

**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

Симонова Г. И. (Новосибирск)

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)

Шапири 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

G. I. Simonova (Novosibirsk)

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:

- 614** Спиридонов А. Н., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. **Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии**
- 627** Батюшин М. М. **Ведение артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек на гемодиализе**
- 641** Беграмбекова Ю. Л., Плисюк А. Г., Гази Х. Й., Зимакова Е. И., Армаганов А. Г., Орлова Я. А. **Осведомленность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и готовность к их коррекции: результаты анкетирования пациентов и врачей с помощью открытых вопросов**
- 650** Коваленко Ф. А., Канорский С. Г. **Гипотензивные эффекты комбинаций лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемой артериальной гипертензией**
- 659** Сафроненко В. А., Чесникова А. И., Семенцова Н. А. **Особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении**
- 669** Малинова Л. И., Толстов С. Н., Силина Т. С., Денисова Т. П., Липатова Т. Е. **Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани**

Content:

- 614** Spiridonov A. N., Khudiakova A. D., Striukova E. N. **Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension**
- 627** Batiushin M. M. **Management of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease on hemodialysis**
- 641** Begrambekova Y. L., Plisyuk A. G., Ghazi Kh. Y., Zimakova E. I., Armaganov A. G., Orlova I. A. **Awareness and readiness to combat risk factors for cardiovascular disease: results of a survey of patients and doctors using open questions**
- 650** Kovalenko F. A., Kanorskii S. G. **Hypotensive effects of drug combinations for elderly and senile patients with controlled arterial hypertension**
- 659** Safronenko V. A., Chesnikova A. I., Sementsova N. A. **Features of vascular rigidity in patients with arterial hypertension in combination with chronic heart failure and senile asthenia syndrome**
- 669** Malinova L. I., Silina T. S., Tolstov S. N., Denisova T. P., Lipatova T. E. **Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function**

Содержание:

- 681** Каретникова В. Н., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Артемова Т. П., Шепель Р. Н., Барбараш О. Л. **Динамика структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST как маркер прогрессирования хронической сердечной недостаточности**
- 689** Багисшева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Моисеева М. В., Голошубина В. В., Филипенко Г. В., Ароян А. Р., Стативка Е. А. **Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза**
- 699** Алябьева П. В., Резниченко П. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М. **Роль rs2297518 гена NOS2 как генетического биомаркера артериальной гипертензии и фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения» (пилотное исследование в Восточной Сибири)**
- 710** Быков В. В., Быкова А. В., Алиев О. И., Станкевич С. А., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. **Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии**
- 718** Коломин Е. Г., Рожченко Л. В., Бобин В. В., Горощенко С. А., Петров А. Е., Фролова О. А., Самочерных К. А. **Первый случай успешного применения низкопрофильного потокперенаправляющего стента в лечении инфекционной церебральной аневризмы у пациентки с механическим клапаном сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы**

Content:

- 681** Karetnikova V.N., Berns S.A., Shmidt E.A., Artemova T.P., Shepel R.N., Barbarash O.L. **Dynamics of structural and functional characteristics of the heart in patients after myocardial infarction with ST segment elevation as a marker of progression of chronic heart failure**
- 689** Bagisheva N.V., Viktorova I.A., Mordyk A.V., Moiseeva M.V., Goloshubina V.V., Filipenko G.V., Aroyan A.R., Stativka E.A. **Algorithm for the diagnosis and pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease in the intensive phase of tuberculosis chemotherapy**
- 699** Alyabyeva P.V., Reznichenko P.A., Shnayder N.A., Kaskaeva D.S., Petrova M.M. **The role of the rs2297518 of NOS2 gene as a genetic biomarker of arterial hypertension and “arterial hypertension and tension-type headache” phenotype (the pilot study in East Siberia)**
- 710** Bykov V.V., Bykova A.V., Aliev O.I., Stankevich S.A., Khazanov V.A., Vengerovsky A.I., Udut V.V. **Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension**
- 718** Kolomin E.G., Rozhchenko L.V., Bobinov V.V., Goroshchenko S.A., Petrov A.E., Frolova O.A., Samochernykh K.A. **First case of successful usage of a low-profile flow-diverting stent for treatment of intracranial infectious aneurysm in patient with a mechanical heart valve. Clinical case and literature review**



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия», который посвящен проблемам диагностики и лечения артериальной гипертензии на этапах сердечно-сосудистого континуума. Особое внимание уделено вопросам ведения коморбидных больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

В номере представлены 2 обзорные статьи, которые посвящены артериальной гипертензии и хронической болезни почек. Учитывая, что одной из сложных проблем практического здравоохранения остается ведение пациентов с артериальной гипертензией на гемодиализе, на страницах этого номера подробно обсуждаются современные подходы к выбору антигипертензивных препаратов для таких больных.

В последнее время внимание исследователей привлекают вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности у пациентов старческого возраста. В ряде статей этого номера представлены результаты исследований, отражающие особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой ригидности, структурно-функционального ремоделирования сердца у коморбидных больных старческого возраста с сочетанием артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Важным представляется сравнительный анализ частоты

развития гипотензивных эффектов при применении разных комбинаций антигипертензивных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемой артериальной гипертензией. Читатели смогут познакомиться с результатами исследования по поиску маркера прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов после инфаркта миокарда. Заслуживают внимания результаты анкетирования пациентов и врачей об осведомленности о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и готовности к их коррекции.

Несомненный интерес представляет клинический случай, описывающий успешное лечение инфекционной церебральной аневризмы у пациентки с механическим клапаном сердца.

Надеемся, что разнообразие обсуждаемых проблем привлечет внимание читателей, знакомство с очередным номером журнала будет интересным и полезным.

С уважением,

профессор, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, член правления Российского кардиологического общества
А. И. Чесникова

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

Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии

А. Н. Спиридонов, А. Д. Худякова, Е. В. Стрюкова

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

Контактная информация:

Спиридонов Александр Николаевич,
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
17.07.22 и принята к печати 27.07.22.*

Резюме

В настоящем обзоре представлены результаты исследований в области изучения ассоциаций биохимических и молекулярно-генетических маркеров повреждения почек при артериальной гипертензии. Использованы сведения по теме из публикаций баз данных PubMed, Google Scholar. Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный номер 122031700115–7.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биохимические маркеры, гипертоническая нефропатия

Для цитирования: Спиридонов А. Н., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626

Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension

A. N. Spiridonov, A. D. Khudiakova, E. N. Striukova

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

Corresponding author:

Aleksandr N. Spiridonov,
Research Institute of Internal
and Preventive Medicine — Branch
of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy
of Sciences,
175/1 Borisa Bogatkova str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Received 17 July 2022;
accepted 27 July 2022.

Abstract

This review presents the results of research in the field of studying associations of biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in arterial hypertension. Information on the topic from publications of PubMed, Google Scholar databases was used. The literature review was carried out within the framework of the budget topic “Formation of cohorts of children, adolescents, and young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”. Registration number 122031700115–7.

Key words: arterial hypertension, biochemical markers, hypertensive nephropathy

For citation: Spiridonov AN, Khudiakova AD, Striukova EN. Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626

Введение

Гипертоническая нефропатия (ГН) — одна из наиболее частых причин развития хронической болезни почек (ХБП). В США на ГН приходится около 27,5 % ежегодно поступивших пациентов на диализе; это вторая наиболее частая причина терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [1].

Патогенетическая связь артериальной гипертензии (АГ) и ХБП обусловлена рядом факторов: активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы, возникновением артериальной жесткости, а также наличием генетической предрасположенности [2]. Данные изменения приводят к повреждению эндотелия почечных сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию почечной ткани. В результате возникает гипертрофическое и ишемическое повреждение гломерулярного аппарата и прогрессирующее снижение функции почек.

Классический метод измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), описанный Гомером Смитом, заключается в определении клиренса инулина с мочой и остается эталоном, по которому оцениваются другие методы клиренса и маркеры фильтрации [3]. Тем не менее на практике данный метод является дорогостоящим, вследствие чего было создано несколько альтернативных вариантов.

В 2002 году, согласно рекомендациям KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), широкое применение получила формула MDRD [4]. Расчет СКФ по методу MDRD предполагает расчет на стандартную площадь поверхности тела (1,73 м²) и не требует дополнительных знаний антропометрических показателей. Однако применение данного способа не нашло большого распространения, так как значение СКФ по данной формуле не является точным. В соответствии с этим использовать формулу MDRD рекомендуется только при значениях СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², но

не более 90 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия соответствующей исследовательской базы [5]. Также метод не рекомендуется использовать у пациентов младше 18 лет, беременных и лиц старше 70 лет [6].

В 2012 году эксперты KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) предложили метод расчета СКФ по формуле CKD-EPI. Результаты, полученные при расчете по этой формуле, наиболее сопоставимы с результатами по методу оценки клиренса по инулину [7]. Однако и этот метод не является точным. Связано это с тем, что при расчетах не учитываются такие индивидуальные особенности, как масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, особенности питания и так далее.

В 2009 году A. S. Levey с соавторами провели сравнительный анализ двух формул: MDRD и CKD-EPI [8]. Данный анализ продемонстрировал, что отклонение кривой СКФ, рассчитанное по формуле MDRD, существенно больше, чем аналогичный показатель, рассчитанный по формуле CKD-EPI. В исследовании L. A. Stevens с соавторами в 2010 году также было показано, что расчет по формуле CKD-EPI является более точным, чем по формуле MDRD [9], так как при СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² формула MDRD дает неточные (заниженные) результаты [10].

В настоящее время одним из основных критериев для оценки поражения почек при АГ является микроальбуминурия (МАУ). В норме у взрослых лиц выделение белка с мочой составляет 50 мг/сут, для альбумина этот показатель ниже — 10 мг/сут. В случае если свойства почечного фильтра нарушаются, приводя к снижению в избирательности в фильтрации заряженных молекул, или при патологических изменениях в канальцах, экскреция альбумина возрастает [11]. Увеличенная экскреция альбумина считается чувствительным маркером повреждения почек при сахарном диабете (СД) и, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата. Однако инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, вертикальное положение тела, физические нагрузки, повышенное потребление белков с пищей, беременность, сердечная недостаточность и прием некоторых лекарственных препаратов, вызывающих защелачивание мочи, может показывать ложноположительные результаты. Кроме того, особенности сбора мочи и проведения анализа делают этот метод недостаточно точным и информативным.

В связи с высокими социально-экономическими затратами и ранней инвалидизацией пациентов с ХБП данная проблема остается крайне актуальной и обуславливает необходимость новых скрининговых маркеров. Несовершенство существующих общепринятых способов определения функции почек, а также отсутствие специфических маркеров по-

чечной дисфункции, возникающей на фоне наиболее распространенного фактора риска — АГ, делает крайне актуальным поиск новых подходов к ранней диагностике ГН.

1. Биохимические маркеры

1.1. NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

Одним из перспективных маркеров почечной дисфункции является липокалин 2, также называемый липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). NGAL принимает участие в процессах клеточного старения, дифференцировки и моделирования иммунного ответа, транспорта жирных кислот и железа. NGAL является промежуточным эффекторным пептидом во внутриклеточном каскаде, обуславливающим профибротическое действие EGF (эпидермальный фактор роста) и индуцируемого им в клетках канальцевого эпителия ядерного транскрипционного фактора, благодаря чему представляет особый интерес с точки зрения диагностики почечного повреждения [12]. Особенностью данного гликопротеина является небольшой молекулярный размер, благодаря чему он свободно фильтруется через гломерулярную мембрану и обнаруживается в моче. Данная особенность была изучена с точки зрения специфической диагностики острого почечного повреждения различной этиологии рядом авторов [13, 14, 15]. M. Vucobafine и соавторы провели метаанализ последних исследований посвященных оценке NGAL при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), ассоциируемых с почечным повреждением [16]. Данная работа продемонстрировала положительную корреляцию артериального давления (АД) и уровня NGAL, характеризуясь увеличением уровня данного маркера в моче у пациентов с АГ. NGAL используется в качестве биомаркера повреждения почек, поскольку он быстро высвобождается в ответ на повреждение канальцев и может являться скрининговым маркером ГН уже на ранних стадиях прогрессирования заболевания. Его роль в профибротических механизмах была впервые предложена путем идентификации его связывания с MMP-9 белком, участвующим в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса.

1.2. Цистатин С

Цистатин С (CysC) — белок, кодируемый геном CST 3, диагностическая ценность которого заключается в отсутствии секреции данного вещества проксимальными канальцами и полной фильтрации через гломерулярную мембрану, что определяет его как один из основных факторов определения СКФ.

CysC способен не только обнаруживать раннее начало дисфункции почек, но также имеет положительную корреляцию со структурными изменениями клубочка. CysC с точки зрения его диагностических характеристик зарекомендовал себя как лучший показатель раннего снижения функции почек из-за его независимости от роста, веса, возраста, пола, расы и различной мышечной массы [17].

В 2019 году U. Wali и соавторы представили результаты работы, в которой сравнили уровень CysC и креатинина вместе с расчетной СКФ у здоровых людей с предгипертензией, чтобы определить, какой метод лучше выявляет обратимую почечную дисфункцию. Авторы приходят к выводу, что CysC в крови и оценка клубочковой фильтрации на основе CysC, по-видимому, являются лучшими биомаркерами при выявлении предгипертензивной нефропатии. Авторы включали в данное исследование преимущественно молодых лиц (средний возраст 38 лет), тем самым акцентируя внимание на преимуществах раннего определения скрининговых маркеров для своевременной диагностики и назначения терапии ГН [18].

В исследовании Н. А. Ярковой и соавторов оценили роль CysC в диагностике ХБП у больных СД и АГ. Данная работа продемонстрировала, что CysC позволяет диагностировать ХБП даже при отсутствии МАУ, то есть на ранних стадиях развития диабетической нефропатии [19]. Также CysC эффективно отражает раннее повреждение почек при гестационной АГ [20].

1.3. Коллаген IV типа

Коллаген IV типа является наиболее распространенным компонентом базальной мембраны и необходим для поддержания структуры клетки. В ряде работ была доказана прямая корреляция коллагена IV с процессами фиброгенеза в почках, когда еще СКФ и альбуминурия находятся в пределах нормы [21, 22]. ГН — одно из состояний, с которым потенциально может быть связан данный биохимический показатель, так как он обнаруживается в базальной мембране клубочков и проксимальных канальцев. Считается, что экскреция коллагена IV типа с мочой связана с утолщением базальной мембраны и мезангиальной пролиферацией [23].

С. Г. Шулькина и соавторы изучили диагностическое значение коллагена IV типа у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением с целью ранней диагностики повреждения почек. В данном исследовании приняли участие 170 человек в возрастном диапазоне от 25 до 55 лет. По результатам работы было продемонстрировано увеличение уровня коллагена IV типа у больных с АГ, что свидетельствует

об инициации склеротических процессов в клубочке [24]. Полученные результаты также подтверждает исследование, проведенное в 2012 году D. Enomoto и соавторами [25]. У пациентов с эссенциальной АГ продемонстрировано, что коллаген IV типа в моче был связан с резистивным индексом, указывающим на жесткость почечных сосудов.

1.4. Мочевой ангиотензиноген

Увеличенная активность РААС является независимым фактором риска АГ. Ангиотензин II в почечных тканях образуется из ангиотензиногена (АГТ), продуцируемого клетками проксимальных канальцев. АГТ может служить новым биомаркером, отражающим активность внутрипочечной РААС [26]. Кроме того, экскреция АГТ с мочой сильно коррелирует с внутрипочечным уровнем АГТ и ангиотензина II.

Существуют данные, что АГТ значительно повышается на доклинической стадии ХБП при диабетической нефропатии [27].

Н. Kim и соавторы исследовали вопрос связи экскреции мочевого АГТ у пациентов с повышенным АД и ХБП [28]. В данное исследование были включены участники Корейского когортного исследования с ХБП (KNOW-CKD) в возрастном диапазоне от 20 до 75 лет. По результатам данной работы авторы продемонстрировали, что повышенная внутрипочечная активность РААС, определяемая по уровню мочевого АГТ, и высокая экскреция натрия с мочой были связаны с высоким систолическим АД у пациентов с ХБП.

1.5. Интерлейкин-6

Интерлейкин 6 (IL-6) — провоспалительный цитокин, идентифицируемый при ряде ССЗ и ХБП. Следует отметить, что ранее в литературе уже сообщалось о повышенном уровне IL-6 у пациентов с ХБП в сочетании с АГ, так и без нее [29].

W. Zhang и соавторы изучили вопрос корреляции уровня IL-6 у пациентов с ХБП. По результатам данной работы было продемонстрировано, что уровень IL-6 в большей степени увеличивается у пациентов с наличием АГ в сравнении с лицами без АГ. Также авторы предположили наиболее вероятный механизм увеличения провоспалительного биомаркера, упоминая уже ранее представленный нами в обзоре ангиотензин II. Считается, что ангиотензин II индуцирует продукцию IL-6 в почках. Индуцируемая провоспалительным цитокином пролиферация мезангия клубочков ведет к истончению базальной мембраны и появлению альбуминурии. Также авторы исследования предполагают, что высокий уровень IL-6 связан с высоким риском прогрессирования

ХБП, акцентируя внимание на дальнейшем изучении данного вопроса [30].

1.6. β 2-микроглобулин

β 2-микроглобулин (β 2-MG) — белок, являющийся маркером повреждения тубулоинтерстициальной ткани и обладающий рядом свойств, обуславливающих его диагностический потенциал: свободной фильтрацией через гломерулярную мембрану, реабсорбцией проксимальными извитыми канальцами и разрушением эндотелиальными клетками почечных канальцев.

Считается, что повышение уровня β 2-MG в сыворотке крови, является показателем сниженной фильтрационной функции почек [31].

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих диагностическую способность β 2-MG при ГН [32]. Т. Ю. Стахова и соавторы продемонстрировали увеличение уровня β 2-MG в моче на ранних стадиях ГН у пациентов с нарушениями пуринового обмена. Авторы предполагают, что данный биомаркер может применяться в мониторинге динамики ХБП и оценке прогноза ее течения [33].

Н. Chen и соавторы в своей работе подтверждают способность β 2-MG в диагностике ХБП, продемонстрировав связь увеличения уровня β 2-MG у пациентов с диабетической нефропатией [34].

1.7. Трансформирующий фактор роста- β

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) является одним из основных стимуляторов интерстициального фиброза. В экспериментах на мышах была продемонстрирована способность TGF- β к индукции синтеза Snail, транскрипционного фактора, который в свою очередь запускает фиброз [35, 36]. Известно, что TGF- β 1 действует как мощный про-воспалительный цитокин, играющий ключевую роль в процессах воспаления почечной паренхимы. Предполагается, что блокада данного биомаркера снижает почечный фиброз, одновременно способствуя воспалению, что свидетельствует о разнообразной роли TGF- β в ХБП. Данные предположения были подтверждены в работе, демонстрирующей, что сверхэкспрессия активного TGF- β 1 в печени вызывает развитие тяжелого почечного фиброза у мышей [37].

Экспериментальные исследования показали двупольную деятельность TGF- β 1 и РААС: ренин индуцирует активацию TGF- β 1, также он стимулирует ангиотензин II [38]. Известно, что уровень TGF- β 1 коррелирует с площадью тубулоинтерстициального фиброза. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF- β 1 с активностью ренина

в плазме наряду с повышением систолического АД и МАУ [39].

Ж. Сао и соавторы в своем исследовании изучили прогностическую ценность TGF- β в роли диагностического маркера ГН. В исследование были включены пациенты с ГН и без нее. По результатам данной работы β 2-MG и TGF- β были высоко экспрессированы у пациентов с ГН, и уровни экспрессии β 2-MG и TGF- β имели положительную корреляцию [40].

1.8. Фактора роста фибробластов-23

Плазменные концентрации фактора роста фибробластов-23 (FGF23) увеличиваются при прогрессировании ХБП. Первоначально он был идентифицирован всего около 15 лет назад в остеологическом сообществе как фосфатурический гормон при заболеваниях костной ткани. Вскоре после этого было обнаружено, что концентрация FGF23 в плазме резко возрастает с увеличением тяжести ХБП. Далее FGF23 оказался особенно интересным для кардиологического сообщества, поскольку была обнаружена связь между высоким уровнем FGF23 и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [41].

Ж. Ли и соавторы изучили влияние уровней FGF23 в сыворотке крови на АД у пациентов с ХБП. В данное исследование вошли 128 пациентов с диагнозом ХБП. По результатам работы уровень FGF23 в группе пациентов с ХБП был достоверно выше, чем в группе здоровых пациентов. Также уровень экспрессии FGF23 в сыворотке крови положительно коррелировал со средним АД и отрицательно со СКФ [42].

1.9. Белок Клото

Белок Клото синтезируется в почках, головном мозге и других органах, выполняя множество биологических функций [43]. В последнее время появилось больше данных, свидетельствующих о том, что развитие и прогрессирование ХБП в значительной степени связаны со снижением Клото, который первоначально был описан как антивозрастной ген [44]. Ген Клото в основном экспрессируется на клеточной поверхности мембран проксимальных и дистальных канальцев почек. В нормальных физиологических условиях почки являются основным регулятором, помогающим поддерживать уровень белка Клото, однако у людей с ХБП уровни белка Клото снижаются и сопровождаются почечной недостаточностью [45]. Кроме того, определяется положительная корреляция между уровнем α -Клото в сыворотке и СКФ [46]. Секретируемый белок Клото достигает различных участков почек, таких как клубочки и мозговое вещество, а затем попадает в системный кровоток.

ХБП вызывает интоксикацию уремическими токсинами, которые в свою очередь подавляют синтез белка Клото. Фиброзные изменения в тубулярном почечном эпителии, вызванные заболеваниями почек, сопровождаются падением как локальной экспрессии в тканях пораженной почки, так и снижением уровня этого белка в крови [47]. Известно, что дефицит белка Клото связан как с прогрессированием ХБП, так и с ГН. Таким образом, белок Клото был предложен как биомаркер риска для раннего выявления ХБП, а также как потенциальный терапевтический инструмент в будущем [48, 49].

1.10. Уромодулин

В настоящее время есть исследования, которые показали, что уромодулин может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек и формирование АГ. В исследовании, выполненном на 28 пациентах с различными нефропатиями, концентрация уромодулина в моче значимо обратно коррелировала с выраженностью тубулярной атрофии и величиной среднего систолического АД в дневные часы. Концентрация уромодулина в сыворотке была прямо связана с СКФ и обратно с выраженностью атрофии канальцев и сывороточной концентрацией креатинина [50]. Более того, оказалось, что величина сывороточной концентрации уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, CysC) [51].

Уровень уромодулина в сыворотке крови независимо связан с повышенным риском возникновения ТПН у пациентов с ХБП [52]. Концентрация уромодулина в крови ассоциирована с параметрами почечной экскреции ионов. Также известно, что более высокие уровни уромодулина могут способствовать ренальной ретенции электролитов [53].

1.11. Симметричный диметиларгинин

Симметричный диметиларгинин (СДМА) выделяется преимущественно почками, поэтому его концентрация в плазме отражает почечную функцию. Повышенный уровень СДМА выявляется при нарушении функции почек и может выступать в качестве предиктора развития ССЗ, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [54, 55]. Наиболее активно в настоящее время СДМА используется в ветеринарии для определения почечной недостаточности у животных с сердечно-сосудистой патологией. В метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов показана высокая корреляция концентрации СДМА с референс-мето-

дом определения СКФ по клиренсу инулина [56]. Исследование D. Liser и соавторов показало очень тесную корреляцию между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА. Авторы предположили, что СДМА может служить маркером функции почек [57]. Анализ зарубежных исследователей выявил значительную положительную связь концентраций ассиметричного диметиларгинина и СДМА с больничной смертностью от ССЗ и трехмесячной смертностью от них же. Эти ассоциации оставались значительными после поправки на возраст, пол и СКФ [58]. У пациентов с начальными стадиями снижения функции почек во всех возрастных группах регистрируется повышенная концентрация СДМА, которая имеет статистически значимую связь со СКФ [59]. Недавно опубликованное исследование, выполненное на 528 пациентах с ХБП 2–4-й стадий, подчеркнуло потенциальную патофизиологическую роль СДМА в прогрессировании ХБП и ССЗ атеросклеротического генеза [60].

1.12. Ретинол-связывающий белок-4

Основным органом, где синтезируется ретинол-связывающий белок-4 (РСБ-4), является печень. Но и другие органы и ткани (жировая ткань, почки, легкие, сердце, скелетные мышцы, селезенка, глаза и тестикулы) также способны синтезировать этот белок. На сегодняшний день достоверно известно, что РСБ-4 повышен у пациентов с ХБП и рассматривается как маркер функции почек [61]. В исследовании A. Blumczynski и соавторов установлено, что РСБ-4 в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек и использоваться для диагностики и мониторинга этой патологии. Также исследование показало, что уровень РСБ-4 мочи может повышаться при ГН [62]. Увеличение концентрации РСБ-4 в крови связано с резистентностью к инсулину, развитием СД 2-го типа и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия и АГ. Концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера ГН и ССЗ у пациентов, страдающих СД 2-го типа [63]. Еще в одном исследовании женщин, больных АГ, было замечено значительное повышение уровней РСБ-4 в крови по сравнению с контрольной группой [64]. Есть данные, что повышенный уровень РСБ-4 имеет значимую связь с возрастом, индексом массы тела, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны [65]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [66, 67].

