быть не только причиной, но и следствием ФП [19], однако трудно представить, что недавно возникшая пароксизмальная ФП привела к столь выраженным структурно-функциональным изменениям левого предсердия, которые выявлены между 2-й и 3-й группой пациентов. Более вероятно, что причиной развития более выраженного фиброза левого предсердия в группе больных АГ с пароксизмальной ФП стали не учтенные в настоящем исследовании профибротические факторы, такие как ишемическое повреждение, жировая инфильтрация, оксидативный стресс, профибротические (трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor β), TGF- β) и воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α) TNF- α , интерлейкины (IL) IL-1 β и IL-6), НАДФН-оксидазы, а также ангиотензин II и эндотелин-1 [20, 21]. Можно полагать, что при наличии указанных факторов развитие фиброза, связанное с возрастом и/или гемодинамической перегрузкой левого предсердия, происходит быстрее, что и приводит в конечном счете к появлению ФП. Однако данное предположение требует специального изучения.

Заключение

При сопоставимом возрасте и состоянии левого желудочка сердца показатели деформации левого предсердия у больных АГ с ГЛЖ и пароксизмальной ФП существенно ниже, чем у больных без нарушений сердечного ритма. У больных АГ в возрасте 55 лет и старше стрейн левого предсердия в фазу сокращения менее 13% служит предиктором выявления у больных АГ пароксизмов ФП при суточном мониторингировании ЭКГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020). Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1. [Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1. In Russian].
3. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366(2):120–129. doi:10.1056/NEJMoa1105575

4. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4744–4749. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.234
5. Khurshid S, Healey JS, McIntyre WF, Lubitz SA. Population-based screening for atrial fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(1):143–154. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316341
6. Petre I, Onciul S, Iancovici S, Zamfir D, Stoian M, Scarlatescu A et al. Left atrial strain for predicting atrial fibrillation onset in hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(4):331–337. doi:10.1007/s40292-019-00326-4
7. Patel RB, Delaney JA, Hu M, Patel H, Cheng J, Gottdiener J et al. Characterization of cardiac mechanics and incident atrial fibrillation in participants of the Cardiovascular Health Study. *JCI Insight.* 2020;5(19): e141656. doi:10.1172/jci.insight.141656
8. Kawakami H, Ramkumar S, Pathan F, Wright L, Marwick TH. Use of echocardiography to stratify the risk of atrial fibrillation: comparison of left atrial and ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(4):399–407. doi:10.1093/ehjci/jez240
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321–1360. doi:10.1093/ehjci/jew082
11. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727–754. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002
12. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11. doi:10.1093/ehjci/jeu184
13. Badano LP, Kolias T, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591–600. doi:10.1093/ehjci/jeu042
14. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861–870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
15. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Flammer A, Barberis V, Bayes-Genis A et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1577–1596. doi:10.1002/ehf.2339
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
17. Hennawy B, Kilany W, Galal H, Mamdouh A. Role of speckle tracking echocardiography in detecting early left atrial dysfunction in hypertensive patients. *Egypt Heart J.* 2018;70(3):217–223. doi:10.1016/j.ehj.2018.05.004
18. Lin KB, Chen KK, Li S, Cai MQ, Yuan MJ, Wang YP et al. Impaired left atrial performance resulting from age-related atrial fibrillation is associated with increased fibrosis burden: Insights From a Clinical Study Combining With an in vivo Experiment. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:615065. doi:10.3389/fcvm.2020.615065
19. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med.* 2021;25(6):2764–2775. doi:10.1111/jcmm.16350
20. Yong KW, Li YH, Huang GY, Lu TJ, Safwani WK, Pingguan-Murphy B et al. Mechanoregulation of cardiac myofibroblast differentiation: implications for cardiac fibrosis and therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(4):H532–H542. doi:10.1152/ajpheart.00299.2015
21. Tarbit E, Singh I, Peart JN, Rose' Meyer RB. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):1–15. doi:10.1007/s10741-018-9720-1

Информация об авторах

Мазур Евгений Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8879-3791, e-mail: mazur-tver@mail.ru;

Мазур Вера Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4818-434X, e-mail: Vera.v.mazur@gmail.com;

Баженов Николай Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0511-7366, e-mail: bazhenovnd@mail.ru;

Нилова Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0648-5358, e-mail: tevrip69@mail.ru;

Бурова Светлана Александровна — кандидат медицинских наук, кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. М. Е. Жадкевича» ДЗМ, ORCID: 0000-0002-3941-2550, e-mail: sabdok80@gmail.com.

Author information

Eugenie S. Mazur, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, Tver State Medical University, ORCID: 0000-0002-8879-3791, e-mail: mazur-tver@mail.ru;

Vera V. Mazur, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, Tver State Medical University, ORCID: 0000-0003-4818-434X, e-mail: Vera.v.mazur@gmail.com;

Nikolay D. Bazhenov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, Tver State Medical University, ORCID: 0000-0003-0511-7366, e-mail: bazhenovnd@mail.ru;

Oksana V. Nilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University, ORCID: 0000-0002-0648-5358, e-mail: tevrip69@mail.ru;

Svetlana A. Burova, MD, PhD, Cardiologist, Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, ORCID: 0000-0002-3941-2550, e-mail: sabdok80@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.127-005.8 + 616.12-008.331.1]:616-053.9

Изменение липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении

Н. М. Агарков^{1, 2}, К. Ф. Макконен², А. А. Титов¹,
М. С. Митихина¹, Л. В. Колпина³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ Тель-Авивский государственный университет, Тель-Авив, Израиль

Контактная информация:

Агарков Николай Михайлович,
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94,
г. Курск, Россия, 305040.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.02.22 и принята к печати 29.04.22.

Резюме

Актуальность. Развитие инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается нарушениями липидного обмена и системы гемостаза, которые практически не изучены у пациентов с синдромом старческой астении (ССА). **Цель исследования** — анализ изменений липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от выраженности ССА. **Материалы и методы.** Показатели липидного обмена и системы гемостаза изучены у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени ($n = 80$); 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени со старческой преаестенией (СП); 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени и ССА в период от 2 до 4 суток после ИМ. Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018), АГ — в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых», ССА — по критериям L. P. Fried. Исследование показателей липидного обмена выполнено на анализаторе KoneLab 300 и PersonalLab, системы гемостаза — посредством набора реагентов «Технология Стандарт». **Результаты.** У пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и СП значительно выше уровень триглицеридов ($1,8 \pm 0,04$ против $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л), у пациентов с ИМ и АГ липопротеины низкой плотности ($4,2 \pm 0,07$ против $3,6 \pm 0,05$ ммоль/л), активность антитромбина III ($105,8 \pm 2,2$ против $97,4 \pm 2,3$ %), ингибитора активатора плазминогена ($291,5 \pm 3,8$ против $275,2 \pm 3,6$ нг/мл). Указанные изменения у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА усугубляются, особенно изменения аполипопротеина-А₁, лептина, липопротеинов очень низкой плотности, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, эуглобулинзависимого фибринолиза, что указывает на негативное влияние ССА на показатели липидограммы и гемостаза. **Заключение.** Выявленные изменения необходимо учитывать при ведении пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и различной выраженностью ССА, а также рассматривать их в качестве факторов, определяющих течение ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, синдром старческой астении, пожилые, липидный обмен, гемостаз

Для цитирования: Агарков Н. М., Макконен К. Ф., Титов А. А., Митихина М. С., Колпина Л. В. Изменения липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(3):280–288. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-280-288

Changes in the lipidogram and hemostasis system in elderly patients with myocardial infarction, hypertension depending on the severity of senile asthenia syndrome

N. M. Agarkov^{1,2}, K. F. Makkonen², A. A. Titov¹,
M. S. Mitikhina¹, L. V. Kolpina³

¹ South-Western State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University,
Belgorod, Russia

³ Tel-Aviv State University, Tel-Aviv, Israel

Corresponding author:

Nikolay M. Agarkov,
South-Western State University,
94 50 Let Oktyabrya street, Kursk,
305040 Russia.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Received 17 February 2022;
accepted 29 April 2022.

Abstract

Background. The development of myocardial infarction (MI) is associated with the lipid and hemostatic disorders, which are not fully investigated in patients with senile asthenia syndrome (SAS). **Objective.** To analyze changes in the lipidogram and hemostasis system in elderly patients with MI, hypertension (HTN), depending on the severity of SAS. **Design and methods.** Indicators of lipid metabolism and hemostasis system were studied in patients aged 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN (n = 80); 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN with senile preasthenia (SP); 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN and SAS in the period from 2 to 4 days after MI onset. The diagnosis of MI without ST segment elevation was established based on the criteria of the European Society of Cardiology, HTN was diagnosed in accordance with the “National Recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology”, SAS — according to the criteria of L. P. Fried. The study of lipid metabolism indicators performed on the analyzer “KoneLab 300” and “PersonalLab”, hemostasis systems — with the use of reagents “Technology Standard”. **Results.** In elderly patients with MI, HTN and SP, the level of triglycerides is significantly higher compared to those without senile asthenia ($1,8 \pm 0,04$ vs. $1,4 \pm 0,03$ mmol/l), low-density lipoproteins ($4,2 \pm 0,07$ vs. $3,6 \pm 0,05$ mmol/l), antithrombin III activity ($105,8 \pm 2,2$ vs. $97,4 \pm 2,3$ %), plasminogen activator inhibitor ($291,5 \pm 3,8$ vs. $275,2 \pm 3,6$ ng/ml). With the progression of senile transformation into SAS, these changes in patients 60–74 years old with MI, HTN are aggravated, and especially changes in apolipoprotein-A1, leptin, very low density lipoproteins, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor, in globulin-dependent fibrinolysis, which indicates a negative effect of SAS on lipidogram and hemostasis indicators. **Conclusions.** The changes in lipidogram and hemostasis indicators should be taken into account in the management of elderly patients with MI, HTN and SAS symptoms, they should be also considered as predictors of the MI outcomes.

Key words: myocardial infarction, hypertension, senile asthenia syndrome, elderly, lipid metabolism, hemostasis

For citation: Agarkov NM, Makkonen KF, Titov AA, Mitikhina MS, Kolpina LV. Changes in lipidogram and hemostasis system in elderly patients with myocardial infarction, hypertension depending on the severity of senile asthenia syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):280–288. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-280-288

Введение

Сообщается, что по причине инфаркта миокарда (ИМ) ежегодно в мире умирает около 7,3 миллионов человек [1]. Заболеваемость ИМ затрагивает население различных стран, но в последние годы она значительно уменьшилась в странах Европейского Союза и США благодаря активной, а в ряде случаев — агрессивной профилактической деятельности правительств этих государств и здравоохранения. Снижение заболеваемости ИМ в вышеперечисленных странах удалось достигнуть и вследствие высокой мотивации к полноценному здоровью как основы трудовой деятельности, и вследствие большого числа граждан, ведущих здоровый образ жизни. Однако в нашей стране из-за недостаточно эффективной профилактической деятельности по снижению ИМ и его осложнений распространенность ИМ остается высокой, что приводит к росту смертности среди населения, особенно пожилого. Так, смертность вследствие ИМ в Российской Федерации в 2020 году составляла 39,7 случая на 100 000 населения, а уровень заболеваемости ИМ в том же 2020 году достиг 154,5 случая на 100 000 жителей [2], что указывает однозначно на актуальность изучения ИМ в нашей стране [3].

Однако среди пожилого и старческого населения не только выше заболеваемость ИМ, но и чаще встречается артериальная гипертензия (АГ) — основной фактор риска развития ИМ независимо от возрастного ценза. В частности, АГ отмечается у более 70% пожилых пациентов с ИМ или острым коронарным синдромом [4].

Среди других состояний, ухудшающих течение ИМ, являются гериатрические синдромы, поскольку старение при неблагоприятном варианте сопровождается формированием синдрома старческой астении (ССА) — frailty (хрупкость), который часто взаимосвязан с возрастом больных ИМ [5]. Среди основных проявлений ССА называются низкий адаптационный, функциональный и восстановительный резерв, выражающиеся в медлительности пациентов, общей слабости, непреднамеренном снижении массы тела. На этом фоне больные с ССА не могут адекватно реагировать на внутренние воздействия и внешние стрессорные факторы. Они становятся уязвимыми и очень чувствительными к вышеобозначенным воздействиям, что может быть ассоциировано с негативными функциональными и медицинскими исходами ИМ. Сообщается о независимом прогностическом значении ССА у пациентов с коморбидной патологией и острым коронарным синдромом [5] у пациентов старше 80 лет.

Вследствие возникшего ИМ у пациентов происходят различные метаболические нарушения, но

у пациентов с ИМ, сочетанным с ССА, они недостаточно изучены, поскольку рассматриваются, как правило, отдельно у пациентов с ИМ и пациентов с ССА. В частности, противоречивы и ограничены результаты об изменении липидтранспортной и свертывающейся систем у пациентов с ИМ, АГ и ССА и нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования — анализ изменений липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, АГ в зависимости от выраженности ССА.

Материалы и методы

Сформированы три клинические группы: пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени ($n = 80$, средний возраст $68,4 \pm 3,1$ года); пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени риска, старческой преаестнией (СП) ($n = 52$, средний возраст $68,1 \pm 2,9$ года); пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени и ССА ($n = 114$, средний возраст $69,4 \pm 3,5$ года). Обследование пациентов всех трех групп проводилось по единой методике на 2–4-е сутки после ИМ.

Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018) [6].

При этом принимались во внимание наличие болевого синдрома в области сердца, длительность которого превышала 20 минут; иррадиация болевых ощущений; изменения на электрокардиограмме, эхокардиографические признаки и патологические характеристики этого заболевания.

Электрокардиографическими признаками ИМ являлись отсутствие смещения сегмента ST в двух или более соседних отведениях с амплитудой свыше 0,2 мВ в отведениях V1–V3 и амплитудой свыше 0,1 мВ — в других грудных отведениях.

В исследование не включались: пациенты, не достигшие 60 лет, и лица старше 74 лет, с АГ 3-й степени, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, осложненными формами ИМ (отек легких, кардиогенный шок), онкологической патологией, индексом массы тела > 30 кг/м², острыми и хроническими заболеваниями печени и почек, с печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, перенесенным нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, острой инфекционной патологией, фатальным исходом ИМ.

АГ выявлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» [7]. ССА и СП верифицированы по критериям L. P. Fried [8], предложенным ведущими иностранными специалистами в области геронтологии

и гериатрии. Применение данной диагностической шкалы связано с доказанной в многочисленных исследованиях ее валидностью, использованием ее для диагностики (а не для скрининга) ССА и простотой заполнения в течение короткого времени. В ходе проводимого опроса пациентам 60–74 лет с неосложненным ИМ и АГ предлагалось дать утвердительные или отрицательные ответы на следующие вопросы:

- имело ли место снижение массы тела;
- имеется ли снижение силы кисти;
- отмечается ли повышенная утомляемость;
- имеется ли низкая скорость ходьбы;
- наблюдается ли низкая физическая активность.