1.13. Ингибитор активатора плазминогена 1

Были получены данные о значимом повышении уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI 1) у больных с начальными стадиями снижения СКФ и его дальнейшем повышении по мере снижения СКФ. Это может свидетельствовать о патогенетическом значении PAI 1 в развитии фиброза почек в связи с прогрессированием ХБП [68]. Было показано, что у больных АГ отмечалось повышение экскреции с мочой TGF- β 1, PAI 1 и коллагена IV типа. Авторы сделали вывод, что увеличение содержания в моче этих маркеров может рассматриваться как ранний признак ГН, рост мочевого экскреции коллагена IV типа ассоциирован с МАУ и свидетельствует в пользу активации процессов почечного фиброгенеза [69]. А. Ishikawa и соавторы, проводя исследование на больных после трансплантации почки, выяснили, что у пациентов с ранним отторжением трансплантата определялся повышенный уровень PAI 1 [70]. К. М. Chow и соавторы изучили вопрос о роли PAI 1 в прогнозировании хронической нефропатии аллотрансплантата. Они обследовали 50 реципиентов почечного трансплантата, чтобы определить, существует ли корреляция между уровнями PAI 1 и индексом хронического повреждения аллотрансплантата. Было обнаружено, что показатель индекса хронического повреждения аллотрансплантата был связан с активностью PAI 1 в сыворотке, и пришли к выводу, что уровень PAI 1 в сыворотке может быть потенциальным маркером для прогнозирования снижения функции почечного трансплантата [71].

2. Генетические маркеры

2.1. Аполипопротеин L1

В 2010 году были обнаружены два различных варианта в гене аполипопротеина L1 (APOL1) на хромосоме 22, которые, по-видимому, объясняют связь заболеваний почек с этим геномным локусом [72, 73]. Наследование двух аллелей риска приводит к заметному увеличению риска заболевания почек, в то время как наследование одной аллели риска вызывает лишь очень небольшое увеличение риска.

Наследование риска заболевания почек, обусловленного вариантами APOL1 G1 и G2, происходит в основном по рецессивной схеме. Гораздо меньший эффект часто наблюдается у гетерозигот G1, чего не наблюдалось у гетерозигот G2 [74–76]. Наследование одной копии аллеля G1 снижает возраст начала гемодиализа при недиабетической ТПН до возраста, который является промежуточным между людьми с 0 и людьми с 2 аллелями риска [77, 78]. Большинство исследований подтвердили рецессивный характер наследования риска заболеваний по-

чек. Как правило, рецессивное наследование связано с эффектом потери функции кодируемого белка. Однако небольшие различия между ассоциациями и фенотипами G1 и G2 являются аргументом против полной потери функционального эффекта этих аллелей [79].

Существуют противоречивые данные относительно независимого влияния генотипа APOL1 на развитие АГ у молодых людей и ССЗ у пожилых людей [80–83].

ХБП, связанная с АГ, исторически считающаяся хроническим сосудистым заболеванием, тесно связана с вариантами APOL1 [84]. Совпадение основного молекулярного фактора ХБП с фокальным сегментарным гломерулосклерозом повышает вероятность того, что у лиц с генотипом APOL1 высокого риска АГ является симптомом первичного микрососудистого заболевания, а не причиной. Это может объяснить относительно ограниченную эффективность контроля АД в замедлении прогрессирования заболевания почек, связанного с АГ, особенно среди лиц с генотипом APOL1 высокого риска [85].

2.2. MYH9

MYH9 — немышечный миозин тяжелой цепи 9. Сообщалось, что MYH9 связан с повышенной восприимчивостью к гипертонии и связанным с ней прогрессированием ХБП до терминальных стадий у афроамериканцев и китайского населения [86]. Исследование GWAS у 1000 афроамериканцев, страдающих диабетом, с ТПН по сравнению с 500 случаями без диабета и 500 контрольными группами, не страдающими нефропатией, показало, что 16 SNP в объединенной ДНК были связаны с недиабетической ТПН, и 12 из этих SNP находятся в гене MYH9 или вблизи него [87]. Европейское население также продемонстрировало связь MYH9 и ХБП. Так, было показано, что аллели MYH9 связаны с повышенным риском недиабетического хронического заболевания почек и диабетической нефропатии у лиц европейского происхождения [88, 89].

MYH9 был первоначально идентифицирован как ген-кандидат для ХБП в исследованиях GWAS на хромосоме 22 (22q12). Однако, несмотря на исследования, в этом гене не было выявлено никаких предполагаемых функциональных мутаций. Последующие исследования выявили тесно связанные мутации в APOL1 как вероятные причинные варианты, связывающие один и тот же локус на хромосоме 22 с ХБП в популяциях африканского происхождения [90]. Наиболее сильные ассоциации наблюдались с фокальным сегментарным гломерулосклерозом, нефропатией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, и фокальным гломерулосклерозом,

индуцированным АГ. Коэффициенты вероятности для APOL1 G1 (несинонимичный вариант кодирования 342G $\approx$ 384 М) и G2 (6 пар оснований) варьируются от 10,5 для фокального гломерулосклероза до 7,3 при недиабетической ТПН [91].

В исследовании, проведенном в Гане у 264 человек, было выявлено, что частоты второстепенных аллелей SNP rs3752462 составили 0,820 и 0,567 соответственно среди контрольной группы и сравниваемых пациентов. Пациенты с гетерозиготным генотипом rs3752462 (СТ) были более склонны к развитию ХБП, тогда как пациенты с гомозиготным рецессивным вариантом (ТТ) были защитными. Однонуклеотидный полиморфизм rs3752462 (генотип СТ) был связан с повышенной протеинурией, альбуминурией и снижением СКФ [92].

Из 15 полиморфизмов гена MYH9, изучаемых при повреждении почек различной этиологии, четыре варианта — rs4821480, rs2032487, rs4821481 и rs3752462 — используются для определения гаплотипа E1 (гаплотип риска) и E2 (защитный гаплотип) [93].

2.3. Ген SHROOM3

3-й ген семейства Shroom (SHROOM3) был связан с ХБП в некоторых исследованиях [94, 95], но общий вклад этих редких вариантов в риск развития ХБП очень скромнен [96]. SHROOM3 является актин-связывающим белком, и его роль в развитии и функционировании почек была исследована на животных моделях. Тринадцать вариантов аминокислот были идентифицированы в белке. Мыши, нокаутированные по гену SHROOM3, показали выраженные клубочковые аномалии и нарушение расположения и морфологии подоцитов [97]. У гетерозиготных мышей SHROOM3 развились нарушения подоцитов, которые проявлялись в виде гломерулосклероза и протеинурии у взрослых. Эти аномалии, специфичные для подоцитов, были связаны с изменением передачи сигналов Rho-киназы/миозина II и потерей апикально распределенного актина [97]. Было проведено дальнейшее исследование пациентов с ХБП для характеристики кодирующих и некодирующих вариантов локуса риска SHROOM3 человека [98]. Аллели с большим эффектом включают кодирующий вариант (P1244L), который ослабляет взаимодействие SHROOM3 с белком 14–3–3 (шапероноподобный серин/треонин-связывающий белок, который может изменять структуру или функцию белков-мишеней) [99].

2.4. KIM-1

В 1998 году Т. Ichimura и соавторы идентифицировали ген KIM-1 (молекула повреждения почек-1)

при проведении исследований по изучению ишемической репарации почечного эпителия у крыс. Данный ген характеризовался высокой степенью экспрессии, которая была свойственна клеткам эпителия поврежденных проксимальных почечных канальцев [100].

По данным обзора литературы Т. А. Кормаковой и соавторов, основным провоцирующим агентом для синтеза KIM-1 клетками проксимальных канальцев является ишемия. KIM-1 в свою очередь индуцирует хроническое интерстициальное воспаление, что только усугубляет ишемическую реакцию [101].

KIM-1 обнаруживается у пациентов с ССЗ, с ранее существовавшим поражением почек различной этиологии. Р. Egli и соавторы продемонстрировали, что KIM-1 был связан с ССЗ и, в частности, с АГ. В данной работе принимали участие условно здоровые пациенты численностью 2060 человек, в возрастном диапазоне от 25 до 41 лет. По итогам работы не было выявлено корреляции KIM-1 с нарушением функции почек в обследуемой популяции, но определялась статистически значимая связь между молекулой повреждения почек и ССЗ, в частности АГ. Авторы предполагают, что KIM-1 может быть ранним маркером субклинического и/или клинического повреждения тканей почек, вызванного ССЗ [102].

2.5. TGF- β 1

Экспрессия трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) является основным фактором, приводящим к фиброзу почек. Активация сигнального пути TGF- β 1 приводит к трансформации эпителиальных клеток в миофибробласты, избыточной выработке внеклеточного матрикса и ингибированию деградации внеклеточного матрикса [103, 104]. Экспрессия TGF- β 1 повышена у крыс Dahl S, которых кормили пищей с высоким содержанием соли. У крыс Dahl S, нокаутированных по гетерозиготе гена TGF- β 1, снижалась протеинурия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз почек, но не было влияния на АД [105]. Более того, хроническое введение антител против TGF- β 1 снижало АД и повреждение почек [106]. Согласно обзору W. B. Reeves [107], TGF- β 1 способствует прогрессирующей диабетической нефропатии.

Метаанализ девятнадцати исследований из 10 стран о влиянии полиморфизмов TGF- β 1 на ХБП показал, что TGF- β 1 rs1800469 был связан со снижением восприимчивости к ХБП, тогда как TGF- β 1 rs1800471 был связан с повышенной восприимчивостью к ХБП [108].

2.6. AGT

Во многих исследованиях сообщалось о мутациях в гене РААС и полиморфизмах, вызывающих восприимчивость хозяина к нескольким заболеваниям, включая АГ [109], СД 2-го типа [110], ХБП [111] и ТПН [112]. Ген AGT рассматривается как один из генов-кандидатов в РААС.

Rs699 в экзоне 2 представляет собой обмен Т на С в кодоне 268, приводящий к функциональной замене метионина (М) на треонин (Т) (M268T). Rs699 ранее располагался в аминокислоте 235, и, следовательно, он также называется M235T. Сообщалось, что у японских женщин, страдающих ожирением, полиморфизм AGT (rs699) связан с висцеральным ожирением и гиперинсулинемией [113]. В исследовании I. M. El-Garawani оценивались полиморфизмы гена AGT (rs4762 и rs699) у пациентов с ТПН при АГ и сопутствующем СД. По результатам работы в группе ТПН аллель Т был значительно выше, чем в контроле ($\chi^2 = 24,97$, $p < 0,001$, отношение шансов = 4,35, 95 % доверительный интервал: 2,36–8,02). Кроме того, rs699 не показал существенной разницы между группой ТПН и контрольной группой. Также полиморфизмы rs699 и rs4762 были связаны с отсутствием ТПН по сравнению с контрольной группой без какого-либо значительного риска, наблюдаемого во всех группах пациентов. Однако вариант AGT rs4762 показал значительный риск в группе ТПН по сравнению с контрольной группой [114]. Другой полиморфизм в гене AGT, rs4762, представляет собой замену С на Т в экзоне 2 гена AGT в кодоне 207. В результате этого происходит обмен функционального треонина на метионин, также известный как T207M или T174M. Rs4762 может выступать в качестве маркера-предиктора развития СД после трансплантации [115] в дополнение к эссенциальной гипертензии и гипертензии во время беременности [116].

Заключение

Развитие молекулярно-генетических и биохимических методов обследования обуславливает открытие новых скрининговых маркеров ХБП при АГ. Ранняя диагностика ГН является одной из приоритетных задач лечения осложнений АГ. Представленные в обзоре биохимические и генетические маркеры, согласно ряду данных, являются перспективными диагностическими показателями поражения почек. Однако они требуют стандартизации в более масштабных исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens*. 2017;35(2):205–212. doi:10.1097/HJH.0000000000001170
2. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2675–2686. doi.org/10.1517/14656566.2010.485612
3. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology* E-Book. Elsevier Health Sci. 2014.
4. Bailie GR, Massry SG, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1687–1707. doi:10.1592/phco.2005.25.12.1687
5. Батюшин М. М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии*. 2017;1:42–51 [Batiushin MM. Methodological foundations for assessing the glomerular filtration rate in urological practice. *Vestnik Urologii = Bulletin Urology*. 2017;1:42–51. In Russian]. doi:10.21886/2306-6424-2017-5-1-42-51
6. Пименов Л. Т. Различные методы оценки скорости клубочковой фильтрации у практически здоровых лиц. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2017;3:85–89 [Pimenov LT. Various methods for assessing the glomerular filtration rate in practically healthy individuals. *Zdorove, Demografiia, Ekhkologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology Finno-Ugric Peoples*. 2017;3:85–89. In Russian].
7. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”. *Kidney Int*. 2013;84(3):622–623. doi:10.1038/ki.2013.243
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
9. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1,73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):486–495. doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.026
10. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):84–93. doi:10.1053/j.ajkd.2004.03.027
11. Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med*. 2011;5(6):763–779. doi:10.2217/bmm.11.86
12. Кузьмин О. Б. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):407–415 [Kuzmin OB. Early detection of tubulointerstitial kidney injury in patients with arterial hypertension: comparative evaluation of urine biomarkers NGAL and KIM-1. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):407–415. In Russian].
13. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, Hillien SA et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study clinical and translational gastroenterology. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(5):e00389. doi:10.14309/ctg.0000000000000359
14. Zdziechowska M, Gluba-Brzozka A, Poliwczak AR, Franczyk B, Kidawa M, Zielinska M et al. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney

- injury following invasive cardiology procedures. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2135–2143. doi:10.1007/s11255-020-02530-x
15. Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. doi:10.1038/s41598-018-26226-6
16. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci*. 2018;132(9): 909–923. doi.org/10.1042/CS20171592
17. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5): 378–384. doi:10.1016/j.jash.2011.03.003
18. Wali U, Mazhar Hussain M, Wali N, Nadeem A, Majeed F. Comparison of serum levels of cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *JPM. J Pakistan Med Assoc*. 2019;69(3):313–319. PMID: 30890820.
19. Яркова Н. А. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2013;5(4):89–93 [Iarkova NA. Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine = Modern Technol Med*. 2013;5(4):89–93. In Russian].
20. Zhang L, Sun J, Zhang M, Lin Y, Fang L, Fang X et al. The significance of combined detection of CysC, urinary mAlb and β 2-MG in diagnosis of the early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome. *Saudi J Biolog Sci*. 2019;26(8):1982–1985. doi:10.1016/j.sjbs.2019.07.013
21. Климонтов В. В., Еременко Н. В., Мякина Н. Е., Фазуллина О. Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2015;1:87–93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;1:87–93. In Russian]. doi:10.14341/DM2015187-93
22. Iida M, Yamamoto M, Ishiguro YS, Yamazaki M, Ueda N, Honjo H et al. Urinary type IV collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):824–830. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.08.005
23. Sand JMB, Genovese F, Karsdal MA. Type IV collagen. Biochemistry of collagens, laminins and elastin. Academic Press. 2016;31–41. doi:10.1016/B978-0-12-809847-9.00004-0
24. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):552–560 [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and type IV collagen in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560
25. Enomoto D, Okura T, Nagao T, Jotoku M, Irita J, Miyoshi K et al. Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(8):612–616. doi:10.3109/10641963.2012.683911
26. Sato E, Wang AY, Satoh M, Nishikiori Y, Oba-Yabana I, Yoshida M et al. Urinary angiotensinogen excretion level is associated with elevated blood pressure in the normotensive general population. *Am J Hypertens*. 2018;31(6):742–749. doi:10.1093/ajh/hpy020
27. Zhuang Z, Bai Q, AL, Liang Y, Zheng D, Wang Y. Increased urinary angiotensinogen precedes the onset of albuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Int J Clin Experiment Pathol*. 2015;8(9):11464–11469.
28. Kim HY, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Sung SA et al. Effect of urinary angiotensinogen and high-salt diet on blood pressure in patients with chronic kidney disease: results from the Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *The Korean J Int Med*. 2021;36(3):659–667. doi:10.3904/kjim.2020.077
29. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in esrd: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl*. 2002;(80):103–108. doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.19.x
30. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136–144. doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.19.x
31. Wang R, Hu H, Hu S, He H, Shui H. β 2-microglobulin is an independent indicator of acute kidney injury and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine*. 2020;99(8): e19212. doi:10.1097/MD.00000000000019212
32. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(4):195–200. doi:10.1055/s-2004-817933
33. Стахова Т. Ю., Щербак А. В., Козловская Л. В., Таранова М. В., Балкаров И. М. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (β 2-микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты. Терапевтический архив. 2014;86(6):45–51 [Stakhova TU, Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Taranova MV, Balkarov IM. Clinical value of the determination of markers for endothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitial tissue lesion (β 2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *Ter Arkh*. 2014;86(6):45–51. In Russian].
34. Chen H, Li H. Clinical implication of cystatin C and β 2-microglobulin in early detection of diabetic nephropathy. *Clin Lab*. 2017;63(20):241–247. doi:10.7754/clin.lab.2016.160719
35. Потапов В. Е. Современные представления о роли эпителиально-мезенхимального перехода в прогрессии хронической болезни почек. Кубанский научный медицинский вестник. 2016;6:104–109 [Potapov VE. Modern ideas about the role of the epithelial-mesenchymal transition in the progression of chronic kidney disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik = Kuban Sci Med Bull*. 2016;6:104–109. In Russian].
36. Meng X, Zhang Y, Huang XR, Ren GI, Li J, Lan HY. Treatment of renal fibrosis by rebalancing TGF- β /Smad signaling with the combination of asiatic acid and naringenin. *Oncotarget*. 2015;6(35):36984–36997. doi:10.18632/oncotarget.6100
37. Gu YY, Liu XS, Huang XR, Yu XQ, Lan GY. Diverse role of TGF- β in kidney disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:123. doi:10.3389/fcell.2020.00123
38. Gaedeke J, Peters H, Noble NA, Border WA. Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis. *Contrib Nephrol*. 2001;(135):153–160. doi:10.1159/000060162
39. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, Sharma VK, Medeiros M, Marion R et al. Circulating transforming growth factor-beta1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int*. 2009;76(1):72–80. doi:10.1038/ki.2009.66
40. Cao J, Hou R, Lu J, Zhang K, Zhao C, Jiang H et al. The predictive value of β 2-MG and TGF- β for elderly hypertensive nephropathy. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3065–3070. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123
41. Stöhr R, Schuh A, Heine GH, Brandenburg V. FGF23 in cardiovascular disease: innocent bystander or active mediator? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:351. doi:10.3389/fcell.2020.00123

42. Li JX, Yu GQ, Zhuang YZ. Impact of serum FGF23 levels on blood pressure of patients with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):721–725. doi:10.26355/eurev_201802_14299
43. Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Pathophysiological implications of fibroblast growth factor-23 and klotho and their potential role as clinical biomarkers. *Clin Chem.* 2014;60(7):933–940. doi:10.1373/clinchem.2013.206649
44. Lindberg K, Amin R, Moe OW, Hu MC, Erben RG, Ostman Wernerson A et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2169–2175. doi:10.1681/ASN.2013111209
45. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261–1270. doi:10.1038/ki.2012.322
46. Khodeir SA, Okda HI, Abdalal HM. Clinical significance of fibroblast growth factor-23 and soluble alpha klotho in different stages of chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):108–118. PMID: 30804272
47. Hu MC, Shi M, Zhang J. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int.* 2010;78(12):1240–1251. doi:10.1038/ki.2010.328
48. Kalaitzidis RG, Duni A, Siamopoulos KC. Klotho, the Holy Grail of the kidney: from salt sensitivity to chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(10):1657–1666. doi:10.1007/s11255-016-1325-9
49. Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone.* 2017;100:41–49. doi:10.1016/j.bone.2017.01.017
50. Usui R, Ogawa T, Takahashi H, Iwasaki C, Koike M, Morito T et al. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(1):28–36. doi:10.1007/s10157-020-01964-y
51. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):284–295. doi:10.1093/ndt/gfw422
52. Lv L, Wang J, Gao B, Wu L, Wang F, Cui Z. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med.* 2018;16(1):1–9. doi:10.1186/s12967-018-1693-2
53. Хасун М., Каюков И. Г., Галкина О. В., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Смирнов А. В. Уромодулин и экскреция ионов у пациентов с гломерулопатиями. *Нефрология.* 2016;20(1):51–56 [Khasun M, Kaiukov IG, Galkina OV, Beresneva ON, Parastaeva MM, Smirnov AV. Uromodulin and ion excretion in patients with glomerulopathy. *Nefrologiia = Nephrology.* 2016;20(1):51–56. In Russian].
54. Gore MO, Lüneburg N, Schwedhelm E, Ayers CR, Anderssohn M, Khera A et al. Symmetrical dimethylarginine predicts mortality in the general population: observations from the Dallas heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(11):2682–2688. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301219
55. Ковалькова Н. А., Худякова А. Д., Каштанова Е. В., Полонская Ю. В., Щербакова Л. В., Рагино Ю. И. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):19–24 [Kovalkova NA, Khudyakova AD, Kashtanova EV, Polonskaya YV, Shcherbakova LV, Ragino YI. Identification of potential biomarkers of renal dysfunction in arterial hypertension in 25–45-year-olds. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh.* 2020;92(12):19–24. In Russian]. doi:10.26442/00403660.2020.12.200436
56. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2446–2451. doi:10.1093/ndt/gfl292
57. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Boeger SM, Haller H et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2456–2461. doi:10.1681/ASN.2005020179
58. Potočnjak I, Radulović B, Degoricija V, Trbušić M, Pregartner G, Berghold A et al. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2018;261:109–113. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.037
59. Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era. *Contrib Nephrol.* 2011;170:172–183. doi:10.1159/000325657
60. Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D, Wagenpfeil S, Heine GH et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(3):201–213. doi:10.1007/s00392-017-1172-4
61. Henze A, Frey SK, Raila J, Scholze A, Spranger J, Weickert MO et al. Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(1):79–83. doi:10.1016/j.bbrc.2010.01.082
62. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? *Blood Press.* 2012;21(4):233–239. doi:10.3109/08037051.2012.666393
63. Bobbert T, Raila J, Schwarz F, Mai K, Henze A, Pfeiffer AF et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):549–551. doi:10.1016/j.atherosclerosis
64. Solini A, Santini E, Madec S, Rossi C, Muscelli E. Retinol-binding protein-4 in women with untreated essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(9):1001–1006. doi:10.1038/ajh.2009.116
65. Grosjean F, Esposito P, Maccarrone R, Libetta C, Dal Canton A, Rampino T. RBP4: a culprit for insulin resistance in end stage renal disease that can be cleared by hemodiafiltration. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7270595. doi:10.1155/2017/7270595
66. Kim MJ, Lim NK, Park HY. Relationship between prehypertension and chronic kidney disease in middle-aged people in Korea: the Korean genome and epidemiology. *BMC Public Health.* 2012;12:960. doi:10.1186/1471-2458-12-960
67. Su Y, Huang Y, Jiang Y, Zhu M. The association between serum retinol-binding protein 4 levels and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Lab Med.* 2020;51(5):491–497. doi:10.1093/labmed/lmz104
68. Hamasaki Y, Doi K, Maeda-Mamiya R, Ogasawara E, Katagiri D, Tanaka T et al. A 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, sarpogrelate, reduces renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing PAI-1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(12):1796–803. doi:10.1152/ajprenal.00151.2013
69. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Пугаева М. О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология.* 2009;13(4):28–36 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Pugaeva MO. Renal hemodynamic mechanisms of formation of hypertensive nephropathy. *Nefrologiia = Nephrology.* 2009;13(4):28–36. In Russian. doi:10.24884/1561-6274-2009-13-4-28-36
70. Ishikawa A, Tanaka M, Ohta N, Ozono S, Kitamura T. Prevention of interstitial fibrosis of renal allograft by angiotensin II blockade. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3498–3501. doi:10.1016/j.transproceed.2006.10.085

71. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):203–207. doi:10.1530/EJE-07-0633
72. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841–845. doi:10.1126/science.1193032
73. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010;128(3):345–350. doi:10.1007/s00439-010-0861-0
74. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841–845. doi:10.1126/science.1193032
75. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2129–2137. doi:10.1681/ASN.2011040388
76. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2882–2890. doi:10.1681/ASN.2014050469
77. Kanji Z, Powe CE, Wenger JB, Huang C, Ankers E, Sullivan DA et al. Genetic variation in APOL1 associates with younger age at hemodialysis initiation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2091–2097. doi:10.1681/ASN.2010121234
78. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, Wasser WG. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1498–1505. doi:10.1093/ndt/gfr796
79. Ulasi I, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzel E, Feigin E et al. High population frequencies of APOL1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the Igbo people from South-Eastern Nigeria. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1–2):123–128. doi:10.1159/000353223
80. Robinson TW, Freedman BI. APOL1 genotype, blood pressure, and survival in African Americans with nondiabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2017;91(2):276–278. doi:10.1016/j.kint.2016.10.027
81. Mukamal KJ, Tremaglio J, Friedman DJ, Ix JH, Kuller LH, Tracy RP et al. APOL1 genotype, kidney and cardiovascular disease, and death in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(2):398–403. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305970
82. Ito K, Bick AG, Flannick J, Friedman DJ, Genovese G, Parfenov MG et al. Increased burden of cardiovascular disease in carriers of APOL1 genetic variants. *Circ Res.* 2014;114(5):845–850. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302347
83. Hughson MD, Hoy WE, Mott SA, Bertram JF, Winkler CA, Kopp JB. APOL1 risk variants independently associated with early cardiovascular disease death. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):89–98. doi:10.1016/j.ekir.2017.08.007
84. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WH et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension — attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int.* 2013;83(1):114–120. doi:10.1038/ki.2012.263
85. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2183–2196. doi:10.1056/NEJMoa1310345
86. Freedman BI, Hick PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.* 2009;75(7):736–745. doi:10.1038/ki.2008.701
87. Bostrom MA, Lu L, Chou J, Hicks PJ, Xu J, Langefeld CD et al. Candidate genes for non-diabetic ESRD in African Americans: a genome-wide association study using pooled DNA. *Hum Genet.* 2010;128(2):195–204. doi:10.1007/s00439-010-0842-3.
88. Cooke JN, Bostrom MA, Hicks PJ, Ng MCY, Hellwege JN, Comeau ME et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1505–1511. doi:10.1093/ndt/gfr522
89. O'Seaghdha CM, Parekh RS, Hwang SJ, Li M, Kottgen A, Coresh J et al. The MYH9/APOL1 region and chronic kidney disease in European-Americans. *Hum Mol Genet.* 2011;20(12):2450–2456. doi:10.1093/hmg/ddr118
90. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010;128(3):345–350. doi:10.1007/s00439-010-0861-0.
91. Freedman BI, Langefeld CD, Lu L, Divers J, Comeau ME, Kopp JB et al. Differential effects of MYH9 and APOL1 risk variants on FRMD3 association with diabetic ESRD in African Americans. *PLoS Genetics.* 2011;7(6):e1002150. doi:10.1371/journal.pgen.1002150
92. Owiredun WKBA, Appiah M, Obirikorang C, Adu EA, Boima V, Amos-Abanyie EK et al. Association of MYH9-rs3752462 polymorphisms with chronic kidney disease among clinically diagnosed hypertensive patients: a case-control study in a Ghanaian population. *Clin Hypertens.* 2020;26:15. doi:10.1186/s40885-020-00148-w
93. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Comeau ME, Divers J, Bleyer AJ et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3366–3371. doi:10.1093/ndt/gfp316
94. Boger CA, Gorski M, Li M, Hoffmann MM, Huang C, Yang Q et al. Association of eGFR-related loci identified by GWAS with incident CKD and ESRD. *PLoS Genet.* 2011;7(9):e1002292. doi:10.1371/journal.pgen.1002292
95. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009;41(6):712–717. doi:10.1038/ng.377
96. Boger CA, Heid IM. Chronic kidney disease: novel insights from genome-wide association studies. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):225–234. doi:10.1159/000326901
97. Khalili H, Sull A, Sarin S, Boivin FJ, Halabi R, Svajger B et al. Developmental origins for kidney disease due to shroom3 deficiency. *J Am Soc of Nephrol.* 2016;27(10):2965–2973. doi:10.1681/ASN.2015060621
98. Prokop JW, Yeo NC, Ottmann C, Chhetri SB, Florus KL, Ross EJ et al. Characterization of coding/noncoding variants for SHROOM3 in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(5):1525–1535. doi:10.1681/ASN.2017080856
99. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang Y, Franz S, Delfgaauw J et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008;14(9):931–938. doi:10.1038/nm.1857
100. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–4142. doi:10.1074/jbc.273.7.4135
101. Кармакова Т. А. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологи-

- ческий маркер (обзор). Современные технологии в медицине. 2021;13(3):64–80 [Karmakova TA. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine* = *Modern Tech Med*. 2021;13(3):64–80. In Russian]. doi:10.17691/stm2021.13.3.08
102. Egli P, Aeschbacher S, Bossard M, Eggimann L, Blum S, Meyre P et al. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chim Acta*. 2018;478:13–17. doi:10.1016/j.cca.2017.12.019
103. Meng XM, Tan PM, Li J, Lan HY. TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. doi:10.3389/fphys.2015.0008
104. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-beta: the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325–338. doi:10.1038/nrneph.2016.48
105. Chen CC, Geurts AM, Jacob HJ, Fan F, Roman RJ. Heterozygous knockout of transforming growth factor-beta1 protects Dahl S rats against high salt-induced renal injury. *Physiol Genomics*. 2013;45(3):110–118. doi:10.1152/physiolgenomics.00119.2012
106. Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, Jha S, Ledbetter SR, Roman RJ. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(3):757–767. doi:10.1152/ajpregu.00098.2002
107. Reeves WB, Andreoli TE. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(14):7667–7669. doi:10.1073/pnas.97.14.7667
108. Mai M, Jiang Y, Wu X, Liu G, Zhu Y, Zhu W. Association of TGF-β1, IL-4, and IL-10 polymorphisms with chronic kidney disease susceptibility: a meta-analysis. *Front Genet*. 2020;11:79. doi:10.3389/fgene.2020.00079
109. Jung SY, Choi JC, You SH, Kim WY. Association of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-related Outcomes in Korea: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2121–2128. doi:10.1093/cid/ciaa624
110. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KMP, Ammini AC, Gupta A, Gupta R et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7:42. doi:10.1186/1471-2350-7-42
111. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026777. doi:10.1136/bmjopen-2018-026777
112. Buraczynska M, Ksiazek P, Drop A, Zaluska W, Spasiewicz D, Ksiazek A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):979–983. doi:10.1093/ndt/gfk012
113. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. doi:10.1016/j.metabol.2006.02.008
114. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, Khalifa SMA, Mersal GAM, Emara MM et al. Angiotensinogen gene missense polymorphisms (rs699 and rs4762): the association of end-stage renal failure risk with type 2 diabetes and hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi:10.3390/genes12030339
115. Lee SR, Moon JY, Lee SH, Ihm CG, Lee TW, Kim SK et al. Angiotensinogen polymorphisms and post-transplantation diabetes mellitus in Korean renal transplant subjects. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(2–3):95–102. doi:10.1159/000343404
116. Lévesque S, Moutquin JM, Lindsay C, Roy MC, Rousseau F. Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension. *Hypertension*. 2004;43(1):71–78. doi:10.1161/01.HYP.0000104525.76016.77

Информация об авторах

Спиридонов Александр Николаевич — врач-ординатор по специальности «Кардиология» НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru;

Худякова Елена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Стрюкова Евгения Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru.

Author information

Aleksandr N. Spiridonov, Doctor Resident in the Specialty “Cardiology” of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru;

Alena D. Khudiakova, PhD, Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Evgeniia V. Strukova, PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and hormonal studies of Therapeutic Diseases of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.61:616-08

Ведение артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек на гемодиализе

М. М. Батюшин

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

Контактная информация:

Батюшин Михаил Михайлович,
ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ
Минздрава России,
Нахичеванский пер., д. 29,
г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: batyushin_mm@rostgmu.ru

*Статья поступила в редакцию
08.08.22 и принята к печати 24.10.22.*

Резюме

Статья представляет собой обзор сведений о ведении артериальной гипертензии (АГ) на гемодиализе. Данная проблема является актуальной ввиду слабой проработанности. Вместе с тем распространенность АГ на гемодиализе — 91,4%. В статье рассматриваются вопросы, касающиеся критериев определения АГ на гемодиализе и методологических подходов к ее регистрации, целевых значений артериального давления в процессе терапии. Также рассматривается понятие интрадиализной гипертензии, вопросы патогенеза АГ на гемодиализе. Автором представлены подходы к немедикаментозной терапии и лекарственному лечению больных с АГ на гемодиализе. В частности, рассмотрены подходы к контролю натрия и волемического статуса в рамках пациент-зависимых и аппарат-зависимых технологий. Представлены данные по эффективности применения отдельных классов антигипертензивных препаратов, в частности, рассмотрены классы диуретиков, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адрено-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, минералокортикоидных рецепторов. В статье отражены потребности современной клинической практики в проведении исследований доказательной медицины и определены критические точки направленности таких исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемодиализ, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Батюшин М. М. Ведение артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек на гемодиализе. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):627–640. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-627-640

Management of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease on hemodialysis

M. M. Batiushin

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

Corresponding author:

Mikhail M. Batiushin,
Rostov State Medical University,
29 Nakhichevsky lane,
Rostov-on-Don, 344022 Russia.
E-mail: batiushin_mm@rostgmu.ru

Received 08 August 2022;
accepted 24 October 2022.

Abstract

The article is a review of information about the management of arterial hypertension (AH) on hemodialysis. This problem is relevant due to poor elaboration. At the same time, the prevalence of AH on hemodialysis is 91,4 %. The article discusses surveys concerning criteria for determining AH on hemodialysis and methodological approaches to its registration, target values of blood pressure during therapy. The concept of intradialysis hypertension, issues of the pathogenesis of AH on hemodialysis are also considered. The author presents approaches to non-drug therapy and drug treatment of patients with AH on hemodialysis. In particular, approaches to the control of sodium and volemic status within the framework of patient-dependent and apparatus-dependent technologies are considered. Data on the effectiveness of the use of certain classes of antihypertensive drugs are presented, in particular, diuretics, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, beta-blockers, calcium channel antagonists, mineralocorticoid receptors are considered. The article reflects the needs of modern clinical practice in conducting evidence-based medicine research and identifies the critical points of orientation of such research.

Key words: arterial hypertension, hemodialysis, chronic kidney disease

For citation: Batiushin MM. Management of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):627–640. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-627-640

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, высока и колеблется по разным оценкам от 72 до 88 % [1]. Повышение артериального давления (АД) регистрируется у 88,8 % больных в междиализном периоде, у 86,2 % — в преддиализном периоде и у 91,4 % после процедуры диализа [2].

Определение артериальной гипертензии на гемодиализе

Следует заметить, что постановка диагноза АГ у пациентов, получающих лечение гемодиализом, имеет свои особенности, в частности, АГ диагностируется, когда АД до процедуры диализа состав-

ляет более 140/90 мм рт. ст., а АД после процедуры диализа более 130/80 мм рт. ст. [3]. Несколько лет назад данная диагностическая позиция была детализирована. В соответствии с европейским консенсусом выделены подходы к оценке АД у больных на гемодиализе [4]:

- АГ у диализных пациентов следует определять на основании измерения АД в домашних условиях или суточного мониторирования АД (СМАД). АД, измеренное в домашних условиях: среднее АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. при измерениях утром и вечером в течение 6 недиализных дней (охватывающих период 2 недели). Измерения следует проводить в спокойной обстановке, в положении пациента сидя, с опорой на спину и руку, после 5-минутного

отдыха и с двумя измерениями за раз с интервалом 1–2 минуты.

- Данные СМАД: среднее АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. при 24-часовом мониторинге в середине рабочего недидализного дня. По возможности продолжительность СМАД следует увеличить до 44 часов, то есть с охватом всего междидализного интервала в середине недели.

- Для пациентов, находящихся на гемодидализе, не рекомендуется давать какие-либо советы на основании АД, измеренного до или после процедуры дидализа. Если у этих пациентов нет возможности проведения СМАД или проведения измерений АД в домашних условиях, диагноз можно поставить на основании измерения офисного АД, проведенного в середине недели в дни без гемодидализа (среднее арифметическое из трех измерений с интервалом в 1–2 минуты, полученных в сидячем положении обученным персоналом после спокойного отдыха в течение не менее 5 минут). Порог офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., установленный современными рекомендациями для определения АГ у больных с хронической болезнью почек (ХБП), может быть использован для гемодидализных больных.

Следует заметить, что данные рекомендации европейского консенсуса далеко не всегда могут быть реализованы в части проведения СМАД и скорее носят дискуссионный характер ввиду слабой изученности данного вопроса. В связи с этим в отношении больных с АГ и ХБП, получающих лечение гемодидализом, следует рассматривать приемлемыми рекомендации по регистрации АД, обозначенные в российских национальных рекомендациях [6].

Целевые значения артериального давления

Как известно, диагностические значения АД и целевые значения, определяющие эффективность медикаментозной терапии, в большинстве случаев различаются. На настоящий момент существуют подходы к определению целевого уровня АД при ХБП в целом и на додидализной стадии. Мнения разных экспертных организаций по данному вопросу расходятся, в частности, в соответствии с позицией Европейского общества кардиологов и созвучных ей позиций Российского кардиологического общества и Национальной ассоциации нефрологов, целевым уровнем АД при ХБП является уровень менее $140/80$ мм рт. ст., а при хорошей переносимости снижения АД — менее $130/80$ мм рт. ст. [5–7]. Данная позиция основана на результатах некоторых исследований, в частности метаанализов W. C. Tsai и соавторов J. Lv и соавторов [8, 9]. Если в метаанализ W. C. Tsai и соавторов включались пациенты на додидализных стадиях ХБП, то в метаанализе J. Lv

и соавторов было небольшое количество пациентов, получавших гемодидализ, однако анализа в подгруппе дидализных пациентов не проводилось.

Вместе с тем, в соответствии с позицией международного общества нефрологов, целевым уровнем систолического АД (САД) при ХБП на додидализной стадии является значение менее 120 мм рт. ст. [10]. В основу данных противоречий положен разный взгляд на приоритеты в достижении целей антигипертензивной терапии у этой категории больных. Еще больше сложностей имеется в отношении трактовки цели антигипертензивной терапии у больных на гемодидализе. Четкого понимания, каким должно быть АД на дидализе, до сих пор не сформировано. По данным исследования DOPPS, наименьший риск смертности наблюдался при уровне САД в предидализном периоде от 130 до 159 мм рт. ст., а по данным исследования CRIC наименьший риск сердечно-сосудистой смертности — при уровне САД в предидализный период 138 – 166 мм рт. ст. [11, 12]. В небольшом исследовании BID (126 пациентов) осуществлялся сравнительный анализ двух линий антигипертензивной терапии: интенсивной (с уровнем целевого САД до дидализа 110 – 140 мм рт. ст.) и стандартной (с уровнем целевого САД до дидализа 155 – 165 мм рт. ст.) [13]. Спустя 4 месяца САД снизилось со 160 до 145 мм рт. ст. при применении интенсивной линии, но не изменилось при использовании стандартной линии, а спустя 12 месяцев средняя разница в уровнях САД до дидализа составляла $12,9$ мм рт. ст. Значимых различий в клинических исходах — частоте серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и тромбоза сосудистого доступа между группами с интенсивной и стандартной линиями терапии не наблюдалось.

В английских диabetологических рекомендациях представлены данные о целевых значениях АД у больных с сахарным диабетом, получающих лечение гемодидализом, которые составляют менее $140/90$ мм рт. ст. в междидализный период, однако эти рекомендации не распространяются на случаи отсутствия СД [14].

Следует учитывать в деле контроля АД у больных, получающих лечение гемодидализом, наличие ряда методологических трудностей. Более высокие оптимальные значения САД у дидализных больных с АГ, в отличие от больных на додидализной стадии или общей популяции, могут быть обусловлены рядом причин, в числе которых привычные отклонения от процедуры измерения АД. По данным M. Rappaccogli и соавторов (2019), только в 20% случаев измерения АД в целом соответствовали всем требованиям, предъявляемым к методике [15].

Также среди причин следует отметить гораздо больший груз сопутствующих сердечно-сосудистых и прочих заболеваний у больных на гемодиализе, например, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, кахексии, демонстрирующих высокую смертность при значениях АД ниже 130 мм рт. ст. [16]. В другом исследовании 16959 диализных пациентов в США низкие значения САД (< 120 мм рт. ст.) ассоциировалось с повышенной смертностью в первые два года наблюдения, однако высокое САД (> 150 мм рт. ст.) ассоциировалось с повышенной смертностью среди пациентов на третьем году наблюдения [17]. Таким образом, позиция Европейского, Российского кардиологических обществ и Национальной ассоциации нефрологов представляется как отражающая более оптимальное видение терапии этой категории больных, тем более, что во всех трех рекомендациях не содержится деления ХБП на додиализную и диализную стадии. Следовательно, предполагается распространение данной рекомендации о целевых уровнях при АГ при ХБП, в том числе и на диализную когорту пациентов.

Также остается до конца не выясненным вопрос о том, в какой период необходимо контролировать АД с целью максимального снижения риска смертности — преддиализный, интрадиализный, постдиализный или междиализный.

В ряде исследований показано, что перспективным может являться мониторинг АД на дому или в амбулаторных условиях в междиализный период, параметры которого связаны с риском возникновения гипертрофии левого желудочка, а также смертностью [18, 19]. В этой связи двухсуточное мониторирование в междиализный период даже рассматривается в качестве «золотого стандарта» регистрации АД у этой категории больных [20].

Интрадиализная гипертензия

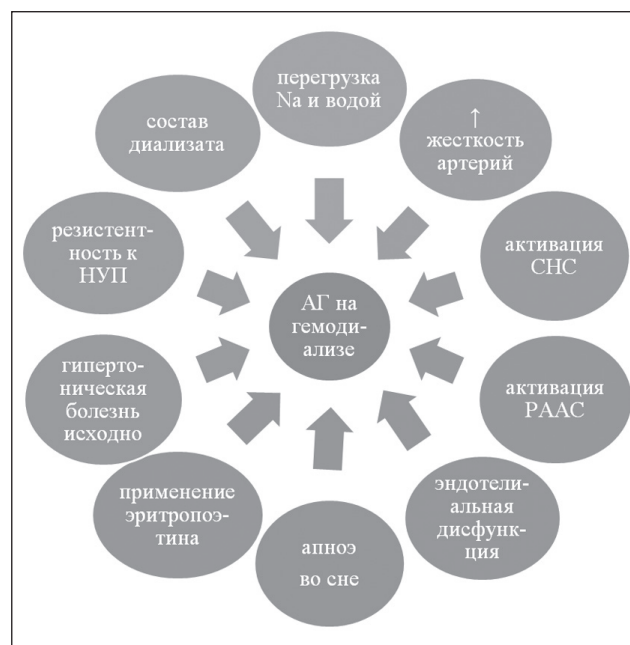
Следует заметить, что в период гемодиализа происходит не только процесс детоксикации, но и ультрафильтрации, изменений уровней электролитов крови, что, безусловно, сказывается на волемическом статусе пациента и, соответственно, на регуляции АД. В частности, выделяются феномены интрадиализной гипотензии и гипертензии. Под интрадиализной гипертензией понимают повышение САД во время процедуры гемодиализа на 10 и более мм рт. ст. По данным P. Van Buren и соавторов (2012), в течение полугода эпизоды интрадиализной гипертензии наблюдались хотя бы однократно более чем у 90 % больных [21]. Интрадиализная гипертензия возникала по крайней мере в 31 % случаев лечения в кватиле субъектов, которые испытывали ее ча-

ще всего. По данным другого, более крупного пятилетнего исследования J. Park и соавторов (2013), интрадиализная гипертензия наблюдалась у 10 % пациентов и была не эпизодической, а более стойкой [22]. Развитие интрадиализной гипертензии сопровождается повышением риска госпитализаций и смертности, а значит, требует более детального исследования возможностей контроля этого феномена [23, 24]. Исследований в отношении целесообразности возможностей эффективного лечения интрадиализной гипертензии в настоящее время практически нет.

Патофизиология артериальной гипертензии на гемодиализе

Выделяют ряд механизмов, определяющих специфику повышения АД на диализе (рис.). Исследования с применением биоимпедансной спектрометрии показывают, что примерно у половины больных на гемодиализе наблюдаются явления перегрузки объемом (так называемый оверлоуд-синдром или синдром гипергидратации), что определяет неблагоприятный прогноз в виде повышения риска смертности на 26 %, а одной из причин такого прогноза является в частности рост АД [25].

Рисунок. Причины развития артериальной гипертензии на гемодиализе



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НУП — натрийуретические пептиды; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Также важным обстоятельством, приводящим к повышению АД, является перегрузка организма пациента натрием, возникающая, как правило, по алиментарным причинам и обусловленная сниже-

нием или отсутствием клиренса натрия почками. Показано, что более высокое потребление натрия с пищей независимо связано с большей смертностью у пациентов, получающих лечение гемодиализом [26]. Повышенное потребление поваренной соли имеет ряд причин. В частности, почти 48 % диализных пациентов не знают рекомендуемую суточную норму натрия [27]. Хотя почти 80 % пациентов могут правильно определить продукты с самым высоким и самым низким содержанием натрия, 32 % не могут определить расфасованные и обработанные пищевые продукты как основной источник натрия в своем рационе. Важной причиной повышенного потребления соли является также нежелание пациентов в полной мере выполнять рекомендации врача вследствие низкой комплаентности.

Еще одной причиной повышения АД является синдром апноэ во сне, развитие которого регистрируется примерно у 60 % пациентов на гемодиализе [28]. Синдром апноэ во сне является фактором риска развития АГ, а также ее резистентности к терапии у пациентов на диализе [29]. При этом распространенность резистентной АГ возрастает семикратно в сравнении с общей популяцией пациентов с АГ [30]. Одним из объяснений частого развития синдрома апноэ во сне у больных на гемодиализе является то обстоятельство, что в положении лежа объемная перегрузка может приводить к перераспределению жидкости с нижних конечностей в область грудной клетки и шеи, вызывая повышенный отек окологлоточных тканей и верхних дыхательных путей [31]. Объемная перегрузка и специфическое перераспределение жидкости у больных на гемодиализе могут быть не только следствием, но и важной причиной синдрома обструктивного апноэ во сне [32]. Также к развитию синдрома апноэ во сне может приводить вызванная уремией нейропатия или миопатия, измененная химиочувствительность рецепторных зон дыхательного центра [33].

Важным фактором, способствующим формированию и поддержанию АГ на гемодиализе, является ремоделирование сосудистой стенки, имеющее, помимо целого ряда ассоциированных с основным процессом причин (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз), ряд специфических ХБП-зависимых и диализ-зависимых причин [34]. В частности, среди таких причин выделяют гиперфосфатемию, гиперпаратиреоз, гипер-FGF-23-емию (phosphate-growth factor-23, фактор роста фибробластов 23), гиперурикемию, приводящих к развитию сосудистой кальцификации, ригидности сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции [35].

По мере прогрессирования ХБП происходит нарастание уровня натрийуретического пептида в крови, что объясняется как реакцией на оверлоуд-синдром, так и частым сочетанием ХБП и хронической сердечной недостаточности [36]. При этом развивается постепенное снижение чувствительности почечной ткани к действию натрийуретического пептида, которое объясняется прежде всего уменьшением числа рецепторов и снижением их чувствительности к пептиду. Это в свою очередь связано, с одной стороны, с системными процессами типа хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, с другой стороны, — с необратимой потерей почечной ткани [37–39].

Повышение АД может являться следствием применения эритропоэтинов и возникает на фоне нормотензии или приводит к прогрессированию АГ примерно у 30 % больных. Причина такого повышения АД до конца не ясна, но степень повышения АД соотносится с дозой эритропоэтина. Предполагают, что экзогенный эритропоэтин повышает выработку эндотелина-1 в сосудистой стенке [40].

Таким образом, в развитии АГ на диализе помимо общеизвестных факторов патогенеза определенную роль играют также факторы, вызванные ХБП и связанные с некоторыми видами терапии ХБП. Это необходимо учитывать при формировании подходов к лечению соответствующей категории больных.

Лечение артериальной гипертензии на гемодиализе

Контроль потребления натрия и воды

Рекомендуется ограничивать потребление натрия с пищей до 2 г в день (соответствует 5 г потребления соли), что будет способствовать уменьшению чувства жажды, ограничению междиализного набора веса и облегчению возможности определения сухого веса [41]. В одном из недавних метаанализов было показано, что ограничение приема поваренной соли на 5 г/сут сопровождается снижением АД у диализных больных на 8/4 мм рт. ст. [42]. В дополнение к указанному, ретроспективный анализ показал, что низкое потребление натрия, оцениваемое с помощью 24-часового опросника, приводило к снижению потребности в ультрафильтрации, даже если это не было связано с уровнем САД до диализа [43]. Результаты этого исследования также продемонстрировали, что более высокое содержание натрия в пищевом рационе коррелирует со смертностью независимо от состояния питания пациентов.