При наличии одного-двух положительных ответов диагностировалась СП, а наличие трех положительных ответов рассматривалось как наличие ССА. При отсутствии положительных ответов пациента относили к группе с отсутствием ССА.

На данном этапе среди пациентов сформированных клинических групп проводились лабораторные и инструментальные исследования. В частности, изучались показатели расширенной липидограммы:

- общий холестерин (ОХС);
- триглицериды (ТГ);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- аполипопротеин-А₁;
- аполипопротеин-В;
- лептин.

Исследование указанных показателей липидтранспортной системы выполнено на автоматическом анализаторе Konelab 300, а лептина и аполипопротеинов — на анализаторе PersonalLab иммуноферментным анализом.

Показатели гемостаза изучали посредством набора реагентов производства «Технология Стандарт» (Российская Федерация).

При проведении исследования соблюдались этические нормы и принципы, предусмотренные Хельсинкской Декларацией.

Сравнение средних значений изученных показателей липидного обмена и системы гемостаза выполнено по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,01$. Для определения степени влияния интеграции изученных показателей у пациентов с ИМ, АГ, СП и ССА использован кластерный анализ с иерархической кластер-процедурой и представлением результатов в виде дендрограммы.

Результаты

Нарушения липидного обмена у пациентов с ИМ и АГ пожилого возраста и различной степенью тяжести ССА характеризуются различными отклонениями. Между группой больных 60–74 лет с ИМ, АГ без ССА и пациентами того же возраста с ИМ, АГ и развившейся СП через 2–4 месяца после ИМ диагностированы статистически значимые различия по четырем из восьми изученных показателей липидного обмена. Это относится к повышению содержания ОХС, ТГ, ЛПНП и лептина. Несмотря на некоторые изменения уровня ЛПВП, ЛПОНП, аполипопротеина-А₁, аполипопротеина-В у больных ИМ, АГ с СП, они не достигли значимых различий.

Среди пожилых пациентов с ИМ, АГ и ССА по сравнению с больными того же возраста с ИМ, АГ, с ИМ, АГ с СП патологические сдвиги были более выраженными, чем ранее рассмотренные, и по большему количеству параметров липидтранспортной системы. В крови больных ИМ, АГ с ССА, был значимо выше уровень ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, аполипопротеина-А₁ и лептина. Не изменилось только содержание в крови аполипопротеина-В (табл. 1).

Полученные данные указывают, что у пожилых больных ИМ, АГ и ССА отмечаются более выраженные нарушения липидограммы, чем у пациентов с ИМ, АГ и СП, за исключением аполипопротеина-В. Среди показателей липидтранспортной системы в качестве неблагоприятных изменений у больных пожилого возраста с АГ и ССА следует назвать ЛПВП, аполипопротеин-А₁ и лептин, что может свидетельствовать об их значении в оценке исходов ИМ и функциональности пациентов.

Корреляционный анализ показал умеренную прямую связь между содержанием ЛПНП и аполипопротеина-А₁ (рис. 1) (коэффициент корреляции $+0,524$, $p < 0,01$) у больных с ИМ, АГ и ССА. Эти результаты свидетельствуют о наличии прямой зависимости между изменением содержания ЛПНП и аполипопротеина-А₁ у пациентов с АГ и ССА против слабой связи у пациентов с ИМ, АГ и СП ($r = +0,276$, $p < 0,01$).

Выявлена также связь между содержанием аполипопротеина-А₁ и лептина в крови больных 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА ($r = +0,468$, $p < 0,05$) (рис. 2) против $r = +0,112$ ($p > 0,05$) при ИМ, АГ и СП. Данная связь свидетельствует о том, что у пациентов с ИМ, АГ и ССА повышается сопряженность между содержанием в периферической крови лептина и аполипопротеина-А₁.

Определение нарушений различных параметров гемостаза у больных 60–74 лет с ИМ, АГ, с ИМ, АГ и СП, ИМ, АГ и ССА выявило статистически значи-

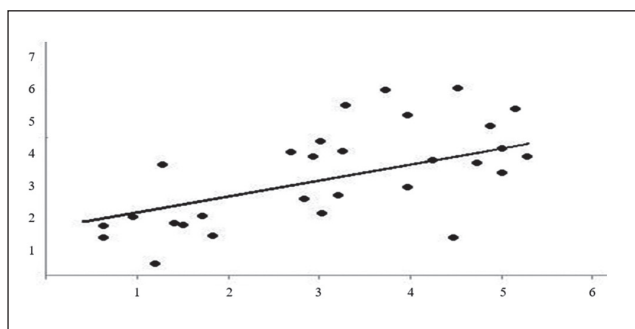
Таблица 1

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДОГРАММЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (М ± SD)

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ и АГ, n = 80	Пациенты с ИМ, АГ и СП, n = 52	Пациенты с ИМ, АГ и ССА, n = 114
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,08	6,0 ± 0,05*	7,2 ± 0,06**
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,03	1,8 ± 0,04*	2,4 ± 0,04**
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,04	1,1 ± 0,03	0,7 ± 0,04**
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,05	4,2 ± 0,07*	5,0 ± 0,06**
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 ± 0,02	0,9 ± 0,04	1,2 ± 0,03**
Аполипопротеин-А ₁ , г/л	2,5 ± 0,3	3,1 ± 0,2	5,9 ± 0,4**
Аполипопротеин-В, г/л	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,8 ± 0,4
Лептин, нг/мл	4,2 ± 0,4	6,3 ± 0,5*	10,5 ± 0,7**

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СП — старческая преастения; ССА — синдром старческой астении; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; * — $p < 0,01$ - различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преастенией; ** — $p < 0,01$ - различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преастенией и с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией.

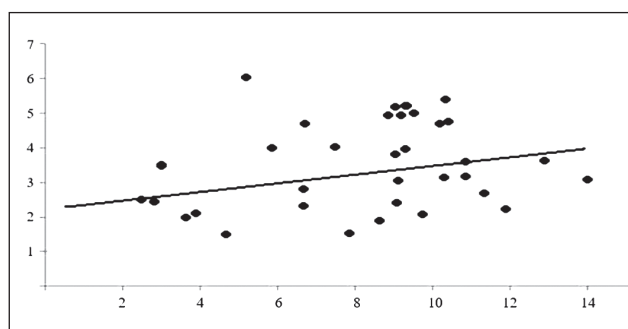
Рисунок 1. Корреляция между уровнем липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина-А₁ у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении



Примечание: по оси абсцисс — содержание в крови липопротеинов низкой плотности; по оси ординат — содержание в крови аполипопротеина-А₁.

мое повышение содержания активности антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена при формировании СП по сравнению с пациентами без данного гериатрического синдрома. На этой ранней стадии формирования ССА у больных 60–74 лет после ИМ через 2–4 дня происходит увеличение активности антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена, которые следует рассматривать в качестве ранних маркеров развития ССА и ухудшения прогноза ИМ. Уровень фибриногена у больных пожилого возраста с ИМ, АГ и СП незначительно повысился по сравнению с пациентами того же возраста с ИМ и АГ ($p > 0,05$), что может влиять на течение и исходы ИМ в анализируемой группе пациентов пожилого возраста (табл. 2).

Рисунок 2. Корреляция между содержанием аполипопротеина-А₁ и лептина у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении



Примечание: по оси абсцисс — содержание в крови лептина; по оси ординат — содержание в крови аполипопротеина-А₁.

Такой же вывод относится и к изменению в крови эуглобулинзависимого фибринолиза. Активность плазминогена в сравниваемых клинических группах, а также тромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время не имели отчетливой динамики у лиц со старческой астенией. Следовательно, у пожилых пациентов с ИМ, АГ и СП отклонения в гемостазе затрагивают только активность антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена.

Более же существенные сдвиги и практически по всем параметрам гемостаза, за исключением тромбинового времени, присущи пациентам 60–74 лет с ССА как по отношению к пациентам этого возраста с ИМ, АГ, так и к больным с ИМ, АГ с СП.

Таблица 2

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (M ± SD)

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ и АГ, n = 80	Пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ и СП, n = 52	Пациенты с ИМ, АГ и ССА, n = 114
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,7	4,4 ± 0,6	10,1 ± 0,7**
Тромбиновое время, с	15,2 ± 1,1	16,7 ± 0,9	16,4 ± 1,2
Активность антитромбина III, %	97,4 ± 2,3	105,8 ± 2,2*	118,9 ± 2,4**
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	42,5 ± 1,9	39,6 ± 1,8	30,8 ± 1,6**
Активность фибриногена, %	124,9 ± 2,4	118,3 ± 2,3	87,1 ± 1,8**
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	275,2 ± 3,6	291,5 ± 3,8*	342,4 ± 4,1**
Эуглобулинзависимый фибринолиз, мин	230,6 ± 2,7	238,7 ± 3,3	264,9 ± 3,5**

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СП — старческая преаестения; ССА — синдром старческой астении; * — $p < 0,01$ — различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией; ** — $p < 0,01$ — различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преаестенией и с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией.

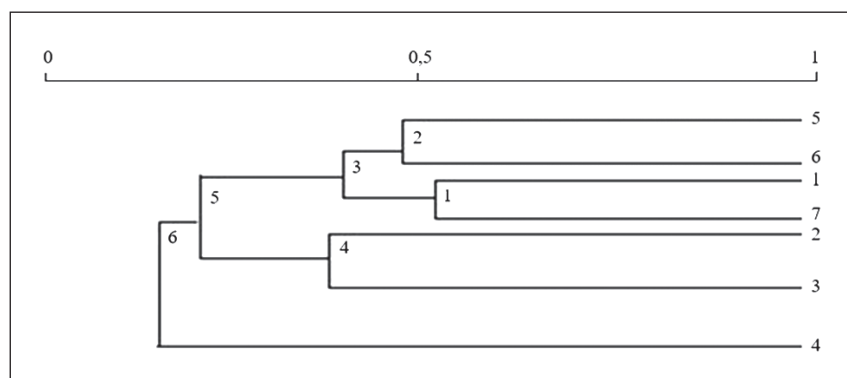
Среди пожилых пациентов с наличием ИМ, АГ и ССА уровень фибриногена является наивысшим среди трех обсуждаемых клинических групп и выше, чем у больных 60–74 лет с ИМ, АГ и СП. По отношению к другим группам у больных с ИМ, АГ с ССА отмечено значимое повышение активности антитромбина. Очень значительно в анализируемой когорте повышено содержание ингибитора активатора плазминогена и эуглобулинзависимого фибринолиза. Вместе с тем у пожилых пациентов с ИМ, АГ и ССА диагностировано снижение активированного парциального тромбопластинового времени и активности плазминогена. Среди рассмотренных показателей системы гемостаза только для тромби-

нового времени не выявлено отчетливых различий у пациентов трех сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Изучение взаимосвязей параметров гемостаза у пожилых больных с ИМ, АГ с СП посредством кластерного метода позволило установить, что все исследуемые показатели сгруппированы в 6 кластеров, обладающих различной степенью интеграции, а следовательно, и влиянием на формирование СП у больных ИМ с АГ в пожилом возрасте (рис. 3).

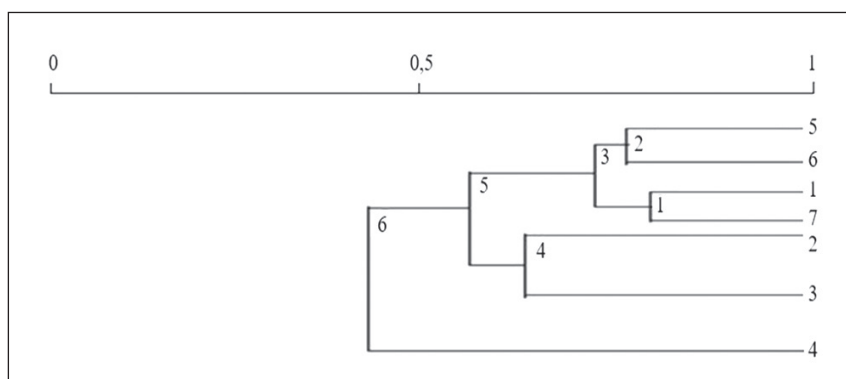
При этом в наиболее тесной интеграции среди показателей гемостаза в данной клинической группе находятся уровень фибриногена и эуглобулинзависимый фибринолиз, которые сформировали 1-й кластер с максимальной величиной взаимосвязи.

Рисунок 3. Кластерный анализ взаимосвязей показателей гемостаза у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и старческой преаестенией через 2–4 дня после инфаркта миокарда



Примечание: 1 — содержание в крови фибриногена; 2 — тромбиновое время; 3 — активность антитромбина; 4 — активированное парциальное тромбопластиновое время; 5 — активность плазминогена; 6 — ингибитор активатора плазминогена; 7 — эуглобулинзависимый фибринолиз.

Рисунок 4. Кластерный анализ взаимосвязей показателей гемостаза у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении через 2–4 дня после инфаркта миокарда



Примечание: 1 — содержание в крови фибриногена; 2 — тромбиновое время; 3 — активность антитромбина; 4 — активированное парциальное тромбопластиновое время; 5 — активность плазминогена; 6 — ингибитор активатора плазминогена; 7 — эуглобулинзависимый фибринолиз.

Активность плазминогена взаимодействует с ингибитором активатора плазминогена, что соответствует 2-му кластеру. Тромбиновое время ассоциировано с активностью антитромбина (4-й кластер). Опосредованное взаимодействие через 6-й кластер установлено для активированного парциального тромбопластинового времени с другими показателями системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, АГ с СП. Следовательно, высокая степень интеграции содержания фибриногена и эуглобулинзависимого фибринолиза в 1-й кластер указывает на наибольшее влияние на формирование СП.

Степень интеграции показателей системы гемостаза повысилась у пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и ССА, то есть при ухудшении гериатрического континуума (рис. 4).

Более тесная интеграция показателей системы гемостаза у больных 60–74 лет ИМ, АГ с ССА характерна для всех параметров по сравнению с ранее рассмотренной клинической группой, но особенно для содержания фибриногена в крови и эуглобулинзависимого фибринолиза. Характер взаимодействия показателей гемостаза в целом же у больных пожилого возраста с ИМ, АГ и СП по отношению к пациентам того же возраста с ИМ, АГ и ССА не изменен. Среди последних высокий уровень интеграции имеют также активность плазминогена и ингибитор активатора плазминогена. Все это указывает на повышение взаимодействия показателей гемостаза при ухудшении функционального статуса у пациентов с ССА после ИМ. Важными маркерами этого у пожилых пациентов с ИМ и АГ среди показателей гемостаза следует считать фибриноген, эуглобулинзависимый фибринолиз, активность плазминогена и ингибитор активатора плазминогена.