Однако соблюдение строгих диетических ограничений для большинства больных в реальности является сложно достижимым. В частности, по данным обзора 44 исследований, касавшихся соблюде-

ния диеты больными на диализе, было показано, что средний уровень приверженности диетическим рекомендациям составляет 31,5 %, а ограничения жидкости — 68,5 % [44].

Еще одним вариантом терапевтического вмешательства, направленного на контроль содержания натрия в организме, является индивидуальный учет концентрации натрия в диализате в соответствии с преддиализной концентрацией натрия в плазме [45]. Однако данная опция представляется не столь убедительной, поскольку в ряде работ было обнаружено, что режимы гемодиализа, в частности профилирование натрия, могут увеличивать бремя интрадиализных симптомов, включая жажду, усталость и увеличение веса, наряду с сообщениями о повышенной смертности [46, 47]. Это объясняется ростом числа и выраженности эпизодов интрадиализной гипотензии [48].

Контроль волюмического статуса является сам по себе довольно большой проблемой, в том числе и ввиду субъективности ряда методик его оценки. В частности, анализ веса тела, объема выпитой жидкости, уровня центрального венозного давления, аускультации легких, данных эхокардиоскопии и так далее представляется весьма субъективным. Вместе с тем достижение «сухого веса» при относительно более точной оценке волюмического статуса может сопровождаться повышением риска развития эпизодов интрадиализной гипотензии, тромбоза сосудистого доступа и сердечно-сосудистых осложнений [49, 50]. Попытки использования в качестве маркеров, отражающих волюмический статус, сывороточный мозговой натрийуретический пептид, диаметр нижней полой вены, а также ультразвуковые технологии оценки гидратации, перспективны, но пока методологически выглядят не до конца проработанными. Исключение составляет биоимпедансная оценка, которая представляется наиболее исследованной и оправданной к применению в клинической практике [51–54].

Одним из возможных решений проблемы недовольного контроля АД может стать повышение продолжительности сеанса диализа. Было показано, что при проведении 8-часового сеанса в сравнении с 4-часовым происходило улучшение контроля АД и снижение риска смерти от всех причин на 72 % [55]. Данные аналогичной направленности были получены при 6-кратном в неделю гемодиализе в сравнении со стандартным 3-кратным при наблюдении в течение 12 месяцев [56]. Повышение скорости ультрафильтрации для борьбы с гиперволемией при сохранении короткого периода процедуры не является решением проблемы overload-синдрома, так как приводит к росту смертности.

Данные наблюдений показали, что более высокие скорости ультрафильтрации (> 13 в сравнении с ≤ 10 мл/ч/кг) связаны с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (скорректированный относительный риск (ОР) 1,71, доверительный интервал (ДИ) 95 %, 1,23–2,38) [57]. При этом рост смертности наблюдается при росте скорости ультрафильтрации уже более 6 мл/ч/ч [58]. Причинами, объясняющими рост смертности, являются интрадиализная гипотензия и гипоперфузия внутренних органов, в частности миокарда [59–61]. Следует также помнить о том, что более высокая скорость ультрафильтрации, вызывающая интрадиализную гипотензию, часто приводит к гиперволемии по причине прекращения ультрафильтрации и, в ряде случаев, болюсного введения физиологического раствора в целях борьбы с интрадиализной гипотензией.

Резюмируя вышеизложенное, в качестве рекомендаций к действию можно использовать позицию европейского консенсуса, в рамках которого немедикаментозные меры контроля АД сводятся к следующим [4]:

- Достижение индивидуального сухого веса пациентов.
- Минимизация меж- и интрадиализного прироста натрия.
- Ограничение потребления натрия до < 65 ммоль (1,5 г натрия или 4 г хлорида натрия) в день.
- Снижение содержания натрия в диализате в зависимости от додиализного уровня натрия у отдельных лиц.
- Избегание препаратов, содержащих натрий или заменяющих натрий.
- Избегание короткой (то есть < 4 ч) продолжительности диализа.

Антигипертензивная терапия

Существуют два метаанализа, в рамках которых оценивалась эффективность антигипертензивной терапии в сравнении с плацебо у больных на гемодиализе. В первый было включено восемь рандомизированных исследований с 1679 пациентами [62]. Средневзвешенный уровень САД был на 4,5 мм рт. ст. ниже, а ДАД — на 2,3 мм рт. ст. ниже у получающих антигипертензивную терапию пациентов, чем в группе плацебо. Антигипертензивная терапия сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистых событий (ОР 0,71, 95 % ДИ 0,55–0,92; $p = 0,009$), общей смертности (ОР 0,80, ДИ 0,66–0,96; $p = 0,014$) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,71, ДИ 0,50–0,99; $p = 0,044$) в сравнении с плацебо. Второй метаанализ включал в себя пять рандомизированных иссле-

дований с 1202 пациентами и также показал, что в сравнении с плацебо или отсутствием лечения антигипертензивная терапия приводила к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ: 0,56–0,84) [63]. Таким образом, необходимость применения антигипертензивной терапии при АГ у больных, получающих лечение гемодиализом, не вызывает сомнений.

Важным остается вопрос — чем лечить, какие группы антигипертензивных препаратов применять у больных на гемодиализе? В этой связи рассмотрим имеющиеся сведения о применении разных классов антигипертензивных препаратов при АГ на гемодиализе.

Диуретики

Диуретики могут использоваться для управления объемом у диализных пациентов в случае сохранения резидуального (остаточного) диуреза и сохранения чувствительности почек к их применению. Однако существуют определенные трудности в обоснованности их применения в ряде ситуаций. Более 40 % пациентов с прогрессирующей ХБП и пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, получают диуретики для контроля объема [64]. Вместе с тем среди пациентов на гемодиализе использование диуретиков резко снижается после старта лечения диализом. Более 50 % пациентов на гемодиализе прекращают терапию диуретиками в начале его применения и менее 25 % пациентов продолжают принимать диуретики спустя 6 месяцев после старта гемодиализа [65, 66].

По данным обсервационных исследований, диуретики могут улучшать волюмический статус у диализных пациентов. В исследовании 11000 пациентов с терминальной стадией ХБП продолжение приема петлевых диуретиков ассоциировалось с более низкой частотой госпитализаций по любой причине (скорректированный коэффициент заболеваемости на 7 % ниже, $p < 0,05$), но не снижением смертности (скорректированный коэффициент риска на 8 %, не достоверно) [67]. При этом применение петлевых диуретиков сопровождалось снижением частоты интрадиализной гипотензии без изменений в ежемесячных скоростях ультрафильтрации или среднего АД. В другом крупном обсервационном исследовании с участием 16000 пациентов с АГ использование диуретиков приводило к снижению вероятности роста веса после диализа и гиперкалиемии, сохранению остаточной функции почек в течение одного года и снижению риска сердечной смертности. Снижение смертности от всех причин при терапии диуретиками наблюдалось лишь на уровне тенденции [66]. Хотя эти обсервационные дан-

ные в определенной мере убедительны, требуются рандомизированные клинические исследования для подтверждения пользы от продолжительного применения диуретиков у диализных пациентов. Следует также заметить, что в случае рассмотрения вопроса о применении диуретиков на гемодиализе речь может идти в основном о петлевых диуретиках (фуросемид, торасемид).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II

В исследовании FOSIDIAL 397 пациентов на гемодиализе с гипертрофией левого желудочка, у части которых наблюдалась АГ, были рандомизированы в группы приема фозиноприла (5–20 мг/сут) в сравнении с плацебо в течение 24 месяцев. Фозиноприл не превосходил плацебо в снижении риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, несмотря на значительный гипотензивный эффект в подгруппе гипертоников (ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,68–1,26) [68]. В небольшом рандомизированном исследовании эналаприл продемонстрировал способность не только снижать АД, но и сохранять резидуальную функцию почек у больных с АГ на гемодиализе [69]. Причем его способность сохранять резидуальную функцию почек не отличается от таковой у лозартана и превосходит плацебо по данным одного рандомизированного контролируемого исследования, однако исследований о его влиянии на выживаемость у данной категории больных в настоящее время нет.

Напротив, в небольшом контролируемом исследовании кандесартан продемонстрировал способность снижать частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [70]. Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) (валсартан, кандесартан или лозартан) в сравнении с другой антигипертензивной терапией в открытом рандомизированном исследовании 366 пациентов на гемодиализе показало, что в течение 36 месяцев наблюдения применение БРА снижало риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин на 49 % (ОР: 0,51; 95 % ДИ: 0,33–0,79) [71]. Вместе с тем применение олмесартана (10–40 мг/день) в сравнении с терапией без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/БРА в рандомизированном исследовании 469 пациентов на гемодиализе с АГ не продемонстрировало преимуществ олмесартана по влиянию на первичную конечную точку, в виде комбинации смерти от всех причин, нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации при наблюдении в течение 42 месяцев (ОР: 1,00; 95 % ДИ: 0,71–1,40) [72].

Таблица

СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

	РКИ	Открытые исследования	Эффективность	Безопасность	Влияние на смертность	Противопоказания по инструкции Росздравнадзора РФ при ХБП С5 [88]
Ингибиторы ангиотензинпреарацирующего фермента						
Лизиноприл против плацебо	FOSIDIAL* [68]		Да	Да	Нет влияния	Не противопоказан (с осторожностью — тяжелые НФП)
Эналаприл против плацебо	[69]		Да	Да	Не изучено	Не противопоказан (с осторожностью при ХПН)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II						
Лозартан против эналаприла	[80]		Да	Да	Не изучено	Лозартан — не противопоказан (с осторожностью — НФП)
Кандесартан против плацебо	[70]		Да	Да	Снижение	Не противопоказан (с осторожностью — тяжелые НФП СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)
Олмесартан против терапии без ИАПФ/БРА	[72]		Да	Да	Нет влияния	СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ²
Ирбесартан против плацебо	[73]		Да	Да	Не исследовано	Не противопоказан (с осторожностью при ПН)
Кандесартан или валсартан или лозартан против терапии без БРА	[71]		Да	Да	Снижение	Валсартан — не противопоказан (СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ²) Лозартан — не противопоказан (с осторожностью — НФП)
Блокаторы медленных кальциевых каналов						
Амлодипин против плацебо	[79]		Да	Да	Снижение	Не противопоказан
Бета-адреноблокаторы						
Атенолол против Лизиноприла	NDPAL* [76]		Да	Да	Атенолол лучше лизиноприла	Не противопоказан (с осторожностью — ХПН)
Метопролол против карведилола		[77]	Да	Да	На метопрололе ниже общая и сердечно-сосудистая смертность, чем на карведилоле	Метопролол — не противопоказан (с осторожностью при СКФ < 40 мл/мин/1,73 м ²) Карведилол — не противопоказан (с осторожностью при ПН)

Продолжение таблицы

	РКИ	Открытые исследования	Эффективность	Безопасность	Влияние на смертность	Противопоказания по инструкции Росздравнадзора РФ при ХБП C5 [88]
	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Спиронолактон против плацебо	Spin-D* [81], MiREnDa* [82], [83–85], ALCHEMIST*, планируется завершение в 2024 году (Clinicaltrials.gov NCT01848639), ACHIEVE* планируется завершение в 2023 году (Clinicaltrials.gov NCT03020303)		Да	Да	Снижение	СКФ < 10 мл/мин/1,73м ²
Эплеренон против плацебо		[86, 87]	Да	Да	Нет данных	При СКФ < 30 мл/мин/1,73м ² и ХСН II ФК (с осторожностью при СКФ < 50 мл/мин/1,73м ²)
	Другие					
Сакубитрил + валсартан «до-после»	[74, 76]		Да	Да	Не исследовано	Не противопоказан (с осторожностью при СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²)

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ХБП — хроническая болезнь почек; НФП — нарушение функции почек; ХПН — хроническая почечная недостаточность; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ПН — почечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс; * — название клинического исследования.

В исследовании SARIF у 82 пациентов на гемодиализе применение ирбесартана на протяжении 12 месяцев не превосходило плацебо в отношении регрессии поражения органов-мишеней, что оценивалось путем измерения индекса массы миокарда левого желудочка и скорости пульсовой волны в аорте [73].

Противоречивые данные свидетельствуют, тем не менее, в целом о пользе применения ИАПФ или БРА при терапии АГ на гемодиализе, однако эффективность их использования и влияние на прогноз должны пройти более углубленные рандомизированные клинические исследования, а также быть обобщены в рамках метаанализов существующих исследований. В таблице представлены некоторые данные о применении антигипертензивных препаратов при АГ на гемодиализе.

Сакубитрил + валсартан

В небольшом проспективном исследовании у больных с резистентной АГ на гемодиализе было показано, что применение сакубитрила + валсартана способствовало снижению АД на 20,7/8,3 мм рт. ст. [74]. В другом проспективном 6-месячном исследовании, помимо снижения АД, введение в схему терапии сакубитрила + валсартана позволило уменьшить дозы препаратов исходной антигипертензивной терапии, а также улучшить параметры ремоделирования левого предсердия и левого желудочка [75]. Таким образом, применение сакубитрила + валсартана является перспективным направлением терапии, однако требует детального исследования влияния на смертность этой категории больных. Также перспективным является рассмотрение возможностей применения сакубитрила + валсартана у больных на гемодиализе, страдающих хронической сердечной недостаточностью, течение которой нередко усугубляется при переходе на гемодиализ.

Бета-адреноблокаторы

В исследовании HDPAL 200 пациентов на гемодиализе с АГ и эхокардиографически подтвержденной гипертрофией левого желудочка были рандомизированы для получения атенолола или лизиноприла трижды в неделю после гемодиализа [76]. Исследование HDPAL не показало различий между препаратами в изменении индекса массы левого желудочка, 44-часового амбулаторного АД в течение 12-месячного наблюдения. Пациенты на терапии лизиноприлом имели стабильно более высокое месячное контролируемое домашнее АД и нуждались в большей интенсификации базисной антигипертензивной терапии и снижении постдиализной массы тела. Исследование HDPAL было досрочно прекращено из-за повышенного риска серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов в группе лизиноприла. Частота комбинированного исхода в виде инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу обострения ХСН хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была в 2,3 раза выше у пациентов, получавших лизиноприл. В крупном ретроспективном сравнительном исследовании эффективности метопролола в сравнении с карведилолом при разных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и АГ на гемодиализе, было показано, что риск общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых исходов при терапии карведилолом был выше, чем при терапии метопрололом [77]. Вероятным объяснением данного феномена является разная диализируемость бета-блокаторов. По данным метаанализа четырех сравнительных исследований, было показано отсутствие различий в смертности от всех причин при сравнении высокодиализируемых и низкодиализируемых бета-блокаторов (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,81–1,08) [78]. Однако было отмечено значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий у тех, кто получал высокодиализируемые бета-блокаторы по сравнению с низкодиализируемыми (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,83–0,93). В частности, терапия бисопрололом как высокодиализируемым препаратом приводила к снижению смертности от всех причин (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,80–0,94). Помимо этого, терапия высокодиализируемыми бета-блокаторами сопровождалась снижением частоты сердечно-сосудистых событий (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,84–0,91) по сравнению с низкодиализируемыми. К числу высокодиализируемых бета-блокаторов, помимо бисопролола, также относятся ацебутолол, атенолол и метопролол, к числу низкодиализируемых — бетаксолол, карведилол, лабетолол и пропранолол. Таким образом, целесообразность терапии бета-блокаторами АГ на гемодиализе подтверждена,

однако требуются более детальные исследования по отдельным представителям этого класса препаратов с изучением параметров выживаемости больных.

Блокаторы кальциевых каналов

В рандомизированном клиническом исследовании 251 пациента с АГ на гемодиализе сравнивали терапию амлодипином (10 мг/день) с плацебо на протяжении 19 месяцев [79]. Терапия амлодипином сопровождалась тенденцией к снижению риска смертности от всех причин (ОР: 0,65; 95 % ДИ: 0,34–1,23), значительным снижением на 47 % возникновения вторичной конечной точки (совокупность смерти от всех причин, несмертельного инсульта, инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации и ангиопластики по поводу заболевания периферических сосудов) (ОР: 0,53; 95 % ДИ: 0,31–0,93). Остается проблема изучения эффективности других представителей класса блокаторов кальциевых каналов при АГ у больных на гемодиализе, не позволяющая в полной мере распространять успех применения амлодипина на весь класс препаратов.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Несмотря на то, что в настоящее время накоплено немало сведений об эффективности безопасности спиронолактона при лечении больных на гемодиализе, а также его способности снижать смертность больных, позволяющих определить уровень доказанности как 2В, в инструкции по его применению по-прежнему фигурирует ограничение, под которое подпадает часть пациентов на гемодиализе. В настоящее время нет данных о возможности применения других представителей класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов при АГ на гемодиализе по причине неисследованности данного вопроса. Перспективным является изучение эффективности эплеренона и финеренона, обладающих очевидными кардио- и ренопротективными свойствами.

Заключение

В лечении АГ у больных на гемодиализе остается большое количество нерешенных вопросов. Среди них вопросы диагностического плана (методология измерения АД) и лечебного плана (целевые значения АД, классы и схемы антигипертензивной терапии, немедикаментозные и аппаратные подходы к терапии). Основным путем реализации решений этих вопросов является накопление исследовательской доказательной базы, формирование которой усложняется целым рядом проблем, среди которых в числе первых стоит проблема стандартизации и рандомизации исследований с учетом множества

неоднородных факторов, искажающих результаты исследований (учета этиологии ХБП, неоднородности соблюдения диетических мер, наличия остаточной почечной функции, сохранности сердечной функции и других). Вместе с тем следует заметить, что на сегодняшний момент выработаны общие подходы к ведению АГ на гемодиализе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Doulton TWR, Swift PA, Murtaza A, Dasgupta I. Uncertainties in BP management in dialysis patients. *Semin Dial.* 2020;33(3): 223–235. doi:10.1111/sdi.12880
2. Tsikliras N, Georgianos PI, Vaios V, Minasidis E, Anagnostara A, Chatzidimitriou C et al. Prevalence and control of hypertension among patients on haemodialysis. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10):e13292. doi:10.1111/eci.13292
3. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1–S290.
4. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):620–640. doi:10.1097/HJH.0000000000001283
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314–340. doi:10.1080/08037051.2018.1527177
6. 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.org/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.* *Russ J Cardiol.* 2020;25(3):3786. In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10–82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya = Nephrology (St Petersburg).* 2021;25(5):10–82. In Russian].
8. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):792–799.
9. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949–957.
10. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S): S1–S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
11. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int.* 2012;82(5):570–580. doi:10.1038/ki.2012.136
12. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, Alper A, Anderson AH, Cuevas M et al. Blood pressure and risk of cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis: the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension.* 2017;70(2):435–443. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09091
13. Miskulin DC, Gassman J, Schrader R, Gul A, Jhamb M, Plath DW et al. BP in dialysis: results of a pilot study. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):307–316. doi:10.1681/ASN.2017020135
14. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R et al. Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association. management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):9. doi:10.1186/s12882-021-02587-5
15. Pappaccogli M, Labriola L, Van der Niepen P, Pruijm M, Vogt L, Halimi JM et al. Is blood pressure measured correctly in dialysis centres? Physicians' and patients' views. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(9):1612–1615. doi:10.1093/ndt/gfz125
16. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(3):507–517. doi:10.1016/s0272-6386(99)70188-5
17. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, Schmidt D, Rohrscheib M, Paine S et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(2):513–520. doi:10.1681/ASN.2004110921
18. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension.* 2010;55(3):762–768. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144899
19. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Saha C. Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 2006;47(1):62–68. doi:10.1161/01.HYP.0000196279.29758.f4
20. Doulton TWR, Swift PA, Murtaza A, Dasgupta I. Uncertainties in BP management in dialysis patients. *Semin Dial.* 2020;33(3): 223–235. doi:10.1111/sdi.12880
21. Van Buren P, Kim C, Toto R, Inrig J. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int J Artif Organs.* 2012;35(12):1031–1038.
22. Park J, Rhee CM, Sim JJ, Kim YL, Ricks J, Streja E et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013;84(4):795–802. doi:10.1038/ki.2013.237
23. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, Gillespie B, Patel UD, Reddan D et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):454–461. doi:10.1038/sj.ki.5002077
24. Inrig J, Patel U, Toto R, Szczech L. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):881–890. doi:10.1053/j.ajkd.2009.05.012
25. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkoosy O et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2491–2497. doi:10.1681/ASN.2016121341
26. McCausland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82(2):204–211. doi:10.1038/ki.2012.42

27. Kauric-Klein Z. Sodium knowledge, beliefs, and behaviors in patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):25–32. doi:10.1159/000502678
28. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM et al. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest.* 2012;141(6):1422–1430. doi:10.1378/chest.11-1809
29. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3503–3509. doi:10.1681/ASN.2006060659
30. Abdel-Kader K, Dohar S, Shah N, Jhamb M, Reis SE, Strollo P et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease. *J Hypertens.* 2012;30(5):960–966. doi:10.1097/HJH.0b013e328351d08a
31. Park J, Campese VM. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in end-stage renal disease. *J Hypertens.* 2012;30(5):880–881. doi:10.1097/HJH.0b013e328352f4c5
32. Tada T, Kusano KF, Ogawa A, Iwasaki J, Sakuragi S, Kusano I et al. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1190–1197. doi:10.1093/ndt/gfl748
33. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep apnea and chronic kidney disease: a State-of-the-Art Review. *Chest.* 2020;157(3):673–685. doi:10.1016/j.chest.2019.09.004
34. Laucyte-Cibulskiene A, Rimsevicius L, Gumbys L, Valanciene D, Miglinas M. Two years of maintenance hemodialysis has a pronounced effect on arterial stiffness progression. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(2):193–199. doi:10.1007/s40520-018-0971-4
35. Montero D, Haider T, Nägele MP, Barthelmes J, Cantatore S, Sudano I et al. Effects of hemodialysis on blood volume, macro- and microvascular function. *Microvasc Res.* 2020;129:103958. doi:10.1016/j.mvr.2019.103958
36. Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S et al. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONGBIRD). *Clin Res Cardiol.* 2020;109(8):1035–1047. doi:10.1007/s00392-020-01597-x
37. Bryan PM, Xu X, Dickey DM, Chen Y, Potter LR. Renal hyporesponsiveness to atrial natriuretic peptide in congestive heart failure results from reduced atrial natriuretic peptide receptor concentrations. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(5):F1636–F1644. doi:10.1152/ajprenal.00418.2006
38. Obineche E, Adeghate E, Chandranath I, Benedict S, Al Gafri L, Adem A. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rat kidneys. *Mol Cell Biochem.* 2004;261(1):3–8. doi:10.1023/b:mcbi.0000028732.15710.c2
39. Ichiki T, Jinno A, Tsuji Y. Natriuretic peptide-based novel therapeutics: long journeys of drug developments optimized for disease states. *Biology (Basel).* 2022;11(6):859. doi:10.3390/biology11060859
40. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1630–1646. doi:10.1681/ASN.2013060601
41. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure control in conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018;31(6):557–562. doi:10.1111/sdi.12741
42. Cole NI, Swift PA, He FJ, MacGregor GA, Suckling RJ. The effect of dietary salt on blood pressure in individuals receiving chronic dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2019;33(4):319–326. doi:10.1038/s41371-018-0131-5
43. Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82(2):204–211. doi:10.1038/ki.2012.42
44. Lambert K, Mullan J, Mansfield K. An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):318. doi:10.1186/s12882-017-0734-z
45. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):522–530. doi:10.2215/CJN.03360807
46. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(4):785–796. doi:10.1093/ndt/gfh102
47. Dasgupta I, Thomas GN, Clarke J, Sitch A, Martin J, Bieber B et al. Associations between hemodialysis facility practices to manage fluid volume and intradialytic hypotension and patient outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):385–393. doi:10.2215/CJN.08240718
48. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):Cd011204. doi:10.1002/14651858.CD011204.pub2
49. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53(3):500–507. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125674
50. Curatola G, Bolignano D, Rastelli S, Caridi G, Tripepi R, Tripepi G et al. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *J Nephrol.* 2011;24(4):465–473. doi:10.5301/JN.2011.7735
51. Chazot C, Vo-Van C, Zaoui E, Vanel T, Hurot JM, Lorrion C et al. Fluid overload correction and cardiac history influence brain natriuretic peptide evolution in incident haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2630–2634. doi:10.1093/ndt/gfq804
52. Franz M, Pohanka E, Tribl B, Woloszczuk W, Hörl WH. Living on chronic hemodialysis between dryness and fluid overload. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S39–S42. PMID:9185103
53. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):489–496. doi:10.1038/ki.2014.207
54. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):545–551. doi:10.1093/ndt/gfp517
55. Ok E, Duman S, Asci G, Tumuklu M, Onen Sertoz O, Kayikcioglu M et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4):1287–1296. doi:10.1093/ndt/gfq724
56. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Kliger AS et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1830–1836. doi:10.1681/ASN.2015040426
57. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011;79(2):250–257. doi:10.1038/ki.2010.383
58. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):911–922. doi:10.1053/j.ajkd.2016.06.020

59. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between hypotension and cerebral ischemia during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511–2520. doi:10.1681/ASN.2016060704
60. Seong EY, Zheng Y, Winkelmayer WC, Montez-Rath ME, Chang TI. The relationship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a Case-Control Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1517–1525. doi:10.2215/CJN.13891217
61. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1925–1431. doi:10.2215/CJN.04470709
62. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9668):1009–1015. doi:10.1016/S0140-6736(09)60212-9
63. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2009;53(5):860–866. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128116
64. St Peter WL, Sozio SM, Shafi T, Ephraim PL, Luly J, McDermott A et al. Patterns in blood pressure medication use in US incident dialysis patients over the first 6 months. *BMC Nephrol*. 2013;14:249. doi:10.1186/1471-2369-14-249
65. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009;55(3):441–451. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014
66. Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):426–431. doi:10.1053/j.ajkd.2006.12.012
67. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):95–102. doi:10.2215/CJN.05080418
68. Zannad F, Kessler M, Leher P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of furosemide and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006;70(7):1318–1324. doi:10.1038/sj.ki.5001657
69. Xydakis D, Papadogiannakis A, Sfakianaki M, Kostakis K, Stylianou K, Petrakis I et al. Residual renal function in hemodialysis patients: the role of Angiotensin-converting enzyme inhibitor in its preservation. *ISRN Nephrol*. 2012;2013:184527. doi:10.5402/2013/184527
70. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis — a randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2507–2512. doi:10.1093/ndt/gfl293
71. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):501–506. doi:10.1053/j.ajkd.2008.04.031
72. Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1579–1589. doi:10.1093/ndt/gfs590
73. Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, Christensen KL, Strandhave C, Tietze IN et al. No significant effect of angiotensin II receptor blockade on intermediate cardiovascular end points in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(3):625–637. doi:10.1038/ki.2014.69
74. Wang B, Wang GH, Ding XX, Tang HX, Zheng J, Liu BC et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):300–308. doi:10.1111/jch.14422
75. Wen Y, Xia Y, Gong Y. Effects and safety of Sacubitril/Valsartan (SV) on heart function and blood pressure in maintenance hemodialysis (MHD) patients. *Am J Transl Res*. 2022;14(5):3439–3447. PMID:35702081
76. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):672–681. doi:10.1093/ndt/gft515
77. Assimon MM, Brookhart MA, Fine JP, Heiss G, Layton JB, Flythe JE. A comparative study of carvedilol versus metoprolol initiation and 1-year mortality among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(3):337–348. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.350
78. Tella A, Vang W, Ikeri E, Taylor O, Zhang A, Mazanec M et al. β -blocker use and cardiovascular outcomes in hemodialysis: a Systematic Review. *Kidney Med*. 2022;4(5):100460. doi:10.1016/j.xkme.2022.100460
79. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3605–3612. doi:10.1093/ndt/gfn304
80. Reyes-Marín FA, Calzada C, Ballesteros A, Amato D. Comparative study of enalapril vs. losartan on residual renal function preservation in automated peritoneal dialysis. A randomized controlled study. *Rev Invest Clin*. 2012;64(4):315–21. PMID:2327581
81. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Raj DS, Hsu JY, Landis JR et al. Hemodialysis Novel Therapies Consortium. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int*. 2019;95(4):973–982. doi:10.1016/j.kint.2018.08.034
82. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, Betz C, Schneider MP, Grupp C et al. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2019;95(4):983–991. doi:10.1016/j.kint.2018.11.025
83. Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A. Long-term effects of low-dose spironolactone on chronic dialysis patients: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(2):121–128. doi:10.1016/j.jrobp.2019.12.001
84. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):528–536. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.056
85. Ni X, Zhang J, Zhang P, Wu F, Xia M, Ying G et al. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):658–663. doi:10.1111/jch.12374
86. Shavit L, Neykin D, Lifschitz M, Slotki I. Effect of eplerenone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric chronic hemodialysis patients — a pilot study. *Clin Nephrol*. 2011;76(5):388–395. doi:10.5414/cn106973
87. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):94–101. doi:10.1053/j.ajkd.2005.03.005

88. Росреестр лекарственных средств. Копия ссылки от 20.07.2022. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mn>. [the Russian register of medicines. A copy of the link from 07.20.2022. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mn>. In Russian].

Информация об авторе

Батюшин Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, заведующий нефрологическим отделением ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2733–4524, e-mail: batyushin_mm@rostgmu.ru.

Author information

Mikhail M. Batiushin, MD, Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Head of the Nephrology Department of the Rostov State Medical University, ORCID: 0000–0002–2733–4524, e-mail: batyushin_mm@rostgmu.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:303.621.34

Осведомленность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и готовность к их коррекции: результаты анкетирования пациентов и врачей с помощью открытых вопросов

Ю. Л. Беграмбекова, А. Г. Плисюк, Х. Й. Гази,
Е. И. Зимакова, А. Г. Армаганов, Я. А. Орлова
Медицинский научно-образовательный центр Московского
государственного университета имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия

Контактная информация:
Беграмбекова Юлия Леоновна,
МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова,
Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10,
Москва, Россия, 119234.
E-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru

*Статья поступила в редакцию
02.09.22 и принята к печати 07.11.22.*

Резюме

Актуальность. Оценка уровня знаний о факторах риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет важное значение для разработки профилактических программ. Показано, что осведомленность о наличии ФР не гарантирует готовности к их коррекции, и существует потенциальный разрыв между намерением и поведением. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что приверженность врача более здоровому образу жизни и контролю ФР повышает доверие пациентов к его рекомендациям. Оценка субъективного отношения к ФР развития ССЗ и готовности к их коррекции не только у пациентов, но и у врачей представляется важной задачей как для здоровья самих врачей, так и опосредованно их будущих и настоящих пациентов. **Цель исследования** — оценка субъективного отношения к ФР развития ССЗ и готовности к их коррекции у врачей и пациентов одной медицинской организации. **Материалы и методы.** В исследование были включены 58 врачей и 55 пациентов, последовательно госпитализированных в разные отделения МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. Врачи и пациенты отделения кардиологии не включались в исследование. Все вопросы о ФР ССЗ были открытыми. Количество ответов не ограничивалось. **Результаты.** В анализ вошли 58 анкет врачей и 52 анкеты пациентов. Медиана возраста врачей составила 37 [31; 48] лет, среди них было 40 % мужчин. Медиана возраста пациентов составила 61 [49; 71] лет, мужчин — 42 %. Врачи ожидаемо демонстрировали более высокую осведомленность о различных ФР ССЗ. Они называли в среднем $4,9 \pm 2,0$ ФР, а пациенты — $3,9 \pm 1,6$, однако разница была недостоверной. Врачи были более осведомлены о нарушениях углеводного обмена, неправильном питании, гиподинамии, нарушениях сна и стрессе как о ФР ССЗ (все $p < 0,001$), при этом пациенты чаще, чем врачи, указали курение (67,3 % и 27,6 % соответственно, $p < 0,001$). Врачи женского пола статистически значимо реже указывали ожирение (4,3 % и 25,7 % соответственно $p = 0,013$). В то же время они чаще, чем мужчины, указывали артериальную гипертензию (13,0 % и 2,6 % соответственно, $p = 0,018$). Врачи называли на один ФР, угрожающий их собственному здоровью, больше ($p < 0,001$). В то же время врачи были готовы попытаться изменить менее половины из этих факторов, в то время как пациенты, находящиеся на стационарном лечении, были настроены изменить две трети факторов (45,9 % и 66,1 %, $p = 0,012$). **Выводы.** Уровень осведомленности врачей о ФР ССЗ и готовности к изменениям остается относитель-

но невысоким. Для борьбы с растущим бременем ССЗ в России необходимо максимально использовать потенциал не только кардиологов, но и врачей других специальностей, как каналов достоверной информации о здоровье, разрабатывать и внедрять меры по повышению осведомленности об обстоятельствах, способствующих развитию ССЗ, а также инструментах самостоятельного управления рисками, не только среди пациентов, но и среди медицинских работников.

Ключевые слова: фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, врачи, пациенты, мотивация, осведомленность

Для цитирования: Беграмбекова Ю.Л., Плисюк А.Г., Гази Х.Й., Зимакова Е.И., Армаганов А.Г., Орлова Я.А. Осведомленность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и готовность к их коррекции: результаты анкетирования пациентов и врачей с помощью открытых вопросов. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):641–649. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-641-649

Awareness and readiness to combat risk factors for cardiovascular disease: results of a survey of patients and doctors using open questions

Y. L. Begrambekova, A. G. Plisyuk, Kh. Y. Ghazi,
E. I. Zimakova, A. G. Armaganov, I. A. Orlova
Medical Scientific and Educational Center of Moscow State
University named after M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author:
Yulia L. Begrambekova,
Medical Scientific and Educational
Center of Moscow State University
named after M. V. Lomonosov,
27 build. 10 Lomonosovskiy Avenue,
Moscow, 119234 Russia.
E-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru

Received 2 September 2022;
accepted 7 November 2022.

Abstract

Relevance. Assessment of the cardiovascular risk factors (RF) knowledge is important for the development of disease preventive programs. It is shown that awareness of the RF does not guarantee readiness for their correction, and there is a potential gap between intention and behavior. Ample evidence suggests that a physician's commitment to a healthier lifestyle and RF control increases patient confidence in his recommendations. Assessment of the subjective attitude to RF for the development of cardiovascular diseases (CVD) and the readiness for their correction not only in patients, but also in doctors is an important task both for the health of the doctors themselves and indirectly for their future and current patients. **Objective.** To assess the subjective attitude to RF for the development of CVD and the readiness for their correction in doctors and patients of one medical organization. **Design and methods.** The study included 58 doctors and 55 patients who were consecutively hospitalized in different departments of the Medical Research and Education Center of Moscow State University named after M. V. Lomonosov. Doctors and patients of the cardiology department were not included in the study. All questions about CVD RF were open. The number of answers was not limited. **Results.** The analysis included 58 questionnaires of doctors and 52 questionnaires of patients. The median age of physicians was 37 [31; 48] years, among them 40% were men. The median age of patients was 61 [49; 71] years, men — 42%. Physicians expectedly showed higher awareness of various RF for CVD. They called an average of 4.9 ± 2.0 RF, and patients — 3.9 ± 1.6 , but the difference was not significant. Physicians were more aware of carbohydrate metabolism disorders, malnutrition, physical inactivity, sleep disturbances, and stress as CVD RF (all $p < 0.001$), with more frequent

patients, than physicians indicated smoking (67,3 % and 27,6 %, respectively, $p < 0,001$). Female physicians were statistically significantly less likely to report obesity (4,3 % and 25,7 %, respectively, $p = 0,013$). At the same time, they indicated hypertension more often than men (13,0 % and 2,6 %, respectively, $p = 0,018$). Physicians named one RF that threatened their own health more ($p < 0,001$). At the same time, physicians were willing to try to change less than half of these factors, while inpatients were determined to change two-thirds of the factors (45,9 % and 66,1 %, $p = 0,012$). Conclusions. The level of physicians' awareness of CVD RF and readiness for change remains relatively low. To combat the growing burden of CVD in Russia, it is necessary to maximize the potential of not only cardiologists, but also doctors of other specialties, as channels of reliable information about health, develop and implement measures to increase awareness of the circumstances that contribute to the development of CVD, as well as tools for self-management of risks, not only among patients, but also among medical workers.

Key words: risk factor, cardiovascular diseases, doctors, patients, motivation, awareness

For citation: Begrambekova YL, Plisyuk AG, Ghazi KhY, Zimakova EI, Armaganov AG, Orlova IA. Awareness and readiness to combat risk factors for cardiovascular disease: results of a survey of patients and doctors using open questions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):641–649. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-641-649

Введение

Растущее бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с высокой распространенностью таких поведенческих факторов риска (ФР), как курение, отсутствие физической активности, нездоровое питание, избыточный вес и ожирение [1]. Профилактика этих ФР и/или уменьшение их выраженности на популяционном уровне приводит к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ [2, 3]. Оценка уровня знаний о ФР ССЗ имеет важное значение для разработки профилактических программ [4–6]. Такие исследования проводились и проводятся в различных группах населения [7–9]. Однако неоднократно было показано, что осведомленность о наличии ФР, к сожалению, не гарантирует готовности к их коррекции, и существует потенциальный разрыв между намерением и поведением, между мотивацией к изменению поведения и реальными действиями [10–12]. В обширном опросе, включившем 7947 респондентов из 22 стран, было показано, что только 56,3 % пациентов, знающих о наличии у них ожирения и проблемы переедания, 63,6 % курильщиков, 46,4 % пациентов с выраженной гиподинамией и 49,5 % неумеренно употребляющих алкоголь пациентов выражали желание и устойчивое намерение повлиять на эти негативные факторы [13]. Показано, что способность пациентов поддерживать здоровый образ жизни зависит от когнитивных и эмоциональных факторов, возраста, влияния диагноза или симптомов, социально-экономических факторов, уровня образования и психического здоровья [14]. Это касается не только пациентов, но и медицинских работников. Как и любой человек, врач, фельдшер и медицинская сестра имеют свою собственную «систему координат» в отношении ФР ССЗ, возникшую в результате взаимодействия инфор-

мации, которой они обладают, и индивидуальных психологических особенностей и условий жизни. Кроме того, показано, что высокая занятость, мужской пол и индивидуальная практика ассоциированы у врачей с большей обремененностью такими ФР, как курение, гиподинамия и употребление алкоголя [15, 16]. В статье с говорящим названием «Неблагоприятное влияние работы врачом на здоровье и благополучие: мнения выпускников медицинских вузов Великобритании 1974 и 1977 годов, опрошенных в 2014 году» приводятся данные о том, что врачебная специальность сама по себе может является ФР нездорового поведения и плохого физического и психического состояния [16]. В то же время именно от медицинского работника социумом ожидается более высокая ответственность в отношении не только пациентов, но и собственного здоровья. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что приверженность врача более здоровому образу жизни и контролю ФР повышает доверие пациентов к его рекомендациям [17, 18]. Кроме того, врачи, имеющие большее количество ФР, в меньшей степени склонны консультировать пациентов в отношении компонентов образа жизни и побуждать их к активным действиям по коррекции ФР [19]. В связи с вышеизложенным оценка субъективного отношения к ФР развития ССЗ и готовности к их коррекции не только у пациентов, но и у медицинских работников представляется важной задачей как для здоровья самих врачей, так и опосредованно их будущих и настоящих пациентов [20, 21].

Цель исследования — оценка представленности в сознании ФР развития ССЗ и готовность к их коррекции у врачей и пациентов одной медицинской организации.

Материалы и методы

В исследование были включены 58 врачей и 55 пациентов, последовательно госпитализированных в разные отделения МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. Врачи и пациенты отделения кардиологии не включались в исследование. Участникам опроса предлагалось ответить на 4 открытых вопроса.

1. Как Вы считаете, какие факторы могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний? (*Перечислите, сколько сочтете нужным*);

2. Какие из этих факторов человек может контролировать? (*Перечислите, сколько сочтете нужным*);

3. Какие факторы влияют или могут повлиять неблагоприятно на Ваше здоровье? (*Перечислите, сколько сочтете нужным*);

4. Какие из этих факторов Вы планируете в ближайшее время изменить для сохранения Вашего здоровья? (*Перечислите, сколько сочтете нужным*).

При обработке полученных данных учитывались:

- конкретизированные факторы при ответе на каждый вопрос;

- упоминание каждого ФР ССЗ.

При этом оценивались традиционные ФР ССЗ, которые в произвольной форме могли быть описаны респондентами как:

- артериальная гипертензия (повышение давления);

- нарушения сна;

- повышенный уровень холестерина в крови (жирная пища, холестерин);

- низкая физическая активность (физкультура, спорт, прогулки);

- избыточный вес/ожирение (переедание, избыточный вес, ожирение);

- курение;

- повышенный уровень глюкозы (диабет, углеводы, сладкое, повышение сахара крови);

Помимо этого, учитывалось упоминание дополнительных факторов, относящихся к следующим категориям:

- неправильное питание (кроме жирного и сладкого, но включая алкоголь);

- психологические (стресс, эмоциональное благополучие);

- внешние факторы (социальные, экономические, климатические и тому подобные).

Подсчет не зависел от того, с позитивным или негативным отношением был ассоциирован данный фактор.

Методика оценки результатов анкетирования

Ответы на вопросы оценивались исходя из следующих параметров.

1. Осведомленность врачей и пациентов о ФР оценивалась по общему количеству упоминаемых ФР при ответе на все вопросы анкеты.

2. Оценка врачами и пациентами возможности самостоятельно управлять ФР (потенциальная управляемость ФР) оценивалась как процент факторов, названных при ответе на второй вопрос анкеты, от количества факторов, названных при ответе на первый вопрос.

3. Готовность респондентов к изменениям, как намерение осуществлять действия, направленные на ведение здорового образа жизни с избеганием или коррекцией ФР, оценивалась как процент факторов, названных при ответе на четвертый вопрос анкеты, от количества факторов, названных при ответе на третий вопрос.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS version 11.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Для нормально распределенных параметров приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), а для ненормально распределенных — медиана (Мед), нижний (Нкв) и верхний (Вкв) квартили. Проверка распределений на нормальность проверялась по критерию χ^2 Пирсона. При сравнении двух групп различия оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость выявлялась на уровне $p < 0,05$.

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проводилось в соответствии с правилами ICH GCP (Качественная клиническая практика Международной конференции о гармонизации), этическими принципами, изложенными в директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования и форма добровольного информированного согласия пациента были одобрены локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова до начала проведения исследования.

Результаты

Из 58 анкет врачей все были действительны, а из 55 анкет пациентов только 52 содержали ответы на все вопросы и вошли в анализ.

Медиана возраста врачей — 37 [31; 48] лет, среди них было 39,7% мужчин. Медиана возраста пациентов составила 61 [49; 71] лет, мужчин — 42,3%.

Врачи ожидаемо демонстрировали более высокую осведомленность о различных ФР ССЗ. Они называли в среднем $4,9 \pm 2,0$ ФР, а пациенты — $3,9 \pm 1,6$, однако разница не достигла критериев значимости. Из таблицы 1 видно, что врачи были более осведомлены о нарушениях углеводного обмена,

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ И ВРАЧЕЙ

Фактор риска	Пациенты (n = 52)	Врачи (n = 58)	P
Курение	35 (67%)	16 (28%)	< 0,001
Повышенный уровень глюкозы	0 (0%)	8 (14%)	0,002
Артериальная гипертензия	3 (6%)	3 (5%)	0,987
Холестерин	0 (0%)	1 (2%)	0,692
Неправильное питание	27 (53%)	52 (90%)	< 0,001
Ожирение	8 (15%)	10 (17%)	0,801
Физическая активность	24 (46%)	52 (90%)	< 0,001
Сон	5 (11%)	38 (66%)	< 0,001
Стресс	28 (55%)	34 (59%)	0,472
Внешние факторы	17 (33%)	13 (22%)	0,244

неправильном питании, гиподинамии, нарушениях сна и стрессе как о ФР ССЗ (все $p < 0,001$), при этом пациенты чаще, чем врачи, указали курение (67% и 28% соответственно, $p < 0,001$).

Из 52 опрошенных пациентов 18 респондентов курили на момент опроса, и тем не менее 11% (2 пациента) из них не упоминали о курении как о ФР развития ССЗ. Из 34 некурящих на момент опроса 59% (20 пациентов) указали курение как ФР ССЗ. Показательно, что только 1 врач упомянул повышенный уровень холестерина в качестве ФР. Пациентами повышенный уровень холестерина вообще не упоминался, так же, как и повышенный уровень глюкозы крови, несмотря на тот факт, что 19% (10 пациентов) страдали сахарным диабетом.

Среди опрошенных пациентов 48% (25 пациентов) имели артериальную гипертензию. Опрос показал, что лишь 8% лиц в данной группе указали повышенное артериальное давление как ФР ССЗ. В общей выборке пациентов средний индекс массы тела пациентов составил 27,8 кг/м². 35% имели ожирение и у 29% пациентов индекс массы тела находился в диапазоне от 25 до 29 кг/м² (избыточная масса тела). 85% опрошенных, страдающих ожирением или избыточной массой тела, были мужчинами. При этом только чуть более половины (56%) респондентов в группе лиц, страдающих ожирением, и 47% респондентов в группе лиц с избыточной массой тела называли неправильное питание в качестве ФР. И менее 30% обеих групп указали ожирение как ФР ССЗ (рис.).

Мы провели сравнение осведомленности врачей о различных ФР в зависимости от пола. Врачи женского пола статистически значимо реже указывали ожирение (4% и 26%) соответственно, $p = 0,013$. В то же время они чаще, чем мужчины, указывали

артериальную гипертензию (13% и 3% соответственно, $p = 0,018$) (табл. 2).

Значимых отличий в названных ФР в разных возрастных группах не было как у врачей, так и у пациентов. Пациенты мужского пола не указывали артериальную гипертензию в качестве ФР. В остальном статистически значимых отличий в названных ФР у пациентов разного пола не было.

Никто из респондентов не называл отягощенную наследственность и возраст в качестве ФР.

Оценка убежденности относительно потенциальной управляемости различными ФР ССЗ и готовности к борьбе с ними. И врачи, и пациенты оценивали потенциальную возможность к управлению различными ФР примерно на одном уровне. 72% пациентов и 69% врачей считали, что человек может самостоятельно контролировать ФР ($p = 0,615$).

Врачи в среднем называли на один ФР, угрожающий их собственному здоровью, больше ($p < 0,001$). В то же время врачи были готовы попытаться изменить менее половины из этих факторов, в то время как пациенты, находящиеся на стационарном лечении, были настроены изменить две трети факторов (табл. 3).

Обсуждение

В представленном исследовании изучались взаимосвязи осведомленности, оценки управляемости и готовности к изменениям ФР ССЗ у врачей и их пациентов в отделениях некардиологического профиля. Отличительной особенностью нашей работы явилось использование так называемых «открытых» вопросов, которые редко применяются в подобных исследованиях ввиду сложности обработки. Однако применение этого метода, по некоторым данным, позволяет получить более объективную картину

Рисунок. Осознание вреда для здоровья имеющихся у пациентов факторов риска

Примечание: ФР — фактор риска; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет.

Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О ФАКТОРАХ РИСКА
В ГРУППЕ ВРАЧЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

Фактор риска	Врачи мужского пола (n = 23)	Врачи женского пола (n = 35)	P
Курение	8 (35 %)	8 (23 %)	0,350
Сахарный диабет	3 (13 %)	4 (11 %)	0,729
Артериальная гипертензия	3 (13 %)	1 (3 %)	0,018
Сердечно-сосудистые заболевания	1 (4 %)	5 (14 %)	0,048
Холестерин	1 (4 %)	0 (0 %)	0,402
Питание	21 (91 %)	32 (91 %)	0,695
Ожирение	1 (4 %)	9 (26 %)	0,013
Низкая физическая активность	18 (78 %)	32 (91 %)	0,078
Сон	14 (61 %)	24 (69 %)	0,407
Стресс	13 (57 %)	22 (63 %)	0,503

Таблица 3

**ГОТОВНОСТЬ К ИЗМЕНЕНИЯМ ОБРАЗА ЖИЗНИ.
СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ И ВРАЧЕЙ**

Показатель	Пациенты (n = 52)	Врачи (n = 58)	P
Количество ответов на 3-й вопрос, M ± SD	2,1 ± 1,4	3,2 ± 1,8	< 0,001
Количество ответов на 4-й вопрос, M ± SD	1,4 ± 1,3	1,5 ± 1,7	0,760
Готовность к изменениям, %, M ± SD	66,1 ± 1,0	45,9 ± 0,9	0,012

представлений об изучаемых параметрах и отношении к ним [22, 23].

В нашем исследовании врачи ожидаемо демонстрировали более высокий уровень осведомленности о ФР ССЗ. В то же время разница в количестве называемых ФР была ниже, чем мы предполагали увидеть ($4,9 \pm 2,0$ и $3,9 \pm 1,6$, соответственно). Врачи чаще (более 50 % опрошенных) называли нерациональное питание, низкую физическую активность и нарушения сна, а пациенты — курение, стресс и нерациональное питание. По нашему мнению, использование открытых вопросов позволило выявить субъективно более важные для наших респондентов ФР, что подтверждается данными проведенного ранее исследования «Отражение», в котором было опрошено 623 врача (средний возраст 40 лет, 85,5 % женщин). В этом исследовании мы выявили высокую обремененность такими же поведенческими ФР, которые чаще всего упоминались в представляемом исследовании. Это низкая физическая активность и избыточный вес/ожирение, которые встречались у более чем 90 % опрошенных врачей. В другом российском исследовании, опубликованном в 2019 году, также наиболее распространенными ФР были нерациональное питание — 67,6 %, гиподинамия — 45,7 %, избыток массы тела — 34,7 % [24]. В нашем исследовании у пациентов абсолютным лидером среди представленных в сознании ФР являлось курение, что можно связать с дополнительным влиянием средств массовой информации. Таким образом, более высокая медицинская грамотность врачей ожидаемо выразилась в более высокой представленности ФР как при ответе на первый вопрос («Как Вы считаете, какие факторы образа жизни человека могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний?»), так и при ответе на 3-й вопрос («Какие факторы влияют или могут повлиять неблагоприятно на Ваше здоровье?»).