Обсуждение

Ведущие параметры липидограммы у пациентов с ИМ через 48–72 часа характеризуются более высокими значениями ЛПНП и ЛПВП по сравнению с группой практически здоровых лиц без ИМ, составившими соответственно $4,7 \pm 0,06$ и $1,1 \pm 0,03$ ммоль/л против $3,9 \pm 0,09$ и $1,6 \pm 0,05$ ммоль/л в контроле [1]. В другом исследовании [9] при госпитализации пациентов с ИМ без подъема сегмента ST содержание ОХС составляло 5,7 ммоль/л, ЛПНП — 3,8 ммоль/л и ЛПВП — 1,2 ммоль/л. Среди пациентов 50–60 лет с АГ 1–2-й степени содержание ЛПНП составило $3,1 \pm 0,6$ ммоль/л, ЛПВП — $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ $2,2 \pm 1,7$ ммоль/л и ОХС $4,9 \pm 1,8$ ммоль/л [10], что существенно ниже, чем у обследованных нами пожилых пациентов с ИМ и АГ. Гиперхолестеринемия встречается практически с одинаковой частотой — у 39,5 % без ССА, у 38,9 % — с СП и у 37,5 % — с ССА [110]. Вместе с тем у пациентов с наличием ССА без ИМ и АГ диагностировано повышение ЛПНП до 5,2 ммоль/л и снижение ЛПВП до 0,8 ммоль/л, что, наряду с ССА, рассматривается авторами как предикторы неблагоприятного прогноза у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 13]. Нами же у пациентов с ИМ, АГ и ССА установлено не только изменение основных показателей липидного обмена, но и выявлено увеличение в сыворотке крови аполипопротеина-А₁ и аполипопротеина-В, лептина. Кроме того, важным результатом настоящей работы является впервые доказанное статистически значимое ухудшение липидограммы у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА, чем при СП. ССА, как и СП, также ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их следует рассматривать

как предиктор этих заболеваний, поскольку ССА характеризуется сниженной способностью людей восстанавливать гемостаз в ответ на стресс, в том числе на такое жизнеугрожающее состояние, как ИМ [14, 15]. Поэтому установленные нами особенности нарушений липидного обмена у пациентов с ИМ, АГ и различной выраженностью ССА предлагается учитывать при их ведении.

Изменения системы гемостаза у пациентов с ИМ рекомендуется применять для прогнозирования его исходов. При этом среди показателей гемостаза наиболее часто рассматривается уровень фибриногена, который на 10–14-й день после ИМ с подъемом сегмента ST значительно выше (5,3 г/л), чем у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (3,14 г/л) [16] и у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в первые дни госпитализации (4,8 г/л) [8]. Вместе с тем у пациентов старше 65 лет с ССА без ИМ выявлено, что уровень фибриногена достиг $70,4 \pm 17,5$ г/л и превышал аналогичный показатель пациентов с СП — $51,2 \pm 19,5$ г/л [17] против $40,6 \pm 9,3$ г/л без ССА. Это указывает на то, что развитие старческой астении и ССА сопровождается статистически значимым ($p < 0,0001$) повышением уровня фибриногена, значение которого максимально при ССА. В дополнение к этому нами установлено также максимальное увеличение содержания фибриногена у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА. Способствует повышению уровня фибриногена у пациентов с ИМ и АГ установленное нами прогрессирование СП в ССА.

В острую фазу ИМ без подъема сегмента ST зарегистрировано повышение активности анти-тромбина III [89]. По мере выраженности ССА, оцененной по индексу ССА, увеличивается содержание в сыворотке крови ингибитора активатора плазминогена [17], что наряду с уровнем фибриногена и других параметров системы гемостаза, на наш взгляд, может иметь практическое значение для оценки ССА и его влияния на состояние пациентов с ИМ на фоне АГ.

Заключение

У пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и развившейся СП наблюдаются изменения в липидном обмене и системе гемостаза, характеризующиеся значительным содержанием в сыворотке крови в острую фазу (2–4-е сутки) ИМ апополипротеина-А₁, лептина, ЛПОНП, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, эуглобулинзависимого фибринолиза. У пациентов с ИМ, АГ и ССА указанные изменения усугубляются и могут служить маркерами неблагоприятного течения и исхода ИМ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Голощапов-Аксенов Р. М., Аксенов В. В., Луценко В. Д. Прогнозирование острого инфаркта миокарда по биохимическим маркерам крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(2):85–89. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-2-85-89 [Goloshchapov-Aksenov RM, Aksenov VV, Lutsenko VD. Prediction of acute myocardial infarction by biochemical markers of blood. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics. 2018;63(2):85–89. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-2-85-89. In Russian].
2. Российский статистический сборник «Россия в цифрах 2021» [Интернет]. М.: 2021 [цитировано 20.02.2022] Доступно: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993>. [Russian statistical collection “Russia in Numbers 2021”. [Internet]. Moscow: 2021 [cited 02.20.2022]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993>. In Russian].
3. Осипова О. А., Букатов В. В. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):402–417. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10 [Osipova OA, Bukatov VV. Features of the course of myocardial infarction with ST segment elevation in elderly and senile patients. Nauchnye Rezul'taty Biomeditsinskih Issledovanij = Biomedical Research Results. 2020;6(3):402–417. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10. In Russian].
4. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of longterm dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. Circulation. 2013;128(8):823–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303
5. Соселия Н. Н., Багманова Н. Х., Виллевалде С. В., Кобалава Ж. Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. Вестник Российского университета дружбы народов. 2018;22(2):141–147. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147 [Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, Kobalava Zh D. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhby Narodov = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. 2018;22(2):141–147. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147. In Russian].
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231–2264. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038
7. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Geront Med Sci. 2001;56(3):146–156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

9. Roumeliotis S, Veljkovic A, Georgianos PI, Lazarevic G, Perisic Z, Hadzi-Djokic J et al. Association between biomarkers of oxidative stress and inflammation with cardiac necrosis and heart failure in non-ST segment elevation myocardial infarction patients and various degrees of kidney function. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3090120. doi:10.1155/2021/3090120

10. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. [Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripacheva VYu, Palashkin RV et al. Effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. In Russian].

11. Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, Amor-Andres MS, El Assar M, Rodrigues-Manas L. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):495–505. doi:10.1007/s11357-013-9576-1

12. Yao SM, Zheng PP, Wan YH, Dong W, Miao GB, Wang H et al. Adding high-sensitivity C-reactive protein to frailty assessment to predict mortality and cardiovascular events in elderly inpatients with cardiovascular disease. *Exp Gerontol*. 2021;146:111235. doi:10.1016/j.exger.2021.111235

13. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, Ramsay SE, Whincup PH, Wannamethee SG et al. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study. *Age Ageing*. 2021;50(6):1979–1987. doi:10.1093/ageing/afab143

14. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Милто А. С., Алексанян Л. А. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиология*. 2021;61(5):71–78. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1349. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Milto AS, Aleksanyan LA et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021;61(5):71–78. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1349. In Russian].

15. Poli S, Cella A, Puntoni M, Musacchio C, Pomata M, Torriglia D et al. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):721–728. doi:10.1007/s40520-016-0623-5

16. Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В., Кашталап В. В., Ганюков В. Н. и др. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(5):17–24. [Belenkova YuA, Tavluueva EV, Karetnikova VN, Zykov MV, Kashtalap VV, Ganyukov VN. et al. Prognosis in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the chosen management tactics of the acute period of the disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(5):17–24. In Russian].

17. Darvin K, Randolph A, Ovalles S, Halade D, Breeding L, Richardson A et al. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):182–186. doi:10.1093/gerona/glt183

Информация об авторах

Агарков Николай Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Макконен Кристина Феликсовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4190-8651, e-mail: kristma@mail.ru;

Титов Антон Андреевич — лауреат президентской стипендии Российской Федерации, студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ORCID: 0000-0003-4209-3930, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru;

Митихина Мария Сергеевна — студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ORCID: 0000-0002-9937-228X, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Колпина Лола Владимировна — кандидат социологических наук, доцент кафедры социальных технологий Тель-Авивского государственного университета, ORCID: 0000-0002-2441-4990, e-mail: darbel2001@mail.ru.

Author information

Nikolay M. Agarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Senior Research Associate, Laboratory “Problems of Aging”, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Kristina F. Makkonen, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4190-8651, e-mail: kristma@mail.ru;

Anton A. Titov, Laureate of the Presidential Scholarship of the Russian Federation, Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, ORCID: 0000-0003-4209-3930, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru;

Maria S. Mitikhina, Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, ORCID: 0000-0002-9937-228X, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Lola V. Kolpina, CSD, Associate Professor, Department of Social Technologies, Tel-Aviv State University, ORCID: 0000-0002-2441-4990, e-mail: darbel2001@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.24-008.4

Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, С. В. Шлык

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Хаишева Лариса Анатольевна,
ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ»
Минздрава России,
Нахичеванский пер., д. 29,
г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: katelnitskay@mail.ru

Статья поступила в редакцию
18.04.22 и принята к печати 30.05.22.

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В нерандомизированном, открытом, одноцентровом исследовании приняли участие 74 пациента (62 мужчины, 12 женщин), имеющие одновременно гипертоническую болезнь I–II стадии, степень АГ 1–2, умеренный сердечно-сосудистый риск и ХОБЛ (GOLD I–III). С целью антигипертензивной терапии всем пациентам после обследования была назначена фиксированная комбинация амлодипина и индапамида (Арифам, Les Laboratoires Servier, Франция). В исследовании также проведена оценка функции внешнего дыхания, показателей микроциркуляторного русла, жесткости сосудистой стенки, а также уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пациентов на фоне назначенной антигипертензивной терапии. Период наблюдения составил 6 месяцев. **Результаты.** Исследование закончили 58 пациентов, достигнув значений артериального давления (АД) 132,7 ± 4,8 мм рт. ст., в 54% случаев пациенты получали исходную дозу препарата амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, а у 46% пациентов доза препарата была увеличена до 10/1,5 мг. Через 6 месяцев наблюдения было выявлено статистически значимое увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($p < 0,05$), снижение средней линейной скорости по кривой максимальной скорости ($p < 0,05$), индекса периферического сопротивления Пурсело ($p < 0,05$), скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, которая была повышена в начале исследования ($p < 0,05$), ФНО-α ($p < 0,05$). **Заключение.** Назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид пациентам с ХОБЛ и АГ приводит к достижению целевых уровней АД, снижению жесткости сосудистой стенки, снижению уровня ФНО-α, улучшению микроциркуляторного кровотока, при этом данный комбинированный препарат обладает высоким уровнем безопасности и переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированная комбинация амлодипин/индапамид, микроциркуляция, жесткость сосудистой стенки, фактор некроза опухоли альфа

Для цитирования: Хаишева Л. А., Глова С. Е., Шлык С. В. Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):289–299. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-289-299

Antihypertensive therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease

L. A. Khaisheva, S. E. Glova, S. V. Shlyk

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Larisa A. Khaisheva,
The Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky lane,
Rostov-on-Don, Russia, 344022.
E-mail: katelnitskay@mail.ru

Received 18 April 2022;
accepted 30 May 2022.

Abstract

Objective. Evaluation of the effectiveness and safety of antihypertensive therapy with a fixed dose combination of amlodipine/indapamide in patients with hypertension (HTN) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Design and methods.** We conducted a non-randomized, open, single-center study, which included 74 comorbid patients (62 men, 12 women) with stage I–II HTN, grade 1–2 HTN, moderate cardiovascular risk and COPD (GOLD I–III). We also assessed respiratory function, the parameters of the microcirculatory bed, vascular stiffness, level of tumor necrosis factor α (TNF- α). For HTN, after the examination all patients were prescribed a fixed combination of amlodipine and indapamide (Arifam, Les Laboratoires Servier, France). The observation period was 6 months. **Results.** The study was completed by 58 patients who achieved blood pressure (BP values of 132,7 + 4,8 mm Hg), 54 % patients took the initial dose of amlodipine/indapamide was 5/1,5 mg and in 46 % patients, the dose of the drug was increased to 10/1,5 mg. After 6 months of treatment, a statistically significant increase in forced expiratory volume in 1st second (FEV1) was detected ($p < 0,05$), decrease in the average linear velocity along the maximum velocity curve ($p < 0,05$), Purcelo peripheral resistance index ($p < 0,05$), pulse wave propagation velocity in the elastic arteries, which was increased at the beginning of the study ($p < 0,05$), TNF- α ($p < 0,05$). **Conclusions.** The administration of a fixed combination of amlodipine/indapamide in patients with COPD and HTN leads to the achievement of target BP levels, reduction of vascular stiffness, reduction in TNF- α level, improvement of microcirculatory blood flow. The combination is safe and well-tolerated.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, amlodipine/indapamide fixed combination, microcirculation, vascular wall stiffness, tumor necrosis factor α

For citation: Khaisheva LA, Glova SE, Shlyk SV. Antihypertensive therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):289–299. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-289-299

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающееся неинфекционное заболевание в общей популяции. За последние десятилетия число взрослых с АГ выросло с 650 миллионов до 1,28 миллиарда [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30–45 % [1, 2].

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во всем мире страдает около 174 миллионов человек, в следующие десятилетия мы ожидаем увеличение количества пациентов с ХОБЛ в результате высокой распространенности курения в развивающихся странах и старения населения в странах с более высоким уровнем дохода [4]. ХОБЛ является одним из частых коморбидных состояний при АГ.

ХОБЛ выявляется у каждого 4-го больного с АГ, при этом частота АГ у больных ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3% [3]. Результаты многочисленных проведенных исследований продемонстрировали двунаправленный характер взаимосвязи АГ и ХОБЛ [5]. С одной стороны, АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, отмечается увеличение распространенности АГ и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ [6, 7].

Многие пациенты с ХОБЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, имеют признаки системного воспаления, даже в периоды вне обострений [8]. В исследовании A. Agustí и соавторов (2012) было показано, что персистирующее системное воспаление (измеряемое с помощью таких биомаркеров, как количество лейкоцитов и уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фибриногена, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)) было обнаружено у 281 из 1755 пациентов с ХОБЛ (16%) и было статистически значимо связано с повышенной смертностью от всех причин и повышением частоты обострений ХОБЛ по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено признаков системного воспаления [9]. В исследовании M. Thomsen и соавторов (2012), в котором приняли участие более 8600 пациентов с ХОБЛ, отмечена положительная корреляция повышения уровня биомаркеров воспаления с увеличением в 2–4 раза риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [10].

Проведено большое количество исследований, посвященных изучению жесткости сосудов при ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ более жесткие артерии по сравнению со здоровыми лицами [11–13]. Повышенный уровень окислительного стресса, вызванного эндогенными и экзогенными механизмами, приводит к дисфункции эндотелия у пациентов с ХОБЛ и АГ [14], которая на фоне гиперактивации симпатической нервной системы и присутствия провоспалительных цитокинов ведет к повышению жесткости артериальных сосудов [15]. Курение, значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, также способствует повышению жесткости артерий у данных пациентов [16]. Существует положительная корреляция частоты обострений ХОБЛ с увеличением жесткости артериальной стенки, которая в свою очередь способствует прогрессированию системной гипертензии [17]. Таким образом, достижение целевых значений артериального давления (АД) у пациентов с АГ должно быть приоритетным у пациентов с ХОБЛ. В то же время необходим тщательный подход к подбору антигипер-

тензивной терапии с учетом возможного развития нежелательных лекарственных реакций со стороны дыхательной системы, а также особенностей проводимой терапии ХОБЛ.

В связи с этим **целью** нашей **работы** была оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид у пациентов с АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы

Нами проведено нерандомизированное, открытое, одноцентровое исследование на базе ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, в которое было включено 74 пациента (62 мужчины, 12 женщин), имеющих гипертоническую болезнь I–II стадии, степень АГ 1–2, умеренный сердечно-сосудистый риск и ХОБЛ (GOLDI–III). До начала исследования и во время его проведения для лечения ХОБЛ использовали селективный агонист β₂-адренорецепторов и м-холиноблокатор длительного действия, в сопоставимых терапевтических дозировках. Доза препаратов для терапии ХОБЛ в течение исследования не изменялась. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты подписали информированное согласие. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Хроническая обструктивная болезнь легких» (пересмотр 2018 года), АГ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 года) [16–18]. До начала исследования пациенты регулярно не принимали антигипертензивные препараты.

Критериями исключения были: симптоматические формы АГ, любые ассоциированные клинические состояния для АГ или высокий сердечно-сосудистый риск, онкологические и ревматические заболевания, хронические заболевания в стадии обострения.

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости проводилось спирометрическое обследование на аппарате «Спирограф СМП21/01 Р-Д М0100», с максимальной погрешностью ± 12,0 мл. Учитывались следующие скоростные объемы: жизненная емкость легких — ЖЕЛ (VC); объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ₁ (FEV₁); индекс Тиффно — ОФВ₁/ЖЕЛ (FEV₁/VC).

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике: измерения АД выполнялись в автоматическом режиме с интервалом 15 минут днем с 07:00 до 22:00 и 30 минут в ночное время с 22:00

до 07:00. При анализе пороги корректировались в соответствии с записями в дневнике. Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 часов, не менее 70% успешных измерений АД за 24 часа; не менее 2 валидных измерений в час в период бодрствования и одного — в период сна. По результатам проведенного мониторингирования были получены средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД, а также показатель «нагрузки давлением» — индекс времени за три временных промежутка — день, ночь и сутки. Кроме того, оценили величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (SD). Циркадный двухфазный профиль АД определяли по степени ночного снижения САД и ДАД, что на данный момент является общепринятым методом оценки суточного ритма АД.

Для изучения показателей микроциркуляторного русла использовали ультразвуковой компьютеризированный доплерограф Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс» (Санкт-Петербург), применяли транскутанный датчик общего применения 20 МГц в области ногтевого валика третьего пальца кисти.

Рассчитывали линейные скорости по кривой максимальной скорости (см/с): V_s — максимальную линейную систолическую скорость по кривой максимальной скорости, V_m — среднюю линейную скорость по кривой максимальной скорости, V_d — конечную диастолическую скорость по кривой максимальной скорости; оценивали индекс резистентности (RI), который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения в условных единицах, пульсаторный индекс (PI), свидетельствующий об упруго-эластических свойствах исследуемых артерий в условных единицах.

Жесткость сосудистой стенки оценивали с помощью аппаратного комплекса «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт» (Иваново), классическим методом изучали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям мышечного типа — C_m , м/с; СРПВ по артериям эластического типа — C_e , м/с; отношение СРПВ по артериям мышечного типа к СРПВ по артериям эластического типа — C_m/C_e .

Уровень ФНО- α определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA): проводили твердофазный иммуноферментный анализ типа «сэндвич» основной формулы в плазме крови — R&D Systems, INC., Humankat № DFB 50 (США). Референсные значения показателя: 0–8,1 пг/мл.

С целью антигипертензивной терапии всем пациентам после обследования была назначена фиксированная комбинация амлодипина и индапамида (Арифам, Les Laboratoires Servier, Франция). Исход-

ная доза препарата составляла амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, через 4 недели при отсутствии достижения целевых значений АД дозу увеличивали до 10/1,5 мг. В случае отсутствия контроля АД через 8 недель пациенту добавляли блокатор РААС, и в этом случае пациент исключался из исследования. Период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых пациент посещал врача трижды — через 4 недели, 8 недель с целью коррекции антигипертензивной терапии, через 24 недели проводилось повторное комплексное обследование пациента.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Нормальный характер распределения был установлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$. В зависимости от распределения признаков для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни при сравнении 2 независимых групп. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n,%).

Результаты

Всем 74 пациентам на старте была назначена исходная доза препарата, амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, через 4 недели 40 человек (54%) достигли целевых значений АД ($132,7 \pm 4,8$ мм рт. ст.), 34 пациентам в связи с неэффективным снижением уровня АД — САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. понадобилось увеличение дозы до 10/1,5 мг, и через 8 недель от начала исследования 18 из них также достигли целевых значений АД ($135,4 \pm 2,3$ мм рт. ст.). В течение 2-го месяца исследования у 4 человек наблюдалось обострение ХОБЛ, потребовавшее назначения ингаляционных глюкокортикостероидов, 12 пациентам к терапии был добавлен третий антигипертензивный препарат, и эти 16 человек были исключены из исследования. Таким образом, продолжили наблюдение 58 человек (78,38% из всех первично обследованных), которые и вошли в конечный статистический анализ.

Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1. Длительность течения ХОБЛ и АГ была сопоставима. Индекс массы тела соответствовал наличию избыточной массы тела у большинства пациентов ($29,46 \pm 3,2$ кг/м²) при включении в ис-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (М ± SD)

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
Возраст, годы, ДИ	56,4 ± 2,74	
Пол (мужской, %)	45 (77,6)	
Длительность АГ, годы	10,2 ± 3,2	
Длительность ХОБЛ, годы	9,8 ± 2,7	
Курение, %	58 (100)	
ИМТ кг/м ²	29,46 ± 3,2	28,32 ± 3,87
САД, мм рт. ст.	159,84 ± 9,05	124,71 ± 5,49*
ДАД, мм рт. ст.	96,57 ± 6,49	75,11 ± 7,94*
ЧСС, уд/мин	85,17 ± 8,36	83,31 ± 8,14
ОХС, ммоль/л	5,84 ± 2,6	5,80 ± 2,7
ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 2,15	3,49 ± 2,18
ЛПВП, ммоль/л	1,17 ± 0,57	1,19 ± 0,36
ТГ, ммоль/л	1,63 ± 0,59	1,62 ± 0,60
ФНО-α, пг/мл	15,46 ± 2,29	9,17 ± 2,05*

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

следование и статистически значимо не изменялся в ходе дальнейшего наблюдения ($p > 0,05$). У всех пациентов был зарегистрирован такой фактор риска, как курение.

Установлено, что у пациентов, которые приняли участие в исследовании, отмечалось статистически значимое снижение показателей САД на 35,13 мм рт. ст., ДАД на 21,46 мм рт. ст., $p < 0,05$ (табл. 1). Фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов амлодипин/индапамид продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность у больных ХОБЛ и АГ. За время наблюдения нежелательных явлений, которые могли бы повлечь за собой отмену препарата, зарегистрировано не было. Важно отметить, что пациенты не имели статистически значимых отличий в ходе наблюдения по уровню частоты сердечных сокращений ($p \geq 0,05$), также не было выявлено статистически значимых изменений показателей липидного профиля, таких как общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды ($p \geq 0,05$). Эффективность антигипертензивной терапии контролировалась офисными измерениями АД в дневное время и СМАД (табл. 2). В результате титрации дозы препарата все больные достигли хо-

рошей и удовлетворительной эффективности по данным СМАД и офисного измерения АД. На момент включения по результатам СМАД уровень АД соответствовал АГ 1-й степени у 26 больных (44,8%), 2-й степени АГ у 32 (55,2%). Средние значения индекса времени превышали 50% как для САД, так и для ДАД, что соответствует устойчивой АГ. Две трети пациентов (67,2%) имели неблагоприятный суточный профиль САД, практически половина (51,7%) ДАД в виде недостаточного снижения или повышения АД ночью.

Всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Величина прироста ОФВ1 после ингаляции бронходилататора сальбутамола составила в группах от 9,34% максимум до 7,68% минимум, проба была отрицательная. Результаты оценки ФВД представлены в таблице 3. Было выявлено статистически значимое увеличение ОФВ1 с $62,12 \pm 1,24\%$ исходно до $67,09 \pm 1,79\%$ через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Такая же динамика наблюдалась и по показателю ЖЕЛ, которая находилась практически в пределах нормальных значений в конце исследования, отношение ОФВ1/ЖЕЛ существенно не изменилось в ходе терапии ($p \geq 0,05$).

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ
АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (М ± SD)**

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
САД, мм рт. ст.	147,46 [124,51; 157,41]	127,51 [115,45; 134,36]*
ДАД, мм рт. ст.	85,12 [71,23; 89,70]	82,38 [75,15; 89,73]
ЧСС, уд/мин	75,66 ± 7,45	76,11 ± 8,82
ПД, мм рт. ст.	56,62 [49,59; 67,41]	49,44 [41,26; 58,74]*
ВУП, мм рт. ст.	28,88 ± 25,35	11,61 ± 8,86*
СУП, мм рт. ст./час	44,91 ± 27,32	15,23 ± 9,51*
ИБ САД, день	69,79 [51,24; 91,59]	21,83 [14,64; 35,44]*
ИБ ДАД, день	42,67 [36,32; 75,66]*	27,36 [13,52; 33,17]*
ИБ САД, ночь	59,81 [35,13; 63,87]	22,17 [10,77; 25,58]*
ИБ ДАД, ночь	30,33 [43,65; 95,57]	19,14 [13,91; 37,73]
СИ САД, %	6,73 ± 4,54	11,94 ± 6,11*
Dipper САД, n (%)	11 (26,2)	24 (57,1)*
Non-dipper САД, n (%)	20 (47,6)	11 (26,2)*
Night-peaker САД, n (%)	8 (19,1)	2 (4,8)
Over-dipper САД, n (%)	3 (7,1)	5 (11,9)
СИ ДАД, %	10,31 ± 8,54	11,31 ± 6,74
Dipper ДАД, n (%)	16 (38,1)	28 (66,7)*
Non-dipper ДАД, n (%)	17 (40,5)	12 (28,5)
Night-peaker ДАД, n (%)	6 (14,3)	1 (2,4)
Over-dipper ДАД, n (%)	3 (7,1)	1 (2,4)
SDc-день, мм рт. ст.	17,68 ± 5,27	12,95 ± 5,05*
SDd-день, мм рт. ст.	13,35 ± 4,65	10,57 ± 4,7*
SDc-ночь, мм рт. ст.	19,34 ± 6,11	14,44 ± 5,82*
SDd-ночь, мм рт. ст.	11,22 ± 4,41	10,65 ± 4,16

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; ИБ — индекс времени; СИ — суточный индекс; dipper — суточный индекс 10-20%; non-dipper — суточный индекс 0-10%; night-peaker — суточный индекс менее 0%; over-dipper — суточный индекс более 20%; SDc — вариабельность систолического АД; SDd — вариабельность диастолического АД; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

Особенности показателей микроциркуляторного русла и показателей, характеризующих СРПВ, у обследованных пациентов на старте и спустя 6 месяцев терапии представлены в таблице 4.

При изучении максимальной линейной систолической скорости по кривой максимальной скорости (V_s) спустя 6 месяцев выявлено, что она статистически значимо снизилась в сравнении с исходными показателями, аналогичная картина наблюдалась и при анализе конечной диастолической скорости по кривой максимальной скорости (V_d). При ана-

лизе средней линейной скорости по кривой максимальной скорости (V_m), индекса периферического сопротивления Пурсело (RI) было получено статистически значимое снижение через 6 месяцев лечения фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида ($p < 0,05$).

СРПВ по артериям эластического типа, которая была повышена в начале исследования, через 6 месяцев терапии значимо снизилась ($p < 0,05$), СРПВ по сосудам мышечного типа не изменилась (табл. 4).

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± SD)

Показатели ФВД (% от должного значения)	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев (n = 58)
ЖЕЛ (% от должного значения)	98,31 ± 7,49	105,79 ± 8,27*
ОФВ1 (% от должного значения)	62,12 ± 1,24	67,09 ± 1,79*
ОФВ1/ЖЕЛ (% от должного значения)	63,07 ± 4,21	67,42 ± 3,12

Примечание: ФВД — функция внешнего дыхания; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СФИГМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (M ± SD)

Параметр	Исходно (n = 58)	Через 6 месяцев терапии (n = 58)
Показатели микроциркуляторного русла		
Vs, см/с	10,99 ± 2,46	8,31 ± 2,14*
Vm, см/с	4,21 ± 0,08	1,01 ± 0,11*
Vd, см/с	1,01 ± 0,11	0,92 ± 0,13*
PI	3,27 ± 1,01	3,16 ± 1,03
RI	0,54 ± 0,01	0,46 ± 0,02*
Жесткость сосудистой стенки		
Cэ, м/с	12,46 ± 0,62	10,18 ± 0,89*
Cм, м/с	9,21 ± 2,97	8,45 ± 03,84
Cм/Cэ	0,75 ± 1,83	0,83 ± 1,70

Примечание: Vs — максимальная линейная систолическая скорость по кривой максимальной скорости; Vm — средняя линейная скорость по кривой максимальной скорости; Vd — конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости; индекс резистентности (RI); пульсаторный индекс (PI); Cм — скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа; Cэ — скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа; * — статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

При изучении уровня маркера воспаления ФНО-α установлено, что исходно в среднем он составил $15,46 \pm 2,29$ нг/мл, а после 6 месяцев терапии статистически значимо снизился до $9,17 \pm 2,05$ нг/мл ($p < 0,05$).

Обсуждение

Тактика антигипертензивной терапии у многих пациентов с АГ при наличии ХОБЛ не отличается от ведения АГ в общей популяции, однако имеется ряд особенностей: практически нет рандомизиро-

ванных клинических исследований у этих больных, мало данных по исходам и эффективности терапии, объединяющих две патологии. Фармакокинетические и фармакодинамические факторы антигипертензивного препарата должны учитываться параллельно с учетом степени легочного повреждения и нарушенных легочных функций, а также приниматься во внимание препараты, используемые для лечения ХОБЛ [19–20].

Отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, снижение сердечно-сосудистого

риска и смертности в популяции пациентов АГ делают блокаторы кальциевых каналов препаратами первого ряда для лечения АГ у больных ХОБЛ [19]. Этот выбор обоснован, так как учитывает и плеiotропные эффекты данной группы — уменьшение легочной гипертензии, релаксацию гладких мышц в бронхолах, влияние на сосудистое повреждение, уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и атеросклеротического повреждения [21–25].

Тиазидные диуретики не имеют прямого отрицательного влияния на проходимость дыхательных путей и легочные функции [26]. Они могут препятствовать задержке жидкости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которая часто осложняет течение ХОБЛ. Ретроспективное исследование эффективности тиазидных диуретиков, применявшихся одновременно с другими антигипертензивными препаратами у 7140 ветеранов с ХОБЛ и АГ, не показало увеличения частоты обострений ХОБЛ при применении тиазидных препаратов по сравнению с комбинированной антигипертензивной терапией, не включающей тиазидный диуретик [27]. У пациентов, у которых в анамнезе не было хронической сердечной недостаточности, антигипертензивная терапия в сочетании с тиазидным диуретиком была связана со сниженным риском госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [22, 28]. Нарушения электролитного баланса могут стать проблемой при одновременном применении ингаляционных агонистов β_2 -адренергических рецепторов, которые перемещают калий внутрьклеточно, и глюкокортикоидов, которые могут увеличить экскрецию калия с мочой [28, 29]. Гипокалиемия во время терапии тиазидами является дозозависимой и будет усиливаться при повышении дозы [24].