Субъективная оценка важности ФР возникает у человека в результате комплекса внешних и внутренних факторов. К внешним факторам относятся: культура (традиции), популяризация и профессиональная трансляция научных данных, «агитации» и поведенческого примера лидеров мнения. К внутренним относятся индивидуально-психологические характеристики (характер, особенности личности); обстоятельства жизни, в том числе не только обеспечивающих протекцию здорового образа жизни, но и экстремально фокусирующих внимание на факторах, прямо или опосредованно угрожающих жизни и трудоспособности. Пациенты в нашем исследовании были старше, чем врачи, они находились в стационаре, что, несомненно, повышало степень их

обеспокоенности состоянием собственного здоровья и приводило к более высокой мотивации в отношении изменений образа жизни. Аналогичные данные были получены в исследовании Siewert–Markus и соавторов, в котором около 66 % пациентов при выписке планировали изменить образ жизни для борьбы с имеющимися у них ФР ССЗ [25]. В то же время сравнение поведения врачей и пациентов в отношении уверенности в потенциальной возможности модификации ФР и готовности к их коррекции еще раз проиллюстрировало хорошо доказанный факт отсутствия устойчивой связи между знанием и действием [13, 26]. У опрошенных нами врачей наблюдалась тревожная тенденция к низкой оценке потенциальной возможности влияния на ФР (69 % против 72 % у пациентов), и еще меньшая готовность к активным действиям (46 % у врачей против 66 % у пациентов). Наши данные подчеркивают необходимость создания профессиональной среды, стимулирующей врачей ответственно относиться к собственному здоровью. Эта задача приобретает особое значение с учетом важности «здоровых привычек» не только для личного благополучия врача, но и в качестве фактора, во многом определяющего его профессиональное поведение в отношении профилактики ФР у пациентов. Врачи чаще рекомендовали пациентам увеличение физической активности, если они сами регулярно занимались спортом (отношение шансов (ОШ) 3,19; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,96–5,18), а независимыми предикторами недостаточного консультирования в области повышения физической активности были неуверенность медицинского работника в отношении важности физической активности для сохранения здоровья (ОШ 4,86; 95 % ДИ: 1,70–13,91), а также частота пульса в покое, которая объективно отражает общий уровень тренированности индивида (ОШ 3,45; 95 % ДИ: 1,46–8,18) [19, 27, 28]. В уже упоминавшемся исследовании «Отражение», в котором изучалась обремененность врачей поведенческими ФР, было показано, что врачи, имеющие большее количество и выраженность поведенческих ФР, менее активно выявляют и влияют на эти факторы у своих пациентов [19].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести то, что исследование проводилось в одном центре и, как следствие, включало относительно небольшое количество опрошенных. Мы также не определяли распространенность артериальной гипертензии, ожирения и избыточного веса у врачей, и не могли сравнить реальную распространенность этих ФР с представленностью их в сознании.

Заключение

Как показали наше и другие исследования, врачи больше знают о ССЗ ФР, но все же уровень их осведомленности и готовности к изменениям остается относительно невысоким. Для борьбы с растущим бременем ССЗ в России критически важно совершенствовать технологии «здоровьесбережения». Необходимо максимально использовать потенциал не только кардиологов, но и врачей других специальностей, как каналов достоверной информации о здоровье. Учитывая важность роли врача в формировании здорового образа жизни, нужно разрабатывать и внедрять меры по повышению осведомленности об обстоятельствах, способствующих развитию ССЗ, а также инструментах самостоятельного управления рисками, в первую очередь — среди медицинских работников.

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова на 2022 год. / The work was carried out within the framework of the state task of the Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University named after M. V. Lomonosov for 2022.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Peters R, Ee N, Peters J, Beckett N, Booth A, Rockwood K et al. Common risk factors for major noncommunicable disease, a systematic overview of reviews and commentary: the implied potential for targeted risk reduction. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2019;10:204062231988039. doi:10.1177/2040622319880392
2. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460–495. doi:10.1177/2047487320913379
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Begrambekova YuL, Efremushkina AYU, Kozhedub YaA, Smirnova EA, Terekhovskaya YuV, Adonina EV et al. Physical training in patients with chronic heart failure: level of involvement, as well as psychosocial, anamnestic and iatrogenic factors that determine the motivation to practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(4):18–23 [Беграмбекова Ю.Л., Ефремушкина А.Ю., Кожедуб Я.А., Смирнова Е.А., Тереховская Ю.В., Адонина Е.В. и др. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям. *Кардиология*. 2020;60(4):18–23. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2020.4.n738
5. Li Y, Lu Y, Hurwitz EL, Wu Y. Gender disparities of heart disease and the association with smoking and drinking behavior among middle-aged and older adults, a cross-sectional study of data from the US health and retirement study and the China health and retirement longitudinal study. *Int J Envir Res Publ Health*. 2022;19(4):2188. doi:10.3390/ijerph19042188
6. Dennison RA, Feldman AL, Usher-Smith JA, Griffin SJ. The association between psychosocial factors and change in lifestyle behaviour following lifestyle advice and information about cardiovascular disease risk. *BMC Public Health*. 2018;18(1):731. doi:10.1186/s12889-018-5655-7
7. Bartlo P, Irion G, Voorhees J. Assessment of the knowledge level regarding cardiovascular disease risk factors: comparison across age groups. *J Community Health*. 2020;45(5):1030–1037. doi:10.15761/PMRR.1000211
8. Homko CJ, Santamore WP, Zamora L, Shirk G, Gaughan J, Cross R et al. Cardiovascular disease knowledge and risk perception among underserved individuals at increased risk of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23(4):332–337. doi:10.1097/01.JCN.0000317432.44586.aa
9. Alwan H, William J, Viswanathan B, Paccaud F, Bovet P. Perception of cardiovascular risk and comparison with actual cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(5):556–561. doi:10.1097/HJR.0b013e32832d194d
10. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):123–132. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.024
11. Kitakata H, Kohno T, Kohsaka S, Fujino J, Nakano N, Fukuoka R et al. Patient confidence regarding secondary lifestyle modification and knowledge of ‘heart attack’ symptoms following percutaneous revascularisation in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019119. doi:10.1136/bmjopen-2017-019119
12. Celentano A, Palmieri V, Panico S, Russo C, Arezzi E, Pezzullo S et al. Individuals’ cardiovascular risk profile projected by family doctors and individuals’ knowledge of cardiovascular risk factors: a challenge for primary prevention. The cardiovascular risk prevention project “Help Your Heart Stay Young”. *It Heart J: Office J It Fed Cardiol*. 2005;6(7):557–564. PMID: 16274017
13. Bulc M, Švab I, Godycki-Cwirko M. Factors that affect readiness to change lifestyle: a 22-country survey from primary care. *Eur J General Pract*. 2015;21(1):33–38. doi:10.3109/13814788.2014.912269
14. Ochieng BM. Factors affecting choice of a healthy lifestyle: implications for nurses. *Br J Community Nurs*. 2006;11(2):78–81. doi:10.12968/bjcn.2006.11.2.20445
15. Mahler L, Sebo P, Favrod-Coune T, Moussa A, Cohidon C, Broers B. The prevalence of five lifestyle risk factors in primary care physicians: a cross-sectional study in Switzerland. *Prev Med Rep*. 2022;26:101740. doi:10.1016/j.pmedr.2022.101740
16. Smith F, Goldacre MJ, Lambert TW. Adverse effects on health and wellbeing of working as a doctor: views of the UK medical graduates of 1974 and 1977 surveyed in 2014. *J R Soc Med*. 2017;110(5):198–207. doi:10.1177/0141076817697489
17. Schwartz JS, Lewis CE, Clancy C, Kinosian MS, Radany MN, Koplan JP. Internists’ practices in health promotion and disease prevention: a survey. *Ann Intern Med*. 1991;114(1):46–53. doi:10.7326/0003-4819-114-1-46
18. Gilpin EA, Pierce JP, Johnson M, Bal D. Physician advice to quit smoking: results from the 1990 California tobacco survey. *J General Intern Med*. 1993;8(10):549–553. doi:10.1007/BF02599637
19. Drapkina OM, Begrambekova YuL, Orlov DO, Shepel RN, Samojlov TV. Determination of factors influencing the desire and possibilities of prevention of inactivity and other behavioral risk

factors by primary care physicians (REFLECTION). The results of a one-time survey. *Kardiologiia = Cardiology*. 2022;62(5):9–17. doi:10.18087/cardio.2022.5.n2022

20. Bleich SN, Bennett WL, Gudzone KA, Cooper LA. Impact of physician BMI on obesity care and beliefs. *Obesity*. 2012;20(5):999–1005. doi:10.1038/oby.2011.402

21. Puhl RM, Gold JA, Luedicke J, DePierre JA. The effect of physicians' body weight on patient attitudes: implications for physician selection, trust and adherence to medical advice. *Inter J Obesity*. 2013;37(11):1415–1421. doi:10.1038/ijo.2013.33

22. Marcinowicz L, Chlabicz S, Grębowski R. Open-ended questions in surveys of patients' satisfaction with family doctors. *J Health Serv Res Policy*. 2007;12(2):86–89. doi:10.1258/135581907780279639

23. Takemura Y, Sakurai Y, Yokoya S, Otaki J, Matsuoka T, Ban N et al. Open-ended questions: are they really beneficial for gathering medical information from patients? *Tohoku J Exp Med*. 2005;206(2):151–154. doi:10.1620/tjem.206.151

24. Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, Almikeeva AA, Pimenov ID, Starovoytova EA et al. The rate of risk factors for chronic non-communicable diseases among mid-level medical staff in the Russian Federation in case of the Tomsk Region. *Russ J Prev Med Public Health*. 2019;22(3):31–36 [Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А. и др. Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у среднего медицинского персонала в Российской Федерации на модели Томской области. Профилактическая медицина. 2019;22(3):31–6. In Russian]. doi:10.17116/profmed20192203131

25. Siewert-Markus U, Ulbricht S, Gaertner B, Zyriax B-C, Dörr M, Tobschall S et al. Behavioral health risk factors and motivation to change among cardiovascular general hospital patients aged 50 to 79 years. *Nutrients*. 2022;14(9):1963. doi:10.3390/nu14091963

26. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction study (I-PRESERVE). *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(1):27–35. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932996

27. Sherman SE, Hershman WY. Exercise counseling: how do general internists do? *J General Internal Med*. 1993;8(5):243–248. doi:10.1007/BF02600089

28. McKenna J, Naylor PJ, McDowell N. Barriers to physical activity promotion by general practitioners and practice nurses. *Br J Sports Med*. 1998;32(3):242–247. doi:10.1136/bjism.32.3.242

Информация об авторах

Беграмбекова Юлия Леоновна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000–0001–7992–6081, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru;

Плисюк Алина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, e-mail: apl.cardio@yandex.ru;

Гази Халед Йосср — ординатор МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, e-mail: Yossr98@gmail.com;

Зимакова Екатерина Игоревна — аспирант факультета фундаментальной медицины МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, e-mail: zimakova@rector.msu.ru;

Армаганов Арташес Георгиевич — ведущий инженер научно-исследовательской лаборатории компьютерных технологий в медицине МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, e-mail: armaganov@list.ru;

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000–0002–8160–5612, e-mail: YAOrolova@mc.msu.ru.

Author information

Yulia L. Begrambekova, PHD, Leading Researcher of the Department of Age-Associated Diseases, Moscow Scientific and Educational Center named after M. V. Lomonosov, ORCID: 0000–0001–7992–6081, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru;

Alina G. Plisyuk, PhD Senior Researcher, Department of Age-Associated Diseases, Moscow Scientific and Educational Center named after M. V. Lomonosov, e-mail: apl.cardio@yandex.ru;

Ghazi Khaled Yossr, Resident, International Scientific and Educational Center, Moscow State University named after M. V. Lomonosov, e-mail: Yossr98@gmail.com;

Ekaterina I. Zimakova, Postgraduate student of the Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M. V. Lomonosov, e-mail: zimakova@rector.msu.ru;

Artashes G. Armaganov, Leading Engineer of the Research Laboratory of Computer Technologies in Medicine, Moscow Research and Educational Center Moscow State University named after M. V. Lomonosov, e-mail: armaganov@list.ru;

Iana A. Orlova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Age-Associated Diseases, Moscow Research and Educational Center named after M. V. Lomonosov, ORCID: 0000–0002–8160–5612, e-mail: YAOrolova@mc.msu.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1/4:616-08-053.9

Гипотензивные эффекты комбинаций лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемой артериальной гипертензией

Ф. А. Коваленко, С. Г. Канорский

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

Контактная информация:

Коваленко Федор Андреевич,
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4,
Краснодар, Россия, 350063.
E-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
24.08.22 и принята к печати 05.09.22.*

Резюме

Цель исследования — оценить встречаемость артериальной гипотензии, ортостатической гипотензии (ОГ), пониженного артериального давления (АД) и их клинических проявлений у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемым течением артериальной гипертензии (АГ), принимающих комбинации препаратов на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). **Материалы и методы.** В исследование был включен 171 житель Краснодарского края мужского и женского пола с АГ, контролируемой медикаментозно (АД менее 140/90 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии, содержащей ИАПФ периндоприл), и заболеваниями атеросклеротического генеза. Всем больным проводили анкетирование, тестирование на контроль равновесия, определяли риск падений по шкале Морсе, гипотензию в ортостазе, измеряли офисное АД, выполняли суточное мониторирование АД с определением индексов времени гипотензии и времени пониженного АД. **Результаты.** Наиболее часто пациенты принимали комбинации ИАПФ с блокаторами кальциевых каналов (БКК) (28,1 % случаев), бета-адреноблокаторами (ББ) (27,1 %) или диуретиками (29,1 %). При оценке риска падений по шкале Морсе отмечался значимо более низкий его уровень у пациентов, принимавших комбинацию периндоприла с БКК в сравнении с получавшими периндоприл с ББ (15 против 25 баллов соответственно, $p = 0,042$). Больные, принимавшие периндоприл и БКК, теряли равновесие в положении «ноги вместе» в 19,3 % и в «тандемном» или «полутандемном» положении стоп в 29,8 % случаев, что было сопоставимо с группой принимавших периндоприл и диуретик (22,0 % и 33,9 % соответственно) и значимо ниже, чем в группе с терапией периндоприлом и ББ (34,5 % и 50,9 % соответственно, $p = 0,043$). Индексы времени пониженного систолического АД и диастолического АД при терапии периндоприлом и БКК были значимо ниже соответствующего показателя в группах пациентов, получавших периндоприл и ББ (22 % и 17 % против 27 % и 21 % соответственно, $p_1 = 0,020$, $p_2 = 0,047$), а индекс времени пониженного систолического АД для комбинации периндоприла и диуретика — ниже, чем для комбинации периндоприла и ББ (23 % против 27 % соответственно, $p = 0,037$). **Заключение.** Полученные данные о частоте встречаемости артериальной гипотензии, ОГ и пониженного АД у пациентов пожилого и старческого возраста

свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения рисков медикаментозной гипотонии с целью большей персонализации лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, суточное мониторирование, антигипертензивная терапия, персонализация терапии

Для цитирования: Коваленко Ф.А., Канорский С.Г. Гипотензивные эффекты комбинаций лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемой артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):650–658. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-650-658

Hypotensive effects of drug combinations in elderly and senile patients with controlled arterial hypertension

F. A. Kovalenko, S. G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Fedor A. Kovalenko,
Kuban State Medical University,
4 Mitrofan Sedina str.,
Krasnodar, 350063 Russia.
E-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru

*Received 24 August 2022;
accepted 05 September 2022.*

Abstract

Objective. To assess the frequency of arterial hypotension, orthostatic hypotension, low blood pressure (BP) and their clinical manifestations in the group of elderly and senile patients with a controlled course of arterial hypertension (AH), taking combinations of drugs based on an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). **Design and methods.** The study included 171 male and female residents of Krasnodar territory with drug-controlled AH (BP less than 140/90 mm Hg in the background of previous antihypertensive therapy containing an ACEI perindopril), and with diseases of atherosclerotic genesis. All patients were questioned, tested for balance control, assessed for the risk of falls according to the Morse scale, hypotension in orthostasis was determined, measured office BP, carried out daily monitoring of BP with the determination of the time indices of hypotension and low BP. **Results.** Most often patients took a combination of ACEI with calcium channel blockers (CCB) (28,1 % of cases), beta-blockers (BB) (27,1 %) or diuretics (29,1 %). Assessing the risk of falls on the Morse scale, there was a significantly lower level in patients who took the combination of perindopril with CCB compared with those who received perindopril with BB (15 versus 25 points respectively, $p = 0,042$). Patients receiving perindopril and CCB lost balance in the “legs together” position in 19,3 % and in the “tandem” or “semi-tandem” position of the feet in 29,8 % of cases, that could be compared to the group taking perindopril and a diuretic (22 % and 33,9 %, respectively) and significantly lower than in the groups with perindopril and BB therapy (34,5 % and 50,9 %, respectively, $p = 0,043$). The time index of low systolic and diastolic BP during therapy with perindopril and CCB was significantly lower than the corresponding indicator in the groups of patients treated with perindopril and BB (22 % and 17 % versus 27 % and 21 %, respectively, $p_1 = 0,020$, $p_2 = 0,047$), and the time index of low systolic BP for the combination of perindopril and diuretic is lower than for the combination of perindopril and BB (23 % versus 27 %, respectively, $p = 0,037$). **Conclusions.** The data obtained on the frequency of arterial hypotension, orthostatic hypotension and low BP in the group of elderly and senile patients indicate the advisability of further studying the risks of drug hypotension in order to better personalize the treatment of AH.

Key words: arterial hypertension, arterial hypotension, orthostatic hypotension, 24-hour monitoring, antihypertensive therapy, personification of therapy

For citation: Kovalenko FA, Kanorskii SG. Hypotensive effects of drug combinations in elderly and senile patients with controlled arterial hypertension. Atrial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):650–658. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-650-658

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и осложнения атеросклероза являются ведущими причинами заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Увеличение в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста способствует все более широкой распространенности сочетания АГ и клинически значимого атеросклероза, в том числе ишемической болезни сердца [1].

Согласно действующим рекомендациям по лечению АГ, при ее сочетании с ишемической болезнью сердца к препаратам выбора относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [2]. При этом, основываясь на результатах исследования SPRINT [3], предложены новые, более низкие, целевые уровни артериального давления (АД) и, как правило, комбинированная антигипертензивная терапия уже на старте лечения [2, 4].

Несмотря на наличие терапии с доказанным положительным влиянием на прогноз, остаточный риск смерти от АГ и атеросклеротических заболеваний, особенно при их сочетании, остается высоким [5]. Поэтому представляются актуальными изучение патофизиологических механизмов осложнений АГ у пациентов пожилого и старческого возраста, стратификация пациентов по риску неблагоприятных исходов, а также поиск возможных методов улучшения прогноза.

Среди распространенных прогностически значимых факторов упоминаются неадекватный гемодинамический ответ на фармакотерапию АГ в ортостазе, а также частые и продолжительные периоды гипотензии [6]. Ортостатическая гипотензия (ОГ) регистрируется у 6–35% пациентов в общей популяции, при этом частота ее встречаемости увеличивается с возрастом, достигая пика в пожилой и старческой возрастных группах. Накапливаются данные о независимом негативном прогностическом влиянии ОГ, повышении риска ишемических сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов пожилого и старческого возраста [7, 8]. Возрастает понимание роли ОГ в реальной клинической практике. Например, в 2013 году тесты на ОГ в Европе рекомендовались только для отдельных категорий пациентов, но уже в 2018 году они были введены в качестве обязательных при первичном приеме для всех больных с сердечно-сосудистой патологией [2].

Необходимо учитывать такой частый симптом артериальной гипотензии, как лекарственно-индуцированное головокружение, которое вносит дополнительные ограничения в нормальную жизнедеятельность пациентов, увеличивает риск падения и последующей травматизации [9, 10]. Кроме того, отмечается важность хронобиологических аспектов изменения систолического АД (САД), учитывая недавно установленную связь избыточного снижения дневного САД, по сравнению с ночным, с увеличением риска деменции у пожилых пациентов [11].

Суточное мониторирование АД (СМАД) у пациентов пожилого возраста с АГ и клинически значимым атеросклерозом не включено в перечень обязательных рутинных методов обследования у всех больных в отечественных рекомендациях. Отсутствуют калькуляторы риска ортостатических реакций, учитывающие большое количество факторов, включающие не только данные анамнеза и ортостатическую пробу, но и патофизиологические аспекты, в том числе хронобиологические особенности суточного профиля АД и влияние отдельных схем медикаментозной терапии. Четко не выделены и не обоснованы рекомендованные нижние границы САД и диастолического АД (ДАД) по результатам СМАД. Изучение и дальнейший поиск решения этих вопросов представляются актуальными в условиях проведения более интенсивной современной антигипертензивной терапии, будут способствовать реализации пациент-ориентированного подхода при выборе более безопасного комбинированного лечения АГ в пожилом и старческом возрасте.

Цель исследования — оценка встречаемости артериальной гипотензии, ОГ, пониженного АД и их клинических проявлений у пациентов пожилого и старческого возраста с контролируемой АГ, принимающих комбинации препаратов на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Материалы и методы

Обследован 171 житель Краснодарского края мужского и женского пола. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 65 до 85 лет

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Значение
Возраст, годы	74 (67–83)
Длительность АГ, годы	20 (10–26)
ИМТ, кг/м ²	26,9 (22,3–33,2)
Офисное САД, мм рт. ст.	127 (109–138)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	75 (62–84)
ЧСС, уд/мин	68 (61–83)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

с медикаментозно контролируемой АГ — офисное АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии, включавшей ИАПФ периндоприл и ББ/БМК/диуретики, и стабильно протекающими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

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

Пациенты не включались в исследование при наличии любого из критериев: установленный диагноз клапанного порока сердца, кардиомиопатии; предшествовавшая реваскуляризация артерий; острое нарушение мозгового/коронарного кровообращения в предшествующие 6 месяцев; сахарный диабет; системный аутоиммунный процесс; наличие хронических инвалидизирующих заболеваний; злокачественные заболевания; инфекционное заболевание на момент включения в исследование; невозможность соблюдения протокола исследования.

На начальном этапе обследования проводилось анкетирование, в ходе которого устанавливалось, антигипертензивные препараты каких групп получают пациенты, исключалась старческая астения (с помощью анкеты «Возраст не помеха»), рассчитывался риск падений по шкале Морсе.

Всем пациентам выполнялись общеклиническое и антропометрическое исследование (измерение АД, роста, массы тела, окружностей талии и бедер), а также функциональное тестирование с применением ортостатической пробы (АД через 7 минут в горизонтальном положении и через 1, 2, 3 минуты после перехода в вертикальное положение). Положительным результатом ортостатической

пробы считали снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и ДАД ≥ 10 мм рт. ст. [6]. Кроме того, оценивалось наличие нарушений равновесия с использованием теста на его сохранение в течение 10 секунд. Обследуемым предлагали выполнить пробу в трех положениях стоя — «стопы вместе», «полутандемное» и «тандемное» положение [12, 13].

Всем больным выполнялось СМАД с использованием аппаратного комплекса ООО «Петр Телегин» (BPLabVasotens, Россия). Исследование проводилось с сохранением свободной двигательной активности с дневным интервалом измерения АД 15 минут и ночным 30 минут. При обработке результатов оценивали индексы (процент) времени гипотензии (ИБГ) САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы. Гипотензией считали АД днем менее 90/60 мм рт. ст., ночью 80/50 мм рт. ст.; в качестве пониженного АД рассматривали показатели менее 120/70 мм рт. ст. днем и 110/60 мм рт. ст. ночью.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием пакета программ StatTech v2.8.8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. В качестве критического уровня значимости использовали $p < 0,05$.

Результаты

Анализ схем приема обследованными антигипертензивных лекарственных препаратов продемонстрировал следующее распределение их свободных или фиксированных комбинаций по частоте применения (табл. 2). При дальнейшей обработке данных рассматривались 3 группы пациентов: 1-я — получавшие периндоприл + БКК; 2-я — получавшие периндоприл + ББ; 3-я — получавшие периндоприл + диуретик; 4-я группа с другими схемами терапии была из исследования исключена, ввиду большой ее гетерогенности и малого количества пациентов.