Индапамид имеет хороший профиль эффективности и безопасности. В 28-недельном исследовании пациентов с АГ и ХОБЛ, получающих базисную терапию бронходилататорами, отмечены снижение АД и улучшение респираторных показателей. Индапамид при добавлении к неэффективной комбинированной схеме антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ продемонстрировал следующие эффекты: достижение целевых показателей АД, нормализация суточного профиля АД, снижение повышенной вариабельности и скорости утреннего подъема АД при отсутствии негативного влияния на клинические проявления ХОБЛ, вентиляционную функцию легких и уровень калия в сыворотке [30].

Перечисленные выше факторы способствовали признанию блокаторов кальциевых каналов и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков препаратами первой линии выбора при назначении антигипертензивной терапии пациентам с ХОБЛ [17]. Учитывая

российские клинические рекомендации по лечению АГ от 2020 года, лечение необходимо начинать с двухкомпонентной терапии, отдавая предпочтение фиксированным комбинациям, поэтому нами был выбран препарат Арифам [18].

Наше исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных ХОБЛ. Средняя суточная доза амлодипина составила $7,03 \pm 0,54$ мг, доза индапамида у всех пациентов была одинакова. Среднесуточное САД составило 14,4 мм рт. ст., среднесуточное ДАД — 9,16 мм рт. ст. Было зафиксировано выраженное снижение абсолютных значений АД, величины пульсового АД и улучшение циркадного профиля АД при приеме фиксированной комбинации амлодипин/индапамид. В российском наблюдательном исследовании ЭКСТРА-2 включались также больные с 1-й и 2-й степенью повышения АД, авторы прослеживали зависимость степени снижения уровня АД от его исходного значения [31]. Мы не изучали отдельно эффекты дозы 5 и 10 мг амлодипина в составе фиксированной комбинации, полагаясь на опыт предыдущих исследований М. Г. Бубнова и других (2016), в которых пациенты с ХОБЛ и АГ также получали амлодипин в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, и где увеличение дозы препарата не приводило к разнице органопротективных эффектов, а большее значение имело достижение целевых значений АД [11, 31, 32].

При изучении показателей ФВД на терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид мы получили незначительное повышение ОФВ₁, наши данные согласуются с результатами исследования Н. А. Кароли (2012), которая при применении амлодипина малеата в дозах 5/10 мг также получила некоторое увеличение ОФВ₁ и отсутствие отрицательного влияния на показатели ФВД, результаты не зависели от дозы амлодипина [11].

Важным фактором прогрессирования сосудистого поражения у пациентов с ХОБЛ и АГ является изменение микроциркуляторной гемодинамики. Ранее было установлено, что у пациентов с ХОБЛ по данным лазерной доплеровской флоуметрии характер и степень выраженности изменений микроциркуляции зависит от тяжести и стадии ХОБЛ [33]. Полученные нами показатели, характеризующие микроциркуляторное русло по данным ультразвуковой доплерографии, позволили выявить положительную динамику в виде снижения линейных и объемных скоростей кровотока.

Жесткость сосудистой стенки является одним из показателей поражения органов-мишеней при АГ [34]. С артериальной ригидностью тесно связано

изучение прогностического значения центрального АД, для которого в ряде исследований установлено более высокое предсказывающее значение в отношении сердечно-сосудистых исходов [18]. В нашем исследовании СРПВ по сосудам эластического типа снижалась на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид.

Применение амлодипина может способствовать снижению прогрессирования атеросклероза и, тем самым, уменьшению риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития сердечно-сосудистых осложнений [35]. В нашем исследовании было показано, что назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид в течение 6 месяцев приводит к значимому снижению уровня ФНО- α , что может отражать снижение выраженности системного воспаления. Ограничением данного исследования является отсутствие группы контроля, сравнительно небольшой срок наблюдения, и небольшое количество пациентов.

Заключение

Назначение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид пациентам с ХОБЛ и АГ приводит к достижению целевых уровней АД, отмечается положительная динамика в параметрах ФВД, уменьшается жесткость сосудистой стенки, происходит снижение уровня ФНО- α , улучшение микроциркуляторного кровотока. В проведенном исследовании терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид продемонстрировала хороший уровень переносимости.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
3. Чазова И. Е., Невзорова В. А., Амбатьелло Л. Г., Бродская Т. А., Ощепкова Е. В., Белевский А. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с арте-

риальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, Brodskaya TA, Oshchepkova EV, Belevskii AS et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Syst Hypertens*. 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294. In Russian].

4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X

5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP

6. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6826. doi:10.1097/MD.00000000000006826

7. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Sousa Corrêa K et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525–1529. doi:10.2147/COPD.S85588

8. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011

9. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483–e37483. doi:10.1371/journal.pone.0037483

10. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982–988. doi:10.1164/rccm.201206-1113OC

11. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2012;90(9):38–42. [Karoli NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med*. 2012;90(9):38–42. In Russian].

12. Kapustnik V, Istomina O. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant hypertension. *Georgian Med News*. 2016;(256–257):29–33.

13. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: a survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6826. doi:10.1097/MD.00000000000006826

14. Corbi G, Bianco A, Turchiarelli V, Cellurale M, Fatica F, Daniele A et al. Potential mechanisms linking atherosclerosis and increased cardiovascular risk in COPD: focus on sirtuins. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12696–12713. doi:10.3390/ijms140612696

15. Oganessian A, Hoffner-Heinike A, Barker AJ, Frank BS, Ivy DD, Hunter KS et al. Abnormal pulmonary flow is associated with impaired right ventricular coupling in patients with COPD. *Int J Cardiovasc Imag*. 2021;37(10):3039–3048. doi:10.1007/s10554-021-02285-1

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество. Клинические реко-

мендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. МКБ 10: J44. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP603. М., 2018. 76 с. [Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. ICD 10: J44. Year of approval (frequency of revision): 2018 (revision every 3 years). ID: KR 603. М., 2018. 76 p. In Russian].

17. Мальявин А. Г., Мартынов А. И., Адашева Т. В., Бабак С. Л., Горбунова М. В., Задонченко В. С. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. 2019;5(31). Приложение: 1–57. [Malyavin AG, Martynov AI, Adasheva TV, Babak SL, Gorbunova MV, Zadionchenko VS et al. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Clinical recommendations RNMOT. Therapy. 2019;5(31). Addendum: 1–57. In Russian].

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

19. Адашева Т. В., Саморукова Е. И., Долбин С. С., Ли В. В., Задонченко В. С., Высоцкая Н. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? РМЖ. 2020;3:32–38 [Adasheva TV, Samorukova EI, Dolbin SS, Li VV, Zadionchenko VS, Vysockaya NV. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: are there any specific patterns of patient management? Russian Medical Journal. 2020;3:32–38. In Russian].

20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2199–2269. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.005.

21. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. Chest. 2002;121:230–241. doi:10.1378/chest.121.1.230

22. Mehmood M. Hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(17):1674. doi:10.1056/NEJMc2003536. PMID: 32320590

23. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(4):353–363. doi:10.1056/NEJMr1805377

24. Andersson C, Hansen PW, Steffensen IE, Andreassen C, Weeke PE, Køber L et al. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right-sided heart failure — a Danish nationwide registry-based study. Eur J Intern Med. 2019;63:56–61. doi:10.1016/j.ejim.2019.02.014

25. Herrin MA, Feemster LC, Crothers K, Uman JE, Bryson CL, Au DH. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. Chest. 2013;143(5):1312–1320. doi:10.1378/chest.12-1770

26. Ли В. В., Тимофеева Н. Ю., Задонченко В. С., Адашева Т. В., Высоцкая Н. В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):379–386. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-

386 [Lee VV, Timofeeva NYu, Zadionchenko VS, Adasheva TV, Vysotskaya NV. Recent aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):379–386. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386. In Russian].

27. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2015;35:1–7. doi:10.1016/j.pupt.2015.09.004

28. Flamenbaum W. Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. Am J Cardiol. 1986;57(2):38A–43A. doi:10.1016/0002-9149(86)91005-2

29. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? J Hypertens. 2019;37(8):1574–1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088

30. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1341–1352. doi:10.1038/ki.2010.536

31. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2020;382(4):353–363. doi:10.1056/NEJMr1805377

32. Бубнова М. Г., Сулим Ю. Н., Аронов Д. М., Новикова Н. К., Выгодина В. А., Мещерякова Н. Н. Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II — валсартана и антагониста кальция — амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких). CardioСоматика. 2016;7(2):29–41. doi:10.26442/CS45227. [Bubnova MG, Sulim YN, Aronov DM, Novikova NK, Vygodina VA, Meshcheryakova NN. Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II — valsartanum and the calcium antagonist — amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease). CardioSomatics. 2016;7(2):29–41. doi:10.26442/CS45227. In Russian].

33. Даниленко С. А., Ландышев Ю. С. Микрогемодинамические нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):38–41. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41. [Danilenko SA, Landyshev Yu S. Microhemodynamic disorders in the bronchial mucosa in chronic obstructive pulmonary disease. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2010;9(1):38–41. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41. In Russian].

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

35. Остроумова О. Д., Викентьев В. В., Абросимов А. Г., Смолячук Е. А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные гипертензии. 2017;14(1):61–68. doi:10.26442/SG29184. [Ostroumova OD, Vikentev VV, Abrosimov AG, Smoliarchuk EA. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. Systemic Hypertension. 2017;14(1):61–68. doi:10.26442/SG29184. In Russian].

Информация об авторах

Хаишева Лариса Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru;

Глова Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2660-901X, e-mail: glova_svetlana@mail.ru;

Шлык Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

Author information

Larisa A. Khaisheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru;

Svetlana E. Glova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-2660-901X, e-mail: glova_svetlana@mail.ru;

Sergey V. Shlyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.132-007.64:617-089

Расслаивающая аневризма аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана

**Ю. В. Вахненко, И. Е. Доровских,
Д. С. Поляков, К. А. Любенков**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Благовещенск, Россия

Контактная информация:
Вахненко Юлия Викторовна,
ФГБОУ ВО Амурская ГМА,
д. 95, ул. Горького, г. Благовещенск,
Россия, 675000.
Тел.: 8 (4162) 31–90–32.
E-mail: gen-45@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
27.05.22 и принята к печати 14.06.22.*

Резюме

В статье обсуждаются проблемы двустворчатого аортального клапана и ассоциированной с ним вальвулоаортопатии: принципы отдельных классификаций, механизмы и факторы риска формирования дилатации аорты, мнения специалистов о показаниях к хирургическому лечению заболевания и его объемах. Рассмотрена история болезни пациентки с L-R-вариантом I типа этого порока, диагноз которого выставлен ей в возрасте 24 лет, а операция протезирования аортального клапана по поводу его выраженной недостаточности проведена в 34 года. Перед операцией размер аорты на уровне восходящего отдела составлял 4,8 см, а по прошествии 7 лет при контрольной эхокардиографии выявлена выраженная дилатация восходящей аорты с признаками расслоения. Это подтверждает мнение исследователей о разных механизмах формирования данного порока и связанной с ним аортопатии и доказывает, что последняя обусловлена не только гемодинамическими факторами, так как существенно прогрессирует и после изолированного протезирования аортального клапана, требуя повторного хирургического вмешательства. Важным предиктором роста диаметра аорты является исходно выраженная аортальная недостаточность, а факторами риска — артериальная гипертензия и интенсивное курение в анамнезе.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, морфологические типы и варианты, вальвулоаортопатия, расслаивающая аневризма аорты, предикторы и факторы риска прогрессирования вальвулоаортопатии, эхокардиография, компьютерная томография с контрастированием аорты, показания к хирургическому лечению

Для цитирования: Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Поляков Д. С., Любенков К. А. Расслаивающая аневризма аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана. Артериальная гипертензия. 2022;28(3):300–310. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-300-310

Dissecting aortic aneurysm after prosthetics of the bicuspid aortic valve

J. V. Vahnenko, I. E. Dorovskih,
D. S. Polyakov, K. A. Lyubenkov
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

Corresponding author:
Julia V. Vahnenko,
Amur State Medical Academy,
95 Gorky street, Blagoveshchensk,
675000 Russia.
Phone: 8 (4162) 31–90–32.
E-mail: gen-45@rambler.ru

Received 27 May 2022;
accepted 14 June 2022.

Abstract

The article discusses the problems of bicuspid aortic valve and associated valvulo-aortopathy, including the principles of separate classifications, mechanisms and risk factors of aortic dilatation formation, indications for surgical treatment and type of surgery. A clinical case of the patient with L-R variant of the 1st type of this defect is presented. The valvular pathology she was diagnosed at the age of 24 and aortic valve replacement operation was performed at the age of 34 due to its severe insufficiency. Before the operation, the diameter of the ascending aorta was 4,8 cm, and after 7 years, control echocardiography showed pronounced dilatation of the ascending aorta with signs of dissection. This confirms the opinion about different mechanisms of the formation of this defect and related aortopathy and proves that the latter is caused not only by hemodynamic factors, as it progresses significantly after isolated aortic valve replacement, requiring repeated surgical intervention. An important predictor of aortic diameter growth is pronounced aortic insufficiency at baseline, and the risk factors are hypertension and smoking in past.

Key words: bicuspid aortic valve, morphological types and variants, valvulo-aortopathy, dissecting aortic aneurysm, predictors and risk factors of valvulo-aortopathy progression, echocardiography, computed tomography with aortic contrast, indications for surgical treatment

For citation: Vahnenko JV, Dorovskih IE, Polyakov DS, Lyubenkov KA. Dissecting aortic aneurysm after prosthetics of the bicuspid aortic valve. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):300–310. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-300-310

Введение

Проблема двустворчатого аортального клапана (ДАК) — достаточно распространенного врожденного порока сердца — связана, в первую очередь, с сопровождающей его вальвулоаортопатией, которая проявляется стенозом или недостаточностью аортального клапана (АК), дилатацией аорты, ее диссекцией или разрывом [1]. Несмотря на большое количество серьезных работ, выполненных на протяжении не одного десятилетия и посвященных классификациям, патогенезу, диагностике и клиническим подходам к лечению ДАК-вальвулоаортопатии, все эти вопросы дискутируются до сих пор.

В настоящее время наиболее употребляема классификации ДАК Sievers и Schmidtke, которые выделили типы порока: тип 0 («чистый ДАК»), характеризующийся отсутствием гребня и двумя подтипами с передне-задним и латеральным положением створок; тип I (один гребень), имеющий три варианта: L-R (слияние левой и правой коронарной створок) — 88 %, R-N (слияние правой и некоронарной створок) — 15 % и N-L (слияние некоронарной и левой коронарной створок) — 3 % [2, 3]. Существует гипотеза, согласно которой механизмы формирования перечисленных вариантов различны, и в настоящее время окончательно не доказано, яв-

ляются они разновидностями одного порока или отдельными врожденными пороками сердца.

Одним из механизмов дилатации аорты при ДАК называют нарушения гемодинамики, связанные с дисфункцией АК. Показано, что у 41 % больных с этим пороком, среди которых преобладают мужчины, имеет место аортальная регургитация (АР), а у 22 % (преимущественно женщин) — аортальный стеноз (АС). Для первых характерен R-L-вариант ДАК (81,5 %), который связывают с увеличением диаметра синуса Вальсальвы в то время, как АС средней тяжести ассоциируют с увеличением восходящей аорты. Другие исследователи считают, что дисфункция клапана преимущественно проявляется АС, а не АР (38,7 % против 33,1 %) [4, 5]. На протяжении 10 лет наблюдения АС является причиной хирургического вмешательства у 12,2 %, аортальная недостаточность — у 6,6 %, аневризма аорты — у 25,4 % пациентов с этим врожденным пороком сердца [6].

Скорость роста аорты при ДАК составляет от 0,2 до 1,9 мм/год и положительно коррелирует с диаметром сосуда в исходном состоянии [7]. Этот процесс не зависит от типа порока, но у молодых пациентов и при наличии семейного анамнеза происходит быстрее [8]. Основными предикторами выраженного прогрессирования аневризмы называют АР любой степени, сочетание ДАК с синдромом Марфана, хроническую обструктивную болезнь легких, а одним из факторов риска — курение. Интересно, что скорость расширения аорты в год у курильщиков в два раза выше, чем у бросивших курить или никогда не куривших. Предшествующие формированию аневризмы хирургические вмешательства на аорте и последующее использование антикоагулянтов, согласно ограниченным данным, напротив, замедляют ее рост [9, 10].

Наиболее часто расслаиванию аневризмы аорты (РАА), независимо от ее этиологии, предшествуют артериальная гипертензия (АГ) — 54,6–76,6 %, атеросклероз — 27 %, кардиохирургические операции в анамнезе — 16 %, синдром Марфана — 5 %, употребление кокаина и амфетаминов — 1,8 % больных. При этом у более молодых пациентов преобладают синдром Марфана и ДАК (59 %), в то время как АГ в этой группе составляет 34 % всех предрасполагающих к РАА факторов. Несмотря на то, что выраженная дилатация восходящей аорты является общепризнанным предиктором РАА, данные International Registry of Acute Aortic Dissection, опубликованного в 2018 году и основанного на 20-летнем наблюдении более 7300 больных с РАА, свидетельствуют о том, что 60 % из них имели максимальный диаметр аорты менее 5,5 см, а 40 % — меньше 5,0 см. В когорте

больных с большим диаметром аорты преобладали пациенты с синдромом Марфана, ДАК и лица, перенесшие протезирование АК в условиях искусственного кровообращения или интрааортальную баллонную контрпульсацию [11, 12].

Аневризма восходящей аорты формируется и у лиц с трехстворчатым АК, однако при ДАК она выявляется в 73 % случаев против 36 % при трехстворчатом АК [13]. Среди представителей группы с ДАК меньше больных с АГ (68 % против 87 %), но максимальный диаметр восходящей аорты у лиц с АГ и ДАК больше, чем у лиц с повышенным артериальным давлением (АД) при трехстворчатом АК (66 ± 15 мм против 56 ± 11 мм) [14].

Самая простая классификация делит дилатации восходящей аорты на два класса: расширение корня и расширение трубчатой части. Более детальную систематизацию размеров аорты предложили A. Della Corte и соавторы (2013), которые выделили: 1) фенотип без расширения (29,3 %), 2) фенотип восходящей аорты — расширенная восходящая аорта с нормальным или менее расширенным корнем (57,1 %) и 3) фенотип корня — расширенный корень с нормальной или менее расширенной восходящей аортой (13,5 %). Они же считают, что 69 % больных имеют RL-вариант ДАК клапана, а 31 % — RN-вариант. Последний коррелирует со стенозом АК, женским полом и меньшими размерами корня аорты и никогда не сочетается с фенотипом корня в отличие от варианта RL, который ассоциирован с фенотипом корня, мужским полом и более молодым возрастом больных [15].

На сегодняшний день нет однозначного представления о том, почему расслоение аорты происходит только в редких случаях ДАК, и почему острые аортальные события возможны при незначительном расширении аорты и часто отсутствуют, когда ее диаметр превышает опасные пределы. Помимо этого, расширение аорты диагностируется и в отсутствии дисфункции АК. Поэтому гемодинамическая теория ДАК-ассоциированной аортопатии не является единственной [16].

Существенный вклад в формирование дилатации аорты вносят нарушение состава белков экстрацеллюлярного матрикса, который обеспечивает эластичность и прочность аортальной стенки, в том числе — за счет регуляции активности матричных металлопротеиназ [17, 18]; эндотелиальная дисфункция сложного генеза, наиболее выраженная при АС или АР; особенности эпителиально-мезенхимального перехода с трансформацией эндотелия аорты, приобретающего свойства мезенхимы, с искажением мезенхимальных границ в стенках аорты и формированием обширной популяции менее диф-

ференцированных гладкомышечных клеток с худшей сократительной активностью в субинтимальной части аорты [19, 20].

В развитии аортопатии немаловажную роль играет то обстоятельство, что внутренние медиальные клетки передней области восходящей аорты являются производными нервного гребня (CNC), а клетки наружного медиального слоя — вторичного сердечного поля (SHF), и располагаются они отдельно друг от друга. В задней части восходящей аорты клетки-производные CNC перекрываются клетками-производными SHF. Именно эта область подвержена диссекции у многих животных моделей. Например, при инфузии ангиотензина II наблюдается утолщение меди и кровоизлияния в ее наружных слоях у мышей. Полагают, что эта закономерность характерна и для аорты человека [21]. Данное положение подтверждают A. W. Harmon и соавторы (2013), называющие область на границе между гладкомышечными клетками, образованными из разных источников, особенно восприимчивой к острому расслоению аорты [22].

22 % больных с ДАК-ассоциированной вальвулоаортопатией в течение 30 дней после первичного обследования подвергаются хирургическому вмешательству разного объема. У 27 % оно является отсроченным. Выживаемость у прооперированных пациентов с ДАК (1-я группа) выше, чем в группе неоперированных лиц (2-я группа), и близка к показателям в сопоставимой по полу и возрасту популяции без ДАК (3-я группа) (1-, 3-, 5- и 7-летняя выживаемость в 1-й группе — 99 %, 98 %, 96 % и 95 %, во 2-й группе — 96 %, 93 %, 89 % и 88 %, в 3-й группе — 99 %, 97 %, 95 % и 93 %) [23]. У лиц, перенесших восходящую аортопластику или изолированное замещение восходящей аорты трансплантатом, высока одно-, пяти- и 10-летняя свобода от повторных операций (97,6 %, 94,9 % и 85,5 % соответственно) [24].

По данным Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского, в протезировании АК на протяжении 5-летнего наблюдения нуждаются 53,6 % пациентов с «чистым» или доминирующим АС и 41 % — с аортальной недостаточностью. Только у 5,3 % не выявляют дисфункцию ДАК. Среди дополнительных факторов отрицательной динамики двустворчатого аортального порока у 62,3 % названа инволюция створок (склероз и кальцификация), у 15,9 % — присоединение ревматической инфекции и у 21,7 % — перенесенный инфекционный эндокардит. Расширение восходящей аорты, превышающее 4,5–5 см, выявляется у 39,6 % [25]. Общая частота расслоения или разрыва аорты, в отличие от скорости ее дилатации, при ДАК в те-

чение 5-летнего наблюдения относительно невелика: 0,4 %, 1,1 % и 2,9 % при исходном диаметре аорты 45, 50 и 55 мм соответственно [26, 27].

Количество операций на аорте при ДАК продолжает возрастать, но вопрос о сроках и методах их проведения остается дискуссионным. Главными критериями отбора больных являются диаметр аорты и скорость его прироста. Однако пороговое значение первого показателя неоднократно менялось от консервативного уровня (5,5 см) в 1998 году к агрессивному (4,0–4,5 см) в 2010, и вновь к консервативному (5,5 см) в 2014 году. Скорость же роста аорты, являющаяся показанием к операции, долгое время оставалась без динамики (> 0,5 см/год вне зависимости от этиологии дилатации). Только недавно этот показатель был изменен до > 2 мм/год [28].

Анализ отдаленных результатов изолированно-го протезирования АК при ДАК свидетельствует о том, что у 5,3–9 % больных дилатация аорты прогрессирует до 10 % и более от исходного диаметра, у 11,8 % формируется аневризма (у 7,9 % — с расслоением), у 1–1,3 % происходит разрыв аорты. При этом прогрессирующее расширение наиболее характерно для больных, диаметр аорты которых изначально превышает 4,5 см, особенно при наличии недостаточности ДАК. В течение 9 лет после первичной операции 11,8 % больных, средний возраст которых составляет $31,1 \pm 15,2$ года, переносят повторные вмешательства. Таким образом, данный метод нельзя назвать оптимальным в отношении профилактики аортопатии и ее осложнений [29], тем более что повторные операции характеризуются более высокой летальностью (5,4–17,9 %) по сравнению с первичными [30].

Поэтому метод хирургического вмешательства при ДАК-ассоциированной дилатации аорты должен выбираться индивидуально и, согласно мнению Sh. S. Fazel и соавторов (2008), определяться в зависимости от морфологической модели (кластера) дилатации аорты: кластер I характеризуется вовлечением корня аорты, кластер II — трубчатой части восходящей аорты, кластер III — поражением трубчатой части восходящей аорты и поперечной дуги аорты, кластер IV — диффузной дилатацией аорты с вовлечением корня, восходящей аорты и ее проксимальной дуги. Кластер I характерен для самых молодых пациентов и наибольшего числа женщин. 73 % пациентов с кластером I и IV имеют «бычью» дугу аорты. У больных, требующих операции, с кластерами III и IV, необходима замена поперечной дуги, а не только восходящей аорты, вместе с сопутствующей заменой корня в кластере IV. У пациентов с кластером I необходима полная замена корня аорты, в то время как для пациентов с кластером II

актуален супракомиссуральный трансплантат восходящей аорты [31].

Авторитетными профессиональными медицинскими сообществами конкретизированы положения относительно оперативного вмешательства у больных с ДАК. Оно рекомендуется пациентам с симптомами или без них и с диаметром аортальных синусов или восходящей аорты $\geq 5,5$ см. Операция по замене аортальных синусов и/или восходящей аорты в комплексном клапанном центре показана при наличии семейного анамнеза, отягощенного по расслоению аорты, при скорости ее роста $> 0,5$ см в год и при наличии коарктации, если размер аорты составляет 5,0–5,5 см. Замена восходящей аорты у лиц, перенесших имплантацию АК по поводу тяжелого АС или АР, целесообразна, если диаметр аорты составляет $> 4,5$ см. Для пациентов с ДАК и хорошо функционирующим АК, соответствующих критериям для оперативного вмешательства на аортальных синусах и/или восходящей аорте, может быть рассмотрена хирургическая замена аорты с восстановлением или реимплантацией АК в комплексном клапанном центре. У бессимптомных пациентов с ДАК и диаметром аортальных синусов и/или восходящей аорты от 5,0 до 5,5 см, находящихся в группе низкого хирургического риска и не имеющих дополнительных предикторов расслоения аорты, может быть рассмотрена операция по замене аортальных синусов и/или восходящей аорты в многопрофильном клапанном центре после четкого сопоставления риска и пользы операции. Под пользой понимается потенциальное снижение вероятности расслоения аорты. Кроме этого, без сомнения, должна учитываться тяжесть АС или АР [32].

Однако основные общепринятые в настоящее время маркеры риска расслоения аорты не вполне удовлетворяют требованиям специалистов. В будущем важную информацию о состоянии стенки аорты рассчитывают получать при анализе совокупности тканевых маркеров, которыми могут являться структурные мышечные белки (актин, миозин, фибриллин); регуляторные и структурные белки экстрацеллюлярного матрикса аорты (коллаген, эластин, металлопротеиназы и их ингибиторы), лиганды, матриксные металлопротеиназы [33]; рецепторы пути TGF- β , соотношение TGF- β (трансформирующего фактора роста) и его рецептора — эндоглина (ENG), которое коррелирует со скоростью дилатации восходящей аорты после операций протезирования АК у больных с двустворчатым АС [34]; микроРНК (miR-26a, miR-30b и miR-195, miR-486, miR-139, miR-192 и другие), участвующие в процессах воспаления, фиброза и кальцификации [35]. Не исключено, что с помощью этих показателей возрастет

эффективность прогнозирования роста аневризмы и острых аортальных событий, что будет способствовать оптимальному выбору сроков и методов лечения больных с ДАК-аортопатией. Кроме того, именно терапия, направленная на описанные звенья ее патогенеза, может явиться эффективной в плане профилактики прогрессирования патологии аорты.

Далее авторы представляют клиническое наблюдение, иллюстрирующее приведенные выше положения. Описан случай расслоения большой аневризмы аорты у 40-летней больной с сопутствующей АГ, ранее перенесшей протезирование по поводу ДАК-ассоциированной аортальной недостаточности.

Наблюдение

Больная Б., 40 лет, поступила в Клинику кардиохирургии Амурской государственной медицинской академии с жалобами на учащенное аритмичное сердцебиение, одышку при ходьбе на расстояние до 250 м в умеренном темпе, повышение АД до 160 и 90 мм рт. ст.

С детства у нее регистрировался шум над областью сердца, но особого значения родители больной этому не придавали. Диагноз врожденного порока — ДАК — выставлен в 24 года. С 29 лет самочувствие пациентки ухудшилось: начались подъемы АД (максимальное значение — 180 и 90 мм рт. ст.), появилась умеренная одышка при привычной нагрузке, перебои в работе сердца. Антигипертензивные препараты принимала эпизодически. В возрасте 34 лет в Национальном медицинском исследовательском центре имени академика Е. Н. Мешалкина выполнено протезирование ДАК по поводу его выраженной недостаточности механическим протезом МедИнж № 23. При эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной до операции, описано фиброзное изменение створок ДАК, расширение восходящего отдела аорты до 4,8 см, градиент давления между левым желудочком и аортой 17,5 мм рт. ст., АР III степени, vena contracta 1,2 см (50 % размера выходного отдела левого желудочка), площадь струи 9,9 см², пролапс митрального клапана I степени. В процессе хирургического вмешательства обнаружено сращение правой и левой коронарных створок (R-L-вариант первого типа ДАК), их деформация и пролабирование в полость левого желудочка. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписана с улучшением самочувствия. Со слов больной и согласно выписке, нормализовалось АД, купированы аритмия и одышка.