При оценке риска падений по шкале Морсе обращал на себя внимание значимо более низкий его уровень у пациентов, принимавших комбинацию периндоприла с БКК, в сравнении с получавшими периндоприл в сочетании с ББ (15 против 25 баллов соответственно, $p = 0,042$) (табл. 3).

Кроме того, на фоне терапии периндоприлом и ББ отмечалось большее количество пациентов с нарушением равновесия. Больные, получавшие периндоприл и ББ, теряли равновесие в положении «ноги вместе» в 34,5 % и в «тандемном» или «полутандемном» положении стоп — в 50,9 % случаев, в сравнении с группой принимавших периндоприл и БКК (19,3 % и 29,8 % случаев соответственно, $p = 0,043$) и группой с терапией периндоприлом и диуретиком (22,0 % и 33,9 % случаев соответственно) (табл. 4).

Оценка снижения АД в ортостазе у обследованных пациентов выявляла более выраженную частоту ортостатической реакции в группе получавших комбинированную терапию периндоприлом и ББ, значимо отличавшуюся от группы принимавших периндоприл и БКК, (12,3 % против 27,3 % соответственно, $p = 0,048$) (табл. 5).

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Комбинация препаратов	Количество пациентов n (%)
Периндоприл + БКК	57 (28,1 %)
Периндоприл + ББ	55 (27,1 %)
Периндоприл + диуретик	59 (29,1 %)
Другие схемы терапии	32 (15,7 %)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы.

Таблица 3

РИСК ПАДЕНИЙ ПО ШКАЛЕ МОРСЕ

Комбинация препаратов	Риск в баллах
Периндоприл + БКК	15 (15–25)*
Периндоприл + ББ	25 (15–30)
Периндоприл + диуретик	25 (15–30)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы; * — $p = 0,042$ при сравнении показателей пациентов, получавших периндоприл + блокаторы кальциевых каналов и периндоприл + бета-адреноблокаторы.

Таблица 4

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ РАВНОВЕСИЯ

Комбинация препаратов	Нарушение равновесия в положении «ноги вместе», n (%)	Нарушение равновесия в «полутандемном» и «тандемном» положении стоп, n (%)
Периндоприл + БКК	11 (19,3)	17 (29,8)
Периндоприл + ББ	19 (34,5)	28 (50,9)*
Периндоприл + диуретик	13 (22,0)	20 (33,9)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы; * — $p = 0,043$ при сравнении показателей пациентов, получавших периндоприл + блокаторы кальциевых каналов и периндоприл + бета-адреноблокаторы.

Таблица 5

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ С ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Комбинация препаратов	Положительный ответ на ортостатическую пробу, n (%)
Периндоприл + БКК	7 (12,3)*
Периндоприл + ББ	15 (27,3)
Периндоприл + диуретик	9 (15,3)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы; * — $p = 0,048$ при сравнении показателей пациентов, получавших периндоприл + блокаторы кальциевых каналов и периндоприл + бета-адреноблокаторы.

Таблица 6

СРЕДНЯЯ НАГРУЗКА ГИПОТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ

Примечание	Периндоприл + БКК	Периндоприл + ББ	Периндоприл + диуретик
ИВГ САД (%)	3 (1–7)	4 (2–7)	4 (2–8)
ИВГ САДд (%)	4 (1–7)	4 (2–7)	5 (2–7)
ИВГ САДн (%)	2 (0–5)	2 (1–7)	4 (2–8)
ИВГ ДАД (%)	3 (2–5)	4 (2–7)	4 (2–6)
ИВГ ДАДд (%)	3 (2–5)	4 (3–6)	3 (2–5)
ИВГ ДАДн (%)	2 (1–6)	4 (2–8)	5 (2–7)

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы; ИВГ — индекс времени гипотонии; САД — систолическое артериальное давление; САДд — дневное систолическое артериальное давление; САДн — ночное систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДАДд — дневное диастолическое артериальное давление; ДАДн — ночное диастолическое артериальное давление.

Таблица 7

СРЕДНЯЯ НАГРУЗКА ПОНИЖЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ

Показатель	Периндоприл + БКК	Периндоприл + ББ	p
ИВП САД (%)	22 (10–26)*	27 (16–33)	0,020
ИВП САДд (%)	21 (11–31)*	29 (16–35)	0,049
ИВП САДн (%)	16 (8–24)*	24 (12–31)	0,003
ИВП ДАД (%)	17 (7–19)*	21 (12–28)	0,047
ИВП ДАДд (%)	15 (7–20)	20 (12–26)	н/д
ИВП ДАДн (%)	12 (5–17)*	18 (10–24)	0,032

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-адреноблокаторы; ИВП — индекс времени пониженного артериального давления (%); САД — систолическое артериальное давление; САДд — дневное систолическое артериальное давление; САДн — ночное систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДАДд — дневное диастолическое артериальное давление; ДАДн — ночное диастолическое артериальное давление; н/д — недостоверно ($p \geq 0,05$).

**СРЕДНЯЯ НАГРУЗКА ПОНИЖЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ
ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ**

Показатель	Периндоприл + диуретик	Периндоприл + ББ	p
ИВП САД (%)	23 (12–26)*	27 (16–33)	0,037
ИВП САДд (%)	21 (14–28)	29 (16–35)	н/д
ИВП САДн (%)	19 (11–25)*	24 (12–31)	0,046
ИВП ДАД (%)	18 (8–21)	21 (12–28)	н/д
ИВП ДАДд (%)	18 (8–22)	20 (12–26)	н/д
ИВП ДАДн (%)	14 (6–22)	18 (10–24)	н/д

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; ИВП — индекс времени пониженного артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; САДд — дневное систолическое артериальное давление; САДн — ночное систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДАДд — дневное диастолическое артериальное давление; ДАДн — ночное диастолическое артериальное давление.

Анализ результатов СМАД у обследуемых показал отсутствие превышения нормальных показателей САД, ДАД, вариабельности и индекса времени гипертензии САД и ДАД, что еще раз свидетельствовало в пользу эффективности выбранных схем контроля АД у пациентов. При оценке ИВГ САД и ДАД в большинстве случаев не отмечалось диагностически значимых значений для всех изученных лекарственных комбинаций (табл. 6).

Между тем при изменении показателей гипотензии по СМАД до таких выбранных значений, как индекс времени пониженного АД (менее 120/70 мм рт. ст. днем и 110/60 мм рт. ст. ночью), соотношение между группами существенно менялось. Так, наблюдался достоверно больший процент времени снижения САД и ДАД, как в дневные (кроме индекса времени пониженного дневного ДАД), так и в ночные часы в группе пациентов, принимавших комбинацию периндоприла и ББ в сравнении с получавшими периндоприл и БКК (табл. 7).

В то же время у лиц, получавших периндоприл и диуретик, значимо меньше избыточно снижались показатели САД и его ночного компонента ночного САД. Сходную динамику демонстрировали и показатели дневного САД и ДАД, однако она не достигала статистической значимости, возможно, ввиду малого размера выборки (табл. 8).

Обсуждение

В настоящее время актуальной проблемой является индивидуализированный подбор антигипертензивной терапии с целью повышения ее эффективности, особенно у коморбидных пациентов. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста часто встречается старческая астения («хрупкость»), требующая осторожного применения фармако-

рапии, что отражено в современных клинических рекомендациях по лечению АД [4, 12]. Представляется важным выявление наличия ОГ у больных, достигших целевого уровня АД. Показатели СМАД могут использоваться для объективного и максимально точного контроля, прицельного выявления гипотензии, особенно при наличии ее симптомов. Это особенно актуально для коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста, учитывая доказанную взаимосвязь низкого уровня АД с ухудшением когнитивных функций [7, 14].

У пациентов пожилого и старческого возраста для контроля АД допускается применение монотерапии антигипертензивными препаратами; в первую очередь им рекомендованы ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК, диуретики [4]. В реальной клинической практике, особенно у коморбидных больных, назначаются разнообразные лекарственные комбинации с максимальной нацеленностью на эффективность, но нередко без необходимого внимания в отношении безопасности. В этой связи нами был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости артериальной гипотензии (в том числе ОГ), пониженного АД, а также их клинических проявлений: повышения риска падений по шкале Морсе и нарушения равновесия при функциональных пробах у пациентов пожилого и старческого возраста, с контролируемой АД, получающих комбинацию ИАПФ периндоприла с другими часто применяемыми антигипертензивными препаратами из классов БКК, ББ и диуретиков.

В результате исследования было определено, что чаще всего пациенты принимали комбинации ИАПФ с БКК (28,1 %), ББ (27,1 %) и диуретиками (29,1 %).

Установлено, что больные, получавшие комбинацию периндоприла и ББ, имели большие риски падений по шкале Морсе и частоту нарушения равновесия, а также значимо большую частоту ОГ в сравнении с обследованными, принимавшими комбинации периндоприла с БКК или диуретиками. Возможное объяснение полученных результатов заключается в наличии у препаратов из группы ИАПФ (особенно периндоприла) и БКК определенных преимуществ у пациентов с характерными для больных пожилого возраста заболеваниями атеросклеротического генеза и эпизодами артериальной гипотензии, хронической ишемией головного мозга. Показано, что лечение ИАПФ способствует улучшению коллатерального кровотока и уменьшению ишемии органов без снижения кровотока в головном мозге, миокарде и почках. Кроме снижения уровня ангиотензина II в крови и тканях, ИАПФ способны уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток, а также повышать уровень брадикинина и оксида азота, обеспечивая антиатеросклеротическое действие [15]. БКК обладают доказанным антиишемическим эффектом, мало влияя на нормальное АД и не вызывая эпизодов гипотонии в адекватных дозах. Также дигидропиридиновые БКК оказывают нейтральное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, обеспечивают церебропротективное и антиатеросклеротическое действие [16].

Согласно полученным в ходе проведенного исследования данным у пациентов старшей возрастной группы с АГ и заболеваниями атеросклеротического генеза в реальной клинической практике часто встречаются как сама артериальная гипотензия, ОГ и длительные эпизоды АД значительно ниже целевых цифр, так и их клинические проявления. Неравнозначность влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на их развитие обосновывает частую необходимость применения врачом дополнительных методов контроля результатов лечения пациентов.

Заключение

Значительная частота встречаемости в реальной клинической практике артериальной гипотензии, ОГ и пониженного АД у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста свидетельствует о важности дальнейшего изучения распространенности и течения медикаментозной гипотензии. Стойкое достижение целевого уровня АД с помощью современной антигипертензивной терапии, являясь основной целью, формирует и дополнительную — изучение избыточных гипотензивных эффектов комбинаций лекарственных препаратов для обеспечения максимально безопасного персонализированного лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5–13 [Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: specificity features, trends and prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2017;89(1):5–13. doi:10.17116/terarkh20178915-13. In Russian].
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
3. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
5. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovasc Ther Prev*. 2019;18(1):5–66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. In Russian].
6. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5
7. Shen S, He T, Chu J, He J, Chen X. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:897–906. doi:10.2147/CIA.S81283
8. Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER, Mukamal KJ, Lipsitz LA. Hypertension treatment effects on orthostatic hypotension and its relationship with cardiovascular disease. *Hypertension*. 2018;72(4):986–993. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11337
9. Остроумова О. Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю. Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):109–116 [Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AY. Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):109–116. doi:10.14412/2074-2711-2019-1-109-116. In Russian].
10. Falcão RMM, Costa KNFM, Fernandes MDGM, Pontes MLF, Vasconcelos JMB, Oliveira JDS. Risk of falls in

hospitalized elderly people. *Rev Gaucha Enferm.* 2019;40(spe):e20180266. doi:10.1590/1983-1447.2019.20180266

11. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, Dolui S, Erus G, Wright CB et al. SPRINT Research Group. Association of intensive vs standard blood pressure control with magnetic resonance imaging biomarkers of Alzheimer disease: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized trial. *JAMA Neurology.* 2021;78(5):568–577. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0178

12. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Недогода С.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8–21 [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotosvskaya YuV, Sharashkina NV, Ostapenko VS, Nedogoda SV. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. *Cardiovasc Ther Prev.* 2017;16(1):8–21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21. In Russian].

13. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2): M85–M94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85

14. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2011;24(2):135–144. doi:10.1038/ajh.2010.146

15. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O’Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med.* 2013;125(4):154–168. doi:10.3810/pgm.2013.07.2687

16. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. *Front Pharmacol.* 2017;8:286. doi:10.3389/fphar.2017.00286

Информация об авторах

Коваленко Федор Андреевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7768–5632, e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru;

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1510–9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

Author information

Fedor A. Kovalenko, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000–0001–7768–5632, e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru;

Sergey G. Kanorskii, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Chair of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000–0003–1510–9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1:616.12-008.46+616-009.17-053.9

Особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении

В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова, Н. А. Семенцова

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

Контактная информация:

Сафроненко Виктория Александровна,
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
Нахичеванский пер., д. 29,
г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: v.chugunova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
27.09.22 и принята к печати 07.11.22.

Резюме

Цель исследования — оценить особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и синдрома старческой астении (ССА). **Материалы и методы.** 320 пациентов с АГ распределены в две основные группы: 1-я группа — пациенты с АГ и ХСН ($n = 161$), 2-я группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 159$). В зависимости от наличия ССА пациентов каждой группы разделили следующим образом: 1А подгруппа — пациенты с АГ, ХСН и ССА ($n = 84$), 1Б подгруппа — пациенты с АГ, ХСН без ССА ($n = 77$), 2А подгруппа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ($n = 84$), 2Б подгруппа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА ($n = 75$). Для выявления ССА использовали опросник «Возраст не помеха» и краткую батарею тестов физического функционирования. Параметры сосудистой жесткости определяли с помощью прибора для суточного мониторинга артериального давления BPLab с использованием технологии Vasotens («Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Для обработки полученных данных использовали программу STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0). **Результаты.** Анализ влияния ССА на сосудистую жесткость показал, что у пациентов с АГ, ХСН и ССА по сравнению с больными с АГ, ХСН без ССА отмечались статистически значимо более низкие значения времени распространения отраженной волны (RWTT) ($p = 0,001$) на фоне более высоких значений скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) ($p < 0,001$), индекса ригидности артерий (ASI) ($p = 0,0001$) и амбулаторного индекса жесткости артерий (AASI) ($p = 0,002$), что свидетельствует о более выраженной сосудистой жесткости у пациентов с АГ, ХСН при наличии ССА. В группе пациентов с АГ и ССА без ХСН по сравнению с больными с АГ без ХСН и без ССА выявлены более высокие значения PWVao ($p < 0,001$) и «приведенного» показателя индекса аугментации ($AIx@75$) ($p < 0,001$), что позволяет судить о влиянии ССА на развитие артериальной ригидности у пациентов с АГ без ХСН. Анализ влияния ХСН на сосудистую жесткость показал, что у больных с АГ, ССА и ХСН в сравнении с пациентами с АГ, ССА без ХСН отмечали статистически значимо более низкие значения RWTT ($p < 0,001$) и более высокие значения PWVao ($p = 0,024$), ASI ($p < 0,001$), AASI ($p < 0,001$), максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt_{max}) ($p < 0,001$) и $AIx@75$ ($p < 0,001$). В группе пациентов с АГ, ХСН без ССА в сравнении с больными с АГ без ХСН и без ССА значительно чаще выявляли более низкие значения RWTT ($p < 0,001$) и более высокие значения PWVao ($p = 0,004$), ASI ($p < 0,001$), AASI ($p < 0,001$) и dP/dt_{max} ($p < 0,001$), что в свою очередь демонстрирует вклад ХСН в развитие сосудистой жесткости у пациентов с АГ без ССА. **Заключение.** У пациентов с АГ старше 80 лет развитие как ССА, так и ХСН сопровождалось ограничением податливости стенок аорты и повышением сосудистой

ригидности в периферических артериях. У пациентов с сочетанием АГ, ХСН и ССА отмечались значительно более выраженные изменения параметров сосудистой жесткости по сравнению с показателями у пациентов с АГ и ХСН или АГ и ССА, что свидетельствует об увеличении сосудистой жесткости, а, следовательно, о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений при данной сочетанной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, синдром старческой астении, сосудистая ригидность

Для цитирования: Сафроненко В. А., Чесникова А. И., Семенцова Н. А. Особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):659–668. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-659-668

Features of vascular rigidity in patients with arterial hypertension in combination with chronic heart failure and senile asthenia syndrome

V. A. Safronenko, A. I. Chesnikova, N. A. Sementsova
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:
Victoria A. Safronenko,
Rostov State Medical University,
29 Nakchichevan side, Rostov-on-Don,
344022 Russia.
E-mail: v.chugunova@mail.ru

Received 27 September 2022;
accepted 7 November 2022.

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the features of vascular rigidity in patients with arterial hypertension (AH) depending on the presence of chronic heart failure (CHF) and senile asthenia syndrome (SAS). **Design and methods.** 320 patients with AH were divided into two main groups: group 1 — patients with AH and CHF (n = 161), group 2 — patients with AH without CHF (n = 159). Depending on the presence of SAS, patients of each group were divided as follows: subgroup 1A — patients with AH, CHF and SAS (n = 84), subgroup 1B — patients with AH, CHF without SAS (n = 77), subgroup 2A — patients with AH, SAS without CHF (n = 84), subgroup 2B — patients with AH without CHF and without SAS (n = 75). To identify SAS, we used the “Age is not a barrier” questionnaire and a short battery of physical functioning tests. The parameters of vascular stiffness were determined using a device for daily monitoring of blood pressure BPLab using Vasotens technology (Peter Telegin, Nizhny Novgorod). The obtained data were processed using STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., USA), SPSS 21.0, MedCalc (version 9.3.5.0). **Results.** Analysis of the effect of SAS on vascular stiffness showed that in patients with AH, CHF and SAS, compared with patients with AH, CHF without SAS, there were statistically significantly lower values of the reflected wave propagation time (RWTT) (p = 0,001) against the background of higher values pulse wave velocity in the aorta (PWVao) (p < 0,001), arterial stiffness index (ASI) (p = 0,0001) and ambulatory arterial stiffness index (AASI) (p = 0,002), which indicates more pronounced vascular stiffness in patients with AH, CHF in the presence of SAS. In the group of patients with AH and SAS without CHF, compared with patients with AH without CHF and without SAS, higher values of PWVao (p < 0,001) and “adjusted” index of augmentation index (AIx@75) (p < 0,001) were revealed, which allows to judge the effect of SAS on the development of arterial stiffness in patients with AH without CHF. Analysis of the effect of CHF on vascular stiffness showed that in patients with AH, SAS and CHF, compared with patients with AH, SAS without CHF, statistically significantly lower values of RWTT (p < 0,001) and higher values of PWVao (p = 0,024) were noted, ASI (p < 0,001), AASI (p < 0,001), maximum rate of blood pressure rise (dp/dt_{max}) (p < 0,001) and AIx@75 (p < 0,001). In the group of patients with AH, CHF without SAS, compared with patients with AH without CHF and without SAS, lower values of RWTT (p < 0,001) and higher values of PWVao (p = 0,004), ASI (p < 0,001), AASI

($p < 0,001$) and $dP/dt_{\max}$ ($p < 0,001$), which in turn demonstrates the contribution of CHF to the development of vascular stiffness in AH patients without SAS. **Conclusions.** In hypertensive patients over 80 years of age, the development of both SAS and CHF was accompanied by limited compliance of the aortic walls and increased vascular stiffness in the peripheral arteries. Significantly more pronounced changes in vascular stiffness parameters were noted in patients with a combination of AH, CHF and SAS compared with those in patients with AH and CHF or AH and SAS, which indicates an increase in vascular stiffness, and, consequently, a higher risk of cardiovascular diseases in this combined pathology.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, frailty syndrome, vascular stiffness

For citation: Safronenko VA, Chesnikova AI, Sementsova NA. Features of vascular rigidity in patients with arterial hypertension in combination with chronic heart failure and senile asthenia syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):659–668. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-659-668

Введение

На фоне роста численности людей пожилого и старческого возраста закономерно увеличивается число пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые остаются основными причинами смерти в мире. Артериальная гипертензия (АГ) признана ведущим фактором риска (ФР) развития ССЗ [1]. Одной из основных причин смерти у пожилых людей является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Согласно данным литературы, частота встречаемости ХСН среди населения старше 65 лет достигает 80 % [2]. Согласно данным литературы, с возрастом увеличивается и распространенность синдрома старческой астении (ССА). Причем около 25 % пожилых пациентов с ХСН имеют признаки ССА, что еще в большей степени повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [3].

Следует отметить, что ССЗ и пожилой возраст имеют тесную взаимосвязь с жесткостью сосудистой стенки, которая является индикатором сердечно-сосудистого риска, высокой заболеваемости и смертности. Увеличение сосудистой ригидности является дополнительным ФР развития инсульта, инфаркта миокарда, когнитивных нарушений и ХСН [4]. Кроме того, по мнению ряда авторов, на жесткость сосудистой стенки оказывает влияние и развитие ССА у пациентов старческого возраста [5].

Несмотря на интерес исследователей к обсуждаемой проблеме, остаются недостаточно изученными изменения сосудистой жесткости у пациентов с АГ при наличии ХСН и ССА.

Цель исследования — оценить особенности сосудистой ригидности у пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН и ССА.

Материалы и методы

В исследование включено 320 пациентов с АГ, из них 56,9 % женщин и 43,1 % мужчин в возрасте $85,8 \pm 4,5$ лет. В зависимости от наличия ХСН все пациенты были распределены в две основные группы: 1-я группа — пациенты с АГ и ХСН ($n = 161$), 2-я группа — пациенты с АГ без ХСН ($n = 159$). Пациентов каждой группы разделили на подгруппы, в зависимости от наличия ССА: 1А подгруппа — пациенты с АГ, ХСН и ССА ($n = 84$), 1Б подгруппа — пациенты с АГ, ХСН без ССА ($n = 77$), 2А подгруппа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ($n = 84$), 2Б подгруппа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА ($n = 75$).

Наличие АГ определяли на основании данных амбулаторной карты, анамнеза заболевания, результатов офисного измерения артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД (СМАД). Длительность АГ в изучаемых подгруппах статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) и в среднем составила $22,1 \pm 2,2$ года.

Пациенты 1-й группы имели III стадию гипертонической болезни (ГБ). У преобладающего большинства больных 2-й группы диагностировали III стадию ГБ (86,8 %) и у 13,2 % — II стадию. У всех больных, включенных в исследование, регистрировали высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

По результатам офисных измерений АД (табл. 1), в группе пациентов с АГ, ХСН и ССА (1А подгруппа) отмечались статистически значимо более высокие значения систолического АД (САД) ($p = 0,047$) и более низкие значения диастолического АД (ДАД) ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами с АГ, ХСН без ССА (1Б подгруппа).

Все пациенты, включенные в исследование, получали антигипертензивную терапию в зависимости от уровня АД и сопутствующей патологии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — 46,7 %, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа (АРА II) — 19,5 %, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) — 23,1 %, β -блокаторы — 24,8 %, диуретики — 38,9 %. Частота назначения различных классов препаратов в сравниваемых группах значимо не отличалась.

При анализе гиполипидемической терапии статистически значимых отличий в частоте назначения статинов выявлено не было: 34,5 % (1А подгруппа), 36,4 % (1Б подгруппа), 38,1 % (2А подгруппа) и 37,3 % (2Б подгруппа) ($p = 0,248$). Уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов у пациентов сравниваемых подгрупп статистически значимо не отличался ($p > 0,05$).

Диагноз ХСН выставляли на основании клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности, данных эхокардиографии, а также уровня маркера сердечной недостаточности N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2020) [2]. С помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000) оценивали степень выраженности клинических признаков ХСН, для оценки толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). В исследование включали

пациентов с ХСН IIА–IIБ стадии и II–IV функционального класса (ФК). При оценке стадии ХСН у пациентов IА и IБ подгруппы статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Анализ частоты встречаемости разных ФК ХСН в сравниваемых подгруппах показал, что статистически значимо было больше пациентов с ХСН III ФК в IА подгруппе и с ХСН II ФК в IБ подгруппе (61,9% против 45,5%, $p = 0,041$ и 54,5% против 38,1%, $p = 0,041$ соответственно). Межгрупповой анализ клинических проявлений ХСН по ШОКС позволил выявить значимо более высокий балл у пациентов с ССА (IА подгруппа) в сравнении с пациентами без ССА (IБ подгруппа) (7 баллов против 5 баллов, $p < 0,001$). По результатам ТШХ толерантность к физической нагрузке в подгруппе пациентов с ССА была статистически значимо более низкой в сравнении с пациентами подгруппы без ССА (238,5 м [181,3–310,8] против 365,0 м [261,5–405,5], $p < 0,001$).