Позднее никакие препараты, кроме варфарина, регулярно не принимала, хотя имела место транзиторная АГ с повышением систолического АД до 160 мм рт. ст. и выше. Последнее выраженное

ухудшение самочувствия с 39 лет. Появились боли в области сердца, перебои в его работе, одышка при привычной физической нагрузке. При ЭхоКГ выявлена аневризма грудного отдела аорты с признаками расслоения. После консультации кардиохирурга экстренно госпитализирована в Кардиохирургическую клинику АГМА.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась вторым ребенком в семье. На момент наступления беременности ее матери было 22 года, и она не имела хронических заболеваний и вредных привычек, беременность протекала нормально. До подросткового возраста у больной имели место частые ангины, носовые кровотечения на фоне физических нагрузок, по причине которых она была освобождена от занятий физкультурой в школе и институте. В семье по поводу сердечно-сосудистой патологии наблюдалась только бабушка (гипертоническая болезнь). Родителям ЭхоКГ исследование никогда не проводилось. Пациентка интенсивно курит в течение 10 лет.

Особенности объективного статуса при поступлении: состояние тяжелое, что обусловлено характером основного заболевания, телосложение нормостеническое, питание нормальное. SpO_2 97%. Индекс массы тела 21,05 кг/м². Гидробаланс: +1160/–1200 мл. Перкуторно над всеми отделами легких — ясный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания в покое 16 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Левая граница в V межреберье по левой среднеключичной линии. При аускультации — мелодия работающего протеза. Тоны аритмичны за счет фибрилляции предсердий. Акцент II тона над аортой. Патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в минуту. АД 150 и 70 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

На основании обследования выставлен рабочий диагноз: врожденный порок сердца. ДАК. Операция протезирования АК механическим протезом МедИнж № 23 (2014 г.) по поводу бикуспидальной аортальной недостаточности III степени. Парапротезная фистула 1,1 мм. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Аневризма восходящего отдела аорты. Расслоение восходящей аорты II типа по Дебейки, подострое течение. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность IIА, функциональный класс II. Дислипидемия.

Назначен постельный режим, непрерывный мониторинг АД и ЧСС, прием бисопролола 2,5 мг в сутки, лористы 50 мг в сутки, амлодипина 5 мг в сутки, аторвастатина 10 мг в сутки, варфарина 5 мг в сутки, эспиро 25 мг в сутки.

Особенности дополнительных методов обследования: гиперхолестеринемия (5,7 ммоль/л), фибрилляция предсердий со средней частотой сокращения желудочков 75 в минуту, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки нарушения процессов реполяризации левого желудочка.

При ЭхоКГ — пролапс митрального клапана с регургитацией I степени (площадь 3,3 см²). В аортальной позиции лоцируется механический протез. Максимальный размер восходящей аорты 71 × 73 мм. Аневризма начинается непосредственно над протезом. Имеет место расслоение стенки аорты. Толщина ее тромбированной части 23 мм. Пиковый градиент на АК 21 мм рт. ст., средний — 9 мм рт. ст. Лоцируется парапротезная регургитация I–II степени с площадью 4,3 см². Дуга аорты 35 мм. Левый желудочек: конечно-диастолический объем 97 мл, конечно-систолический объем 41 мл, конечно-диастолический размер 46 мм, конечно-систолический размер 32 мм, ударный объем 56 мл, фракция выброса 57%. Расчетное давление в правом желудочке 35 мм рт. ст. Левое предсердие 41 × 39 мм. Правое предсердие 41 × 50 мм. Межжелудочковая перегородка в диастолу 15 мм, характер движения — гипокинез. Задняя стенка левого желудочка — 14 мм, характер движения правильный. Перикард уплотнен (рис. 1–3).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлено веретенообразное расширение восходящего отдела аорты сразу после механического протеза. Диаметр восходящего отдела аорты в дистальной части 38 мм, в средней трети — 41 мм, на уровне синотубулярного соединения — 66 × 78 мм, на уровне синусов — 73 × 83 мм. Проксимальная часть нисходящего отдела — 27 мм, дистальная часть нисходящего отдела 23 × 24 мм. Микрокальцинаты в главных коронарных артериях и аорте отсутствуют. Сделано заключение о наличии надклапанной веретенообразной аневризмы восходящего отдела аорты с расслоением (рис. 4–7).

При МСКТ-ангиографии сердца и дуги аорты с контрастированием в режиме ретроспективной ЭКГ-синхронизации визуализирован значительно расширенный после протеза восходящий отдел аорты. На уровне синусов ложный просвет имеет размеры 82 × 73 мм, истинный — 70 × 45 мм. На уровне синотубулярного соединения ложный просвет — 64 × 75 мм, истинный — 65 × 43 мм. Средняя часть восходящего отдела: ложный просвет 64 × 44 мм, истинный — 40 × 38 мм. Ложный просвет заполнен тромботическими массами плотностью около 30–40 ед. Х. Наружный диаметр нисходящего отдела аорты 29 мм, внутренний — 27 мм. В дис-

Рисунок 1. Эхокардиография с продольным сканированием восходящего отдела аорты, расширенного до 71,02 мм

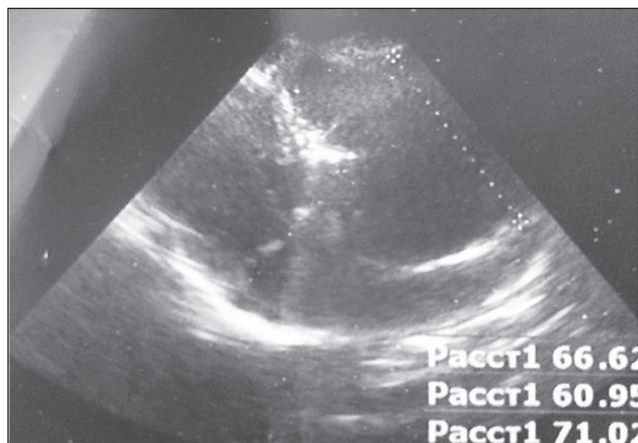


Рисунок 2. Эхокардиография с поперечным сканированием по короткой оси с получением изображения аорты и затромбированной части

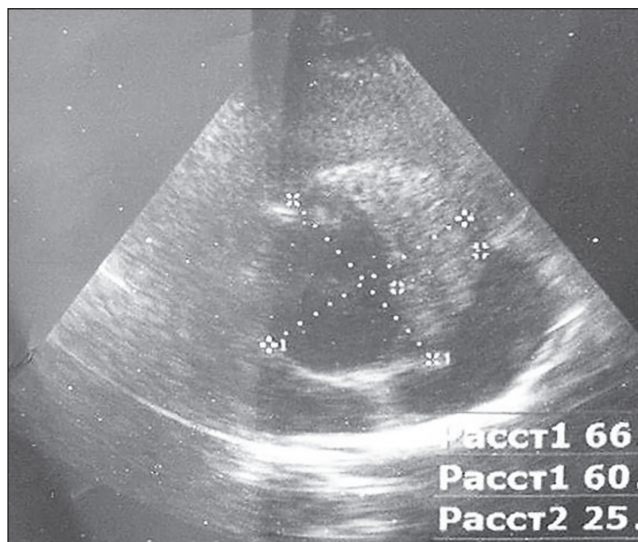


Рисунок 3. Эхокардиография с поперечным сканированием по короткой оси с получением изображения аорты и затромбированной части (обозначена стрелками)

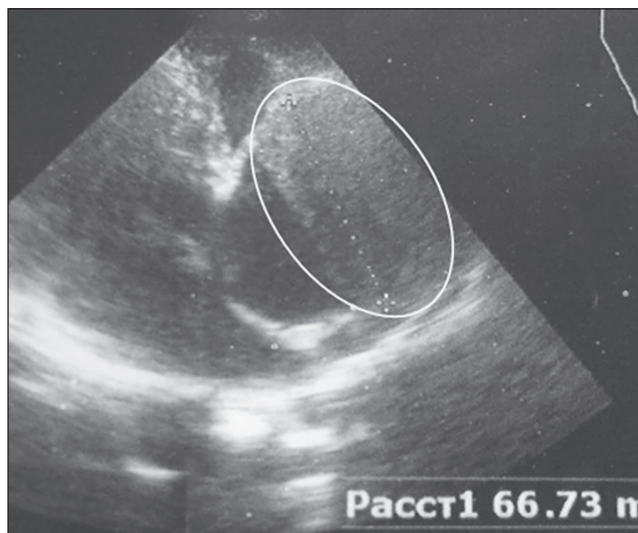


Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография. Аневризма аорты: истинный и ложный просвет на уровне синусов

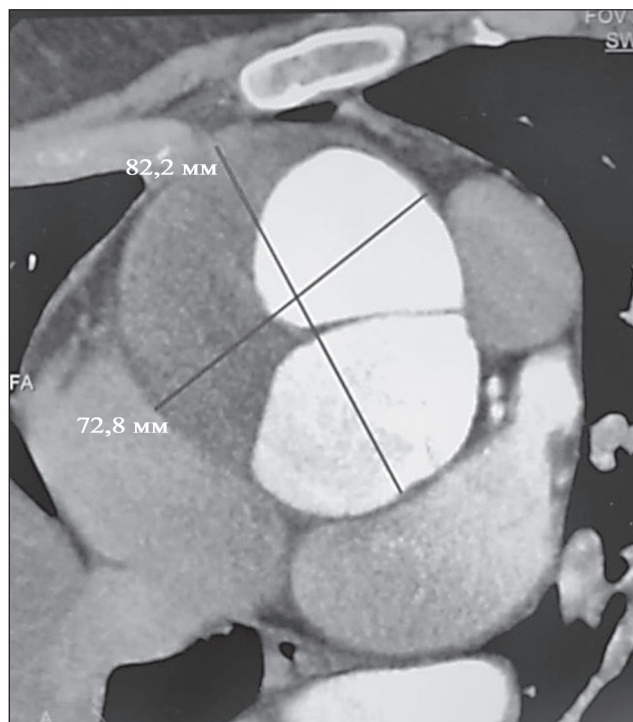


Рисунок 5. Мультиспиральная компьютерная томография. Аневризма аорты: истинный и ложный просвет на уровне средней части восходящего отдела

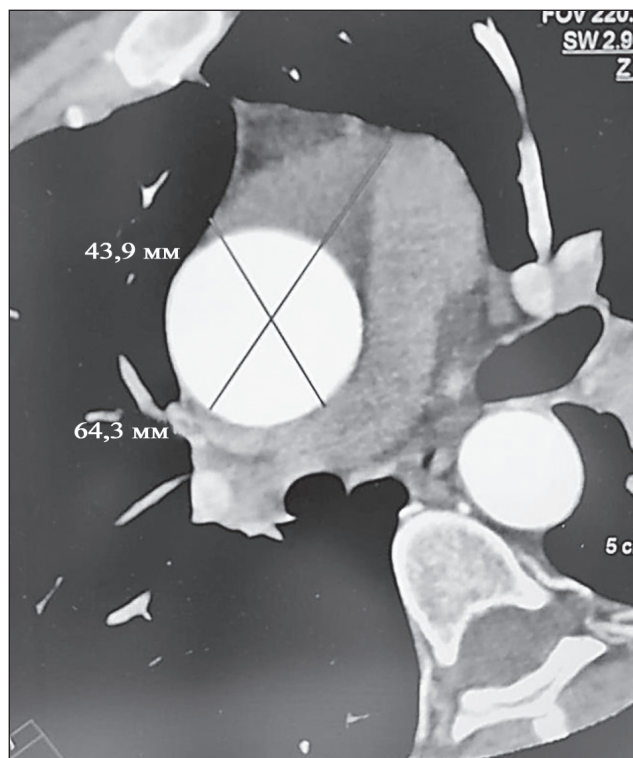


Рисунок 6. Мультиспиральная компьютерная томография. Дилатация аорты. Фронтальный срез

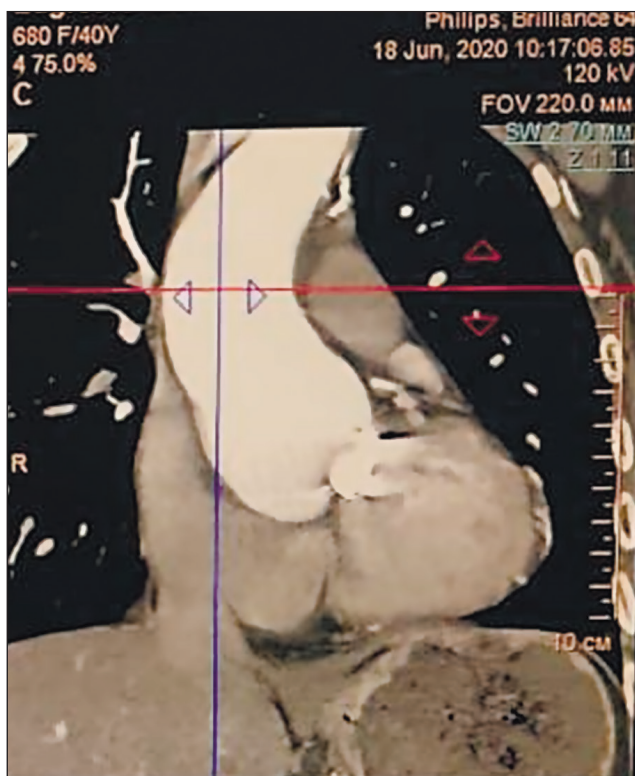
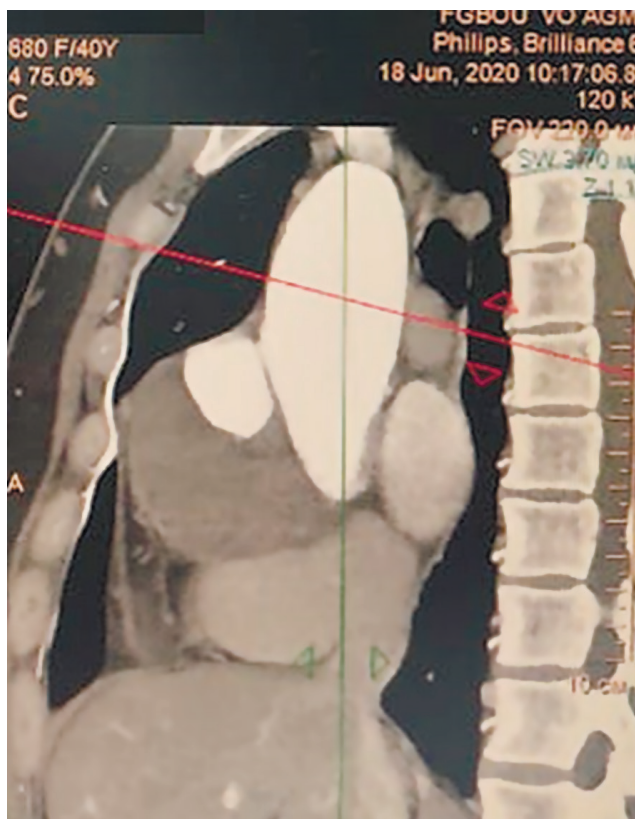
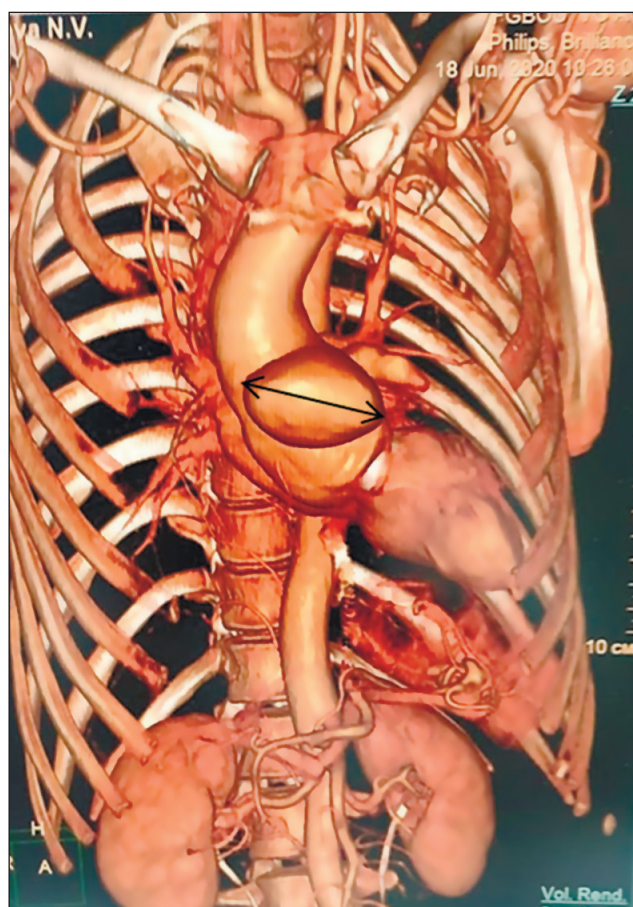


Рисунок 7. Мультиспиральная компьютерная томография. Аневризма аорты. Сагиттальный срез



тальной части нисходящего отдела наружный диаметр 26 мм, внутренний — 22 мм. Стенка аорты утолщенная, неровная. Аорта извитая. Аневризма заканчивается на уровне отхождения брахиоцефального ствола. Истинный и ложный просветы разделены лоскутом. Сделано заключение о расслоении аневризмы восходящего отдела аорты II типа по Дебейки (рис. 8, 9).