По данным эхокардиографического исследования, изучаемые подгруппы статистически значимо не отличались по фракции выброса левого желудочка ($p > 0,05$) (табл. 1). Анализ уровня маркера сердечной недостаточности показал, что наиболее высокая концентрация NTproBNP регистрировалась у пациентов с АГ и ХСН при наличии ССА по сравнению с показателями у пациентов других подгрупп ($p < 0,001$). Вместе с тем и у пациентов с АГ и ССА без ХСН (2А подгруппа) определялся повышенный уровень NTproBNP, который был на 43,6% выше соответствующего значения в подгруппе пациентов с АГ без ХСН и без ССА ($p = 0,003$).

Для выявления ССА использовали опросник «Возраст не помеха», по результатам которого пациентам, набравшим ≥ 3 баллов, выполняли краткую батарею тестов физического функционирования [3].

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Следует отметить, что у пациентов с АГ, ХСН и ССА (IА подгруппа) статистически значимо чаще встречались анемия (на 13,1%, $p = 0,033$), фибрилляция предсердий (на 20,2%, $p = 0,003$) и сахарный диабет 2-го типа (на 13,1%, $p = 0,042$) в сравнении с пациентами с АГ и ССА без ХСН (2А подгруппа), а также фибрилляция предсердий (на 25,3%, $p < 0,001$), хроническая болезнь почек (на 26,4%, $p < 0,001$) и меньший индекс массы тела ($p = 0,049$) в сравнении с пациентами с АГ и ХСН без ССА (IБ подгруппа).

Критерии невключения в исследование: наличие острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев, ишемической болезни сердца в анамнезе, гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, тяжелой патологии печени или почек, злокачественных новообразований.

Параметры сосудистой жесткости определяли с помощью прибора для СМАД BPLab с использованием технологии Vasotens («Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Анализировали следующие показатели: RWT (reflected wave transit time) — время распространения отраженной волны, PWVao (pulse wave velocity) — скорость распространения пульсовой волны в аорте, ASI (arterial stiffness index) — индекс ригидности артерий, AIx@75 (augmentation index) — «приведенный» показатель индекса аугментации (так как частота сердечных сокращений (ЧСС) влияет на AIx, все значения AIx были пересчитаны для ЧСС = 75 уд/мин), dp/dt_{max} — максимальная скорость нарастания АД, AASI (ambulatory arterial stiffness index) — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Для обработки полученных данных использовали программу STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0). Данные представлены в форме доверительного интервала $M \pm SD$ (M — среднее значение).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	IА подгруппа АГ + ХСН + ССА (n = 84)	IБ подгруппа АГ + ХСН без ССА (n = 77)	2А подгруппа АГ + ССА без ХСН (n = 84)	2Б подгруппа АГ без ССА без ХСН (n = 75)	P_{1A-1B} P_{2A-2B} P_{1A-2A} P_{1B-2B}	P_{mr}
Возраст	84,9 ± 4,8	85,7 ± 5,9	84,2 ± 4,1	86,4 ± 5,7	$p_{1A-1B} = 0,839$ $p_{2A-2B} = 0,962$ $p_{1A-2A} = 0,937$ $p_{1B-2B} = 0,848$	0,852
Курение, n (%)	6 (7,1)	8 (10,4)	5 (5,9)	7 (9,3)	$p_{1A-1B} = 0,579$ $p_{2A-2B} = 0,639$ $p_{1A-2A} = 0,853$ $p_{1B-2B} = 0,931$	0,903
Анемия, n (%)	20 (23,8)	12 (15,6)	9 (10,7)	10 (13,3)	$p_{1A-1B} = 0,237$ $p_{2A-2B} = 0,341$ $p_{1A-2A} = 0,033$ $p_{1B-2B} = 0,172$	0,193

Продолжение таблицы 1

Показатель	1А подгруппа АГ + ХСН + ССА (n = 84)	1Б подгруппа АГ + ХСН без ССА (n = 77)	2А подгруппа АГ + ССА без ХСН (n = 84)	2Б подгруппа АГ без ССА без ХСН (n = 75)	p_{1A-1B} p_{2A-2B} p_{1A-2A} p_{1B-2B}	$p_{\text{мг}}$
ФП, n (%)	42 (50)	19 (24,7)	25 (29,8)	13 (17,3)	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,082$ $p_{1A-2A} = 0,003$ $p_{1B-2B} = 0,313$	$< 0,001$
ОНМК, n (%)	6 (7,1)	5 (6,5)	7 (8,3)	7 (9,3)	$p_{1A-1B} = 0,199$ $p_{2A-2B} = 0,116$ $p_{1A-2A} = 0,192$ $p_{1B-2B} = 0,691$	0,657
ХБП, n (%)	56 (66,67)	31 (40,26)	48 (57,14)	24 (32)	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,001$ $p_{1A-2A} = 0,203$ $p_{1B-2B} = 0,293$	$< 0,001$
СД 2-го типа, n (%)	26 (31)	19 (24,7)	15 (17,9)	12 (16)	$p_{1A-1B} = 0,386$ $p_{2A-2B} = 0,778$ $p_{1A-2A} = 0,042$ $p_{1B-2B} = 0,199$	0,089
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	27,4 ± 2,1	32,1 ± 2,0	28,2 ± 0,4	30,3 ± 0,4	$p_{1A-1B} = 0,049$ $p_{2A-2B} = 0,823$ $p_{1A-2A} = 0,842$ $p_{1B-2B} = 0,319$	0,481
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	148,7 ± 6,9	133,6 ± 5,7	145,2 ± 5,4	137,4 ± 7,3	$p_{1A-1B} = 0,047$ $p_{2A-2B} = 0,301$ $p_{1A-2A} = 0,572$ $p_{1B-2B} = 0,749$	0,613
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	69,9 ± 8,4	78,3 ± 6,8	72,6 ± 5,6	76,6 ± 7,9	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,251$ $p_{1A-2A} = 0,380$ $p_{1B-2B} = 0,471$	0,356
ФВ, %	50,74 ± 1,18	56,82 ± 1,22	53,82 ± 1,36	63,72 ± 0,91	$p_{1A-1B} = 0,721$ $p_{2A-2B} = 0,386$ $p_{1A-2A} = 0,520$ $p_{1B-2B} = 0,295$	0,183
NT- proBNP, пг/мл	745,5 ± 25,5	439,7 ± 16,7	241,2 ± 10,0	136,2 ± 16,4	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,003$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} < 0,001$	$< 0,001$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССА — синдром старческой астении; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФВ — фракция выброса; NT-proBNP — маркер сердечной недостаточности (N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа); $p_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; p_{1A-1B} — сравнение 1А и 1Б подгрупп; p_{2A-2B} — сравнение 2А и 2Б подгрупп; p_{1A-2A} — сравнение 1А и 2А подгрупп; p_{1B-2B} — сравнение 1Б и 2Б подгрупп.

ние (математическое ожидание), SD — стандартное отклонение) и медианы и квартилей 25 % и 75 % Me [Q1; Q3]. Для определения различий между двумя независимыми группами использовали критерий Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Сравнение долей осуществляли по критерию Пирсона Хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Выполненное исследование соответствует стандартам и принципам Хельсинкской декларации. Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия. Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 12/20 от 25.06.2020).

Результаты

Показатели артериальной ригидности пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Для оценки влияния ССА на параметры сосудистой жесткости у пациентов с АГ и ХСН было выполнено сравнение показателей между 1А и 1Б подгруппами. Анализ полученных данных показал, что у пациентов с АГ, ХСН и ССА по сравнению с больными с АГ, ХСН без ССА отмечалось статистически значимо более низкое значение RWTT ($p < 0,001$) на фоне более высоких значений PWVao ($p < 0,001$), ASI ($p < 0,0001$) и AASI ($p = 0,002$).

При оценке влияния ССА у пациентов с АГ без ХСН был проведен сравнительный анализ 2А и 2Б подгрупп. Установлено, что у пациентов с АГ и ССА без ХСН по сравнению с больными с АГ без ХСН и без ССА определялись статистически значимо более высокие значения PWVao ($p = 0,01$) и AIX@75 ($p < 0,001$). Остальные параметры сосудистой жесткости статистически значимо не менялись.

На следующем этапе представленной работы проводили оценку влияния ХСН на развитие сосудистой жесткости у пациентов с АГ и ССА. Для этого выполнили межгрупповое сравнение пациентов 1А и 2А подгрупп, то есть с АГ и ССА с учетом наличия или отсутствия ХСН соответственно. Так, у больных с АГ, ССА и ХСН в сравнении с пациентами с АГ, ССА без ХСН отмечали статистически значимо более низкие значения RWTT ($p < 0,001$) и однонаправленные изменения в сторону более высоких значений PWVao ($p = 0,024$), ASI ($p < 0,001$), AASI ($p < 0,001$), dP/dt_{max} ($p < 0,001$) и AIX@75 ($p < 0,001$).

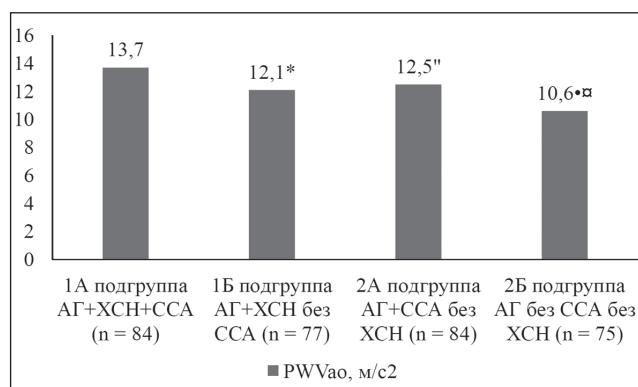
Следует отметить, что у пациентов с АГ, ХСН без ССА в сравнении с больными с АГ без ХСН и без ССА (1Б и 2Б подгруппы соответственно), статистически значимо чаще выявляли более низкие значения RWTT ($p < 0,001$) на фоне более высоких значений PWVao ($p = 0,004$), AASI ($p < 0,001$), AIX@75 ($p < 0,001$) и dP/dt_{max} ($p < 0,001$).

Таким образом, при сравнении с показателями у больных АГ без ССА и без ХСН, наличие только ССА у пациентов с АГ статистически значимо приводило к более высоким показателям PWVao и AIX@75. В группе пациентов с АГ и ХСН отмечали статистически значимо более низкие значения RWTT, а также более высокие показатели PWVao, ASI, AASI и dP/dt_{max} . В свою оче-

редь, сочетание ССА и ХСН у пациентов с АГ приводило к статистически значимо более низким значениям RWTT на фоне более высоких показателей PWVao, ASI, AASI, dP/dt_{max} и AIX@75.

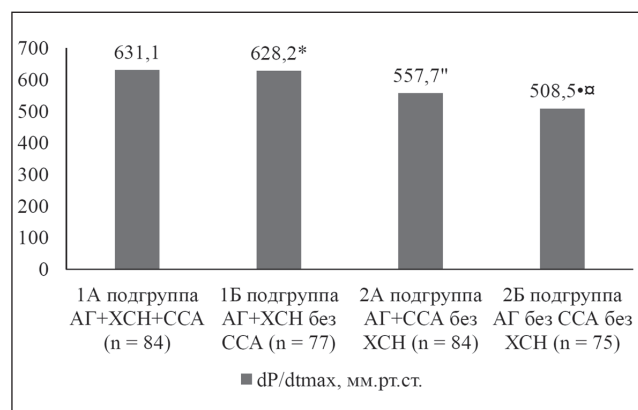
Следует отметить, что значения показателей сосудистой жесткости в каждой группе зависели от наличия ССА, ХСН или их сочетания. Так, при анализе показателя скорости распространения пульсовой волны в аорте выявлены значимые различия между всеми сравниваемыми подгруппами, на основании чего можно судить о влиянии на сосудистую жесткость как ССА, ХСН, так и их сочетания (рис. 1).

Рисунок 1. Сравнительная характеристика скорости распространения пульсовой волны в аорте в изучаемых подгруппах



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССА — синдром старческой астении; PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте; * — $p < 0,001$ при сравнении 1А и 1Б подгрупп; " — $p = 0,024$ при сравнении 1А и 2А подгрупп; • — $p = 0,01$ при сравнении 2А и 2Б подгрупп; □ — $p = 0,004$ при сравнении 1Б и 2Б подгрупп.

Рисунок 2. Сравнительная характеристика максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt_{max}) в изучаемых подгруппах



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССА — синдром старческой астении; dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания артериального давления; * — $p = 0,091$ при сравнении 1А и 1Б подгрупп; " — $p < 0,001$ при сравнении 1А и 2А подгрупп; • — $p = 0,07$ при сравнении 2А и 2Б подгрупп; □ — $p < 0,001$ при сравнении 1Б и 2Б подгрупп.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОДГРУПП**

Параметр	1А подгруппа АГ + ХСН + ССА (n = 84)	1Б подгруппа АГ + ХСН без ССА (n = 77)	2А подгруппа АГ + ССА без ХСН (n = 84)	2Б подгруппа АГ без ССА без ХСН (n = 75)	p_{1A-1B} p_{2A-2B} p_{1A-2A} p_{1B-2B}	$p_{\text{мг}}$
RWTT, мс	118,5 [110,7–123,3]	125,7 [121,8–130,4]	131,1 [126,0–138,2]	135,3 [129,9–141,3]	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,45$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} < 0,001$	$< 0,001$
PWVao, м/с	13,7 [11,6–15,5]	12,1 [10,4–13,3]	12,5 [10,4–14,9]	10,6 [9,3–11,5]	$p_{1A-1B} < 0,001$ $p_{2A-2B} = 0,01$ $p_{1A-2A} = 0,024$ $p_{1B-2B} = 0,004$	$< 0,001$
ASI, мм рт. ст.	185,3 [172,8–194,2]	168,4 [150,7–178,7]	150,4 [133,3–175,1]	138,9 [133,0–145,8]	$p_{1A-1B} < 0,0001$ $p_{2A-2B} = 0,09$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} < 0,001$	$< 0,001$
AIx@75, %	–4,8 [–7,0–4,4]	0,8 [–8,8–1,9]	–8,6 [–13,5– –1,2]	4,7 [–9,8–6,8]	$p_{1A-1B} = 0,42$ $p_{2A-2B} < 0,001$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} = 0,36$	$< 0,001$
dP/dt _{max} , мм рт. ст./с	631,1 [608,5–653,4]	628,2 [610,7–642,7]	557,7 [540,2–576,0]	508,5 [494,4–520,3]	$p_{1A-1B} = 0,91$ $p_{2A-2B} = 0,07$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} < 0,001$	$< 0,001$
AASI	0,89 [0,64–0,99]	0,65 [0,57–0,84]	0,53 [0,45–0,60]	0,44 [0,39–0,51]	$p_{1A-1B} = 0,002$ $p_{2A-2B} = 0,12$ $p_{1A-2A} < 0,001$ $p_{1B-2B} < 0,001$	$< 0,001$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССА — синдром старческой астении; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI — индекс ригидности артерий; AIx@75 — «приведенный» показатель индекса аугментации; dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания артериального давления; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий; $p_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; p_{1A-1B} — сравнение 1А и 1Б подгрупп; p_{2A-2B} — сравнение 2А и 2Б подгрупп; p_{1A-2A} — сравнение 1А и 2А подгрупп; p_{1B-2B} — сравнение 1Б и 2Б подгрупп.

В подгруппе пациентов с АГ и ХСН (1А и 1Б) статистически значимо увеличивался показатель максимальной скорости нарастания АД по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с АГ без ХСН (2А и 2Б) независимо от наличия ССА, что, вероятно, может свидетельствовать о влиянии ХСН на увеличение артериальной ригидности (рис. 2).

Обсуждение

В литературе описаны экспериментальные исследования, в которых показано, что ригидность аорты непосредственно уменьшает субэндокардиальный кровоток, кардиальную трансмуральную перфузию и ослабляет силу сердечного сокращения. Повышение систолического АД

вызывает гипертрофию миокарда, ухудшает диастолическую функцию левого желудочка и снижает сердечный выброс. Повышенное систолическое и пульсовое давление (ПД) ускоряют повреждение артерий, в результате может сформироваться «порочный круг» [6]. Следовательно, на фоне ССА и ХСН изменения сопротивления току крови в аорте и артериях могут быть наиболее неблагоприятными. Замедление прогрессирования жесткости сосудистой стенки является способом предотвращения развития ССЗ и сердечной недостаточности [4].

В последнее время при изучении жесткости сосудистой стенки, помимо скорости распространения пульсовой волны, большое внимание уделяется таким показателям, как RWTT (мс), PWVao (м/с), ASI (мм рт. ст.),

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (1Б ПОДГРУППА)
И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ (2А ПОДГРУППА)
НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПРИ СРАВНЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И БЕЗ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ (2Б ПОДГРУППА)**

Показатель Анализи- руемые группы	RWTT	PWVao	ASI	AASI	dP/dt _{max}	AIx@75
1Б подгруппа АГ + ХСН без ССА (n = 77)	↓	↑	↑	↑	↑	↔
2А подгруппа АГ + ССА без ХСН (n = 84)	↔	↑	↔	↔	↔	↑

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССА — синдром старческой астении; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI — индекс ригидности артерий; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий; dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания артериального давления; AIx@75 — «приведенный» показатель индекса аугментации. Представлены изменения показателей в сравнении с пациентами с артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности и без синдрома старческой астении (2Б подгруппа).

AASI, AIx@75 (%) и dP/dt_{max} (мм рт. ст./с). Так, значение AASI (ambulatory arterial stiffness index, амбулаторного индекса жесткости артерий) зависит от возраста, а также демонстрирует прямую корреляцию со скоростью распространения пульсовой волны, ПД и индексом аугментации (AIx). Кроме того, в исследовании [7] показано, что AASI более информативный показатель в сравнении с известными ФР и ПД в качестве прогноза ССО. Высокие значения ASI (arterial stiffness index, индекса ригидности артерий) коррелируют с привычными ФР атеросклероза, ПД, а также показателями нарушений вазомоторной функции эндотелия. Показатель AIx является независимым ФР развития сердечно-сосудистых событий и статистически значимо коррелирует с выраженностью гипертрофии левого желудочка. Известно, что AIx обладает высокой чувствительностью, а также динамичностью на фоне терапии. Однако недостатком его является зависимость от ЧСС и уровня АД. Показатель dP/dt_{max} (максимальная скорость нарастания АД) косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны [8].

В настоящем исследовании проведена оценка параметров сосудистой жесткости у пациентов с АГ в зависимости от наличия ССА и ХСН.

Жесткость сосудистой стенки взаимосвязана с развитием ССА у пожилых пациентов и, вероятно, такое сочетание может повышать риск сердечно-сосудистых событий. В работе А. В. Лузиной и соавторов (2021) продемонстрирована взаимосвязь сосудистой жесткости, ССА, снижения индекса массы тела и ортостатической гипотонии. Преастенция была взаимосвязана с показателями сосудистой жесткости и снижением мышечной силы по данным динамометрии. Авторы предполагают,

что жесткость сосудистой стенки вероятнее всего ассоциируется с маркерами самого ССА [9].

В проведенном исследовании наличие ССА у пациентов с АГ без ХСН сочеталось с более высокими показателями PWVao и AIx@75, что позволяло судить о вкладе ССА в развитие сосудистой жесткости у пациентов с АГ. Следует подчеркнуть, что при анализе показателей RWTT, ASI, AASI и dP/dt_{max} статистически значимые различия не выявлены. Вместе с тем у пациентов с АГ и ХСН наличие ССА в сравнении с показателями пациентов с АГ и ХСН, но без ССА выявлены более значимые изменения сосудистых параметров в виде более низких показателей RWTT на фоне более высоких показателей PWVao, ASI, AASI. Это свидетельствовало о влиянии ССА на сосудистую ригидность в условиях наличия ХСН у пациентов с АГ.

Заслуживает внимания анализ параметров артериальной ригидности у пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН. Результаты Фремингемского исследования (2015) демонстрируют, что повышение скорости распространения пульсовой волны запускает процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, развития диастолической дисфункции ЛЖ, таким образом являясь независимым фактором развития ХСН [10]. В ряде исследований продемонстрирована способность повышенной жесткости артерий способствовать повышению конечного диастолического давления левого желудочка и давления в левом предсердии, приводя таким образом к дилатации его полости, что характерно для ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [11]. Ю. Ф. Осмоловская и соавторы (2011) в своей работе показали прямую статистически значимую связь между скоростью распространения пульсовой волны и функциональным классом сердечной недостаточности. Доказано, что высокая сосудистая жесткость снижает толерантность к физической нагрузке у больных с декомпенсацией ХСН

[12]. Полученные авторами данные позволяют судить о вероятном вкладе сосудистой жесткости в развитие и прогрессирование ХСН. В других работах изучалось влияние ХСН на сосудистую ригидность. Так, в исследовании А. Pandey и соавторов показано, что у больных с ХСН различной этиологии повышаются показатели жесткости артерий [13]. Однако исследования в данном направлении малочисленны.

В представленном исследовании показано, что у пациентов с АГ и ХСН без ССА по сравнению с пациентами с АГ без ХСН и без ССА отмечались значимые изменения параметров сосудистой ригидности (более низкие значения RWTT на фоне статистически значимо более высоких значений PWV_{ao}, ASI, AASI и dP/dt_{max}), что свидетельствует о более выраженной сосудистой жесткости в периферических артериях при наличии ХСН у больных АГ (табл. 3).

У пациентов с АГ в сочетании с ССА и ХСН все анализируемые параметры имели статистически значимо большие изменения в сравнении с пациентами с АГ, ССА и без ХСН. Так, статистически более низкие значения RWTT и значимо более высокие значения PWV_{ao}, ASI, AASI, dP/dt_{max} и AIX@75 свидетельствовали о наибольшей выраженности сосудистой жесткости при данной сочетанной патологии.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют судить о влиянии с одной стороны ХСН, с другой — ССА, а также их сочетания на сосудистую ригидность у пациентов с АГ старше 80 лет.

Выводы

У пациентов с АГ старше 80 лет развитие как ССА, так и ХСН сопровождалось ограничением податливости стенок аорты и повышением сосудистой ригидности в периферических артериях.

У пациентов с сочетанием АГ, ХСН и ССА отмечались значительно более выраженные изменения параметров сосудистой жесткости по сравнению с показателями у пациентов с АГ и ХСН или АГ и ССА, что свидетельствует о более выраженном повышении сосудистой жесткости, а, следовательно, о более высоком риске ССО при данной сочетанной патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. In Russian].
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. In Russian].
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические

рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM. Clinical guidelines on frailty. Russ J Geriatr Med. 2020;(1):11–46. In Russian].

4. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. Int J Mol Sci. 2019; 20(15):3664. doi:10.3390/ijms20153664

5. Xue Q, Qin MZ, Jia J, Liu JP, Wang Y. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. Clin Interv Aging. 2019;14:735–742. doi:10.2147/CIA.S195109

6. Лузина А.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Современные возможности скрининга состояния артериального русла у пациентов старших возрастных групп. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(4):44–47. doi:10.24411/2309-1908-2019-14006 [Luzina AV, Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya Yu V. Modern methods to estimate arterial stiffness in patients of older age groups. Cardiology: News, Opinions, Training. 2019;7(4):44–47. In Russian].

7. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Выжигин Д.А. Артериальная ригидность и коморбидная патология. Терапия. 2020;2:123–130. doi:10.18565/therapy.2020.2.123–130 [Maichuk EYu, Voevodina IV, Vyzhigin DA. Arterial stiffness and comorbid pathology. Therapy. 2020;2:123–130. In Russian].

8. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):160–171. In Russian].

9. Лузина А.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с гериатрическими синдромами. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4187. doi:10.15829/1560-4071-2021-4187 [Luzina AV, Runikhina NK, Tkacheva ON, Kotovskaya Yu V. Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients. Russ J Cardiol. 2021;26(4):4187. In Russian].

10. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. J Am Heart Assoc. 2015;4(11):e002189.

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

12. Осмоловская Ю.Ф., Мареев В.Ю., Глечан А.М., Балахонова Т.В. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(5): 270–6 [Osmolovskiy YuF, Mareev VYu, Glechan PM, Balakhonova TV. Significance of arterial stiffness, characteristics of the central reflected wave and parameters of vasomotor function of endothelium of the microcirculator bloodflow at CHF of a various etiology and severity of a decompensation. Heart Failure J. 2011;5(67):270–276. In Russian].

13. Pandey A, Shah SJ, Butler J, Kellogg DL, Lewis GD, Forman DE et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC State-of-the-Art

Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(11):1166–1187. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.014

Информация об авторах

Сафроненко Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6965–5019, e-mail: v.chugunova@mail.ru;

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9323–592X, e-mail: rostov-ossn@yandex.ru;

Семенцова Надежда Александровна — аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1666–0340, e-mail: n.gorina@inbox.ru.

Author information

Victoria A. Safronko, PhD of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of internal medicine № 1 of the Rostov State Medical University, ORCID: 0000–0002–6365–5019, e-mail: v.chugunova@mail.ru;

Anna I. Chesnikova