Рисунок 8. Мультиспиральная контрастная компьютерная томография с ангиографией аорты. Мультипланарная реконструкция. Дилатация аорты. Аневризма восходящей аорты (обозначена стрелкой)

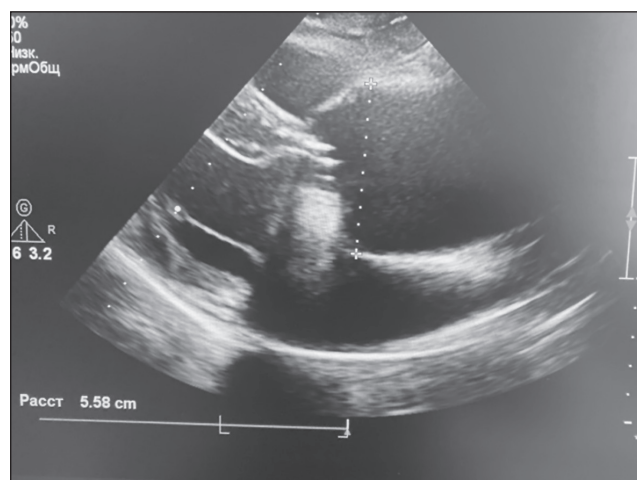


На фоне консервативного лечения ухудшения состояния и самочувствия больной не было. АД стабилизировалось в пределах 120 и 70 мм рт. ст. После получения заключения из Федерального кардиоцентра Хабаровска пациентка переведена туда для хирургического лечения. Выполнена операция кардиолиза, резекции ложной аневризмы восходящего отдела аорты и его реконструкции заплатой из ксеноперикарда. После этого самочувствие больной значительно улучшилось — восстановился синусовый ритм со средней ЧСС 65 в минуту, стабилизировалось АД. Однако по настоящее время сохраняется одышка при подъеме выше двух этажей.

Рисунок 9. Мультиспиральная контрастная компьютерная томография с ангиографией аорты. Дилатация восходящего отдела аорты. Аневризма восходящего отдела аорты (обозначена стрелкой)



Рисунок 10. Эхокардиография после резекции ложной аневризмы восходящего отдела аорты и его реконструкции заплатой из ксеноперикарда. Парастернальная длинная ось. Расширение аорты на уровне синусов и восходящего отдела



По истечении двух лет с момента последнего вмешательства отрицательной динамики самочувствия нет. Беспокоит одышка при умеренной физической нагрузке. На фоне регулярной терапии АД регистрируется в пределах 120 и 80 мм рт. ст., сохраняется синусовый ритм. Постоянно принимает бисопролол 2,5 мг в сутки, амиодарон 200 мг в сутки, верошпирон 50 мг в сутки и варфарин 5 мг в сутки. Контрольная ЭхоКГ от 10.05.2022 свидетельствует о положительной динамике структурных и функциональных параметров сердца и аорты: механический протез в аортальной позиции, незначительная протезная регургитация I степени, диаметр аорты на уровне синусов 56 мм, на уровне восходящей аорты — 53 мм, дуги аорты — 26 мм, пиковый градиент 11 мм рт. ст., средний — 6 мм рт. ст.; расчетное давление в правом желудочке 28 мм рт. ст.; зон гипокинеза миокарда левого желудочка нет; систолическая функция левого и правого желудочка сохранена, диастолическая функция левого желудочка нарушена (рис. 10).

Заключение

У описанной пациентки имел место L-R-вариант первого типа морфологии ДАК, который является наиболее распространенным при этом пороке. Данная клиническая ситуация подтверждает результаты ряда научных исследований и практических наблюдений о том, что ДАК часто ассоциирован с вальвулоаортопатией, которая у представленной больной изначально проявлялась выраженной аортальной недостаточностью и дилатацией аорты (4,8 см) с дальнейшим формированием аневризмы и ее расслоением. Эта история болезни подтверждает мнение специалистов о том, что изолированное протезирование АК не дает 100-процентной гарантии в отношении профилактики прогрессирования аортопатии, так как в итоге у пациентки сформировалась большая аневризма аорты с признаками расслоения, и ей потребовалось повторное хирургическое вмешательство: кардиоллиз, резекция ложной аневризмы восходящего отдела аорты и его реконструкция заплатой из ксеноперикарда. Основными предикторами такого развития событий можно считать исходно выраженную АР и дилатацию аорты до имплантации протеза АК. Серьезным фактором риска прогрессирования аортопатии в нашем случае была высокая АГ, обусловленная нерегулярным контролем уровня АД и несистематическим приемом антигипертензивных препаратов. Помимо этого, в наблюдении подтвердились сведения об отрицательном влиянии курения на прогрессирование интересующей нас патологии (индекс пачка/лет равен 11).

С учетом большого размера аорты, лишь немного

не достигающего параметров гигантской аневризмы на момент поступления в Клинику кардиохирургии АГМА, и наличия признаков ее расслоения подтверждается общепринятое в медицинском сообществе положение о необходимости тщательного регулярного наблюдения за этой категорией больных с использованием точных методов визуализации. При этом результаты ЭхоКГ надо рассматривать как первичную информацию о патологии, которая должна быть подтверждена в процессе МСКТ или магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, так как ЭхоКГ не дает в полном объеме необходимых сведений о состоянии аорты на всем ее протяжении. Только грамотный и регулярный врачебный контроль может способствовать выявлению прогрессирующей дилатации аорты и предотвращению ее расслоения в наиболее ранние сроки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Messner B, Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:76–85. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.05.023
- Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226–1233. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
- Трисветова Е. Л. Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(1):111–118. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-05 [Trisvetova EL. Bicuspid aortic valve: morphology, clinic, diagnosis, complications. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):111–118. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-05. In Russian].
- Roman MJ, Pugh NL, Devereux RB, Eagle KA, Holmes K, LeMaire SA et al. Aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: relation to sex, hemodynamics, and valve morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions). *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1171–1175. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.061
- Kong WKF, Delgado V, Poh KK, Regeer MV, Ng ACT, McCormack L et al. Prognostic implications of raphe in bicuspid aortic valve anatomy. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):285–292. doi:10.1001/jamacardio.2016.5228
- Serbout S, Maaroufi A, Zahidi H, Habbal R. Assessment of valvular dysfunction and aortopathy involvement in patients with bicuspid aortic valve: Echocardiographic Study. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2020;4(2):087–096. doi:10.26502/fccm.92920106
- Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1920–1929.
- Avadhani SA, Martin-Doyle W, Shaikh MY, Pape LA. Predictors of ascending aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: A Five-Year Prospective Study. *Am J Med.* 2015;128(6):647–652. doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.027
- Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, Karthikesalingam A, Loftus I, Thompson MM et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):674–681. doi:10.1016/j.ejvs.2016.01.017
- Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart.* 2014;100(2):126–134. doi:10.1136/heartjnl-2013-304920
- Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Di Eusanio M, Sechtem U et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation.* 2018;137(17):1846–1860. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264
- Кошелева Н. А., Горохова Е. А., Резяпкина М. С. Особенности течения расслаивающей аневризмы аорты. Архив внутренней медицины. 2016;3(29):68–70. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-3-68-70 [Kosheleva NA, Gorokhova EA, Rezyapkina MS. Features of the course of delaminating aortic aneurysm. *Arch Inter Med.* 2016;3(29):68–70. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-3-68-70. In Russian].
- Balistreri CR, Crapanzano F, Schirone L, Allegra A, Pisano C, Ruvolo G et al. Deregulation of Notch1 pathway and circulating endothelial progenitor cell (EPC) number in patients with bicuspid aortic valve with and without ascending aorta aneurysm. *Sci Rep.* 2018;8(1):13834. doi:10.1038/s41598-018-32170-2
- Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *J Am Med Assoc.* 2011;306(10):1104–1112.
- Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, Dialetto G, Covino FE, Manduca S et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(12):1301–1310. doi:10.1016/j.jcmg.2013.07.009
- Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Поляков Д. С., Гордиенко Е. Н., Бруева О. Н. Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):229–238. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-229-238 [Vakhnenko YuV, Dorovskikh IE, Polyakov DS, Gordienko EN, Brueva ON. Case of primary diagnosis of pronounced aortic coarctation in an adult patient. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(2):229–238. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-229-238. In Russian].
- Nataatmadja M, West J, Prabowo S, West M. Angiotensin II receptor antagonism reduces transforming growth factor beta and smad signaling in thoracic aortic aneurysm. *Ochsner J.* 2013;13(1):42–48.
- Forte A, Della Corte A, Grossi M, Bancone C, Maiello C, Galderisi U et al. Differential expression of proteins related to smooth muscle cells and myofibroblasts in human thoracic aortic aneurysm. *Histol Histopathol.* 2013;28(6):795–803. doi:10.14670/HH-28.795
- Maleki Sh, Poujade F-A, Bergman O, Gâdin JR, Simon N, Lång K et al. Endothelial/epithelial mesenchymal transition in ascending aortas of patients with bicuspid aortic valve. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:182. doi:10.3389/fcvm.2019.00182
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. doi:10.1038/nrm3758
- Trachet B, Piersigilli A, Fraga-Silva RA, Aslanidou L, Sordet-Dessimoz J, Astolfo A et al. Ascending aortic aneurysm in angiotensin II-infused mice: Formation, progression, and the role of focal dissections. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(4):673–681.
- Harmon AW, Nakano A. Nkx2–5 lineage tracing visualizes the distribution of second heart field-derived aortic smooth muscle. *Genesis.* 2013;51(12):862–869. doi:10.1002/dvg.22721

23. Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, Svensson LG, Sabik JF, Roselli EE et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1650–1659. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.019
24. Park ChB, Greason KL, Suri RM, Michelena HI, Schaff HV, Sundt TM. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):278–284. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.055
25. Дземешкевич С.Л., Иванов В.А., Чарчян Э.Р., Евсеев Е.П., Фролова Ю.В., Луговой А.Н. и др. Двухстворчатый аортальный клапан (эволюция взглядов на особый тип вальвулопатии). *Российский кардиологический журнал.* 2014;5(109):49–54. [Dzemeshkevich SL, Ivanov VA, Charchyan ER, Evseev EP, Frolova YuV, Lugovoy AN et al. Bicuspid aortic valve (evolution of views on a special type of valvulopathy). *Russian Journal of Cardiology.* 2014;5(109):49–54. In Russian].
26. Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, Mac Gillivray TE, Isselbacher EM, Sundt TM. Risk of aortic dissection in the moderately dilated ascending aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1209–1219. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.025
27. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart.* 2017;103(17):1323–1330. doi:10.1136/heartjnl-2016-309916
28. Hardikar AA, Marwick Th H. The natural history of guidelines: the case of aortopathy related to bicuspid aortic valves. *Int J Cardiol.* 2015;199:150–153. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.059
29. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O’Gara PT et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1491–1505. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.12.027
30. Malvindi PG, van Putte BP, Heijmen RH, Schepens MAAM, Morshuis WJ. Reoperations on the aortic root: experience in 46 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):81–86. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.014
31. Fazel ShS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):901–907. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.01.022
32. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121(13):266–369. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
33. Wang Y-B, Li Y, Deng Y-B, Liu Y-N, Zhang J, Sun J et al. Enlarged size and impaired elastic properties of the ascending aorta are associated with endothelial dysfunction and elevated plasma matrix metalloproteinase-2 level in patients with bicuspid aortic valve. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(5):955–962. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.012
34. Wang J, Deng W, Lv Q, Li Y, Liu T, Xie M. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *Front Physiol.* 2021;12:615175. doi:10.3389/fphys.2021.615175
35. Forte A, Bancone C, Cobellis G, Buonocore M, Santarpino G, Fischlein JMF et al. A possible early biomarker for bicuspid aortopathy. Circulating transforming growth factor β -1 to soluble endoglin ratio. *Circ Res.* 2017;120(11):1800–1811. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310833

Информация об авторах

Вахненко Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4287–1221, e-mail: gen-45@rambler.ru;

Доровских Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3811–038X, e-mail: irina_dorovsk@mail.ru;

Поляков Дмитрий Сергеевич — рентгенолог Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1767–5461, e-mail: dima130371@gmail.com;

Любенков Кирилл Аркадьевич — сердечно-сосудистый хирург Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6506–2646, e-mail: cyril.lubenkov@gmail.com.

Author information

Juliya V. Vahnenko, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases with the Course of Clinical Pharmacology, Amur State Medical Academy, ORCID: 0000–0002–4287–1221, e-mail: gen-45@rambler.ru;

Irina E. Dorovskih, MD, PhD, Head, Diagnostic Department, Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, ORCID: 0000–0003–3811–038X, e-mail: irina_dorovsk@mail.ru;

Dmitriy S. Polyakov, MD, Radiologist. Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, ORCID: 0000–0003–1767–5461, e-mail: dima130371@gmail.com;

Kirill A. Lyubenkov, MD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, ORCID: 0000–0002–6506–2646, e-mail: cyril.lubenkov@gmail.com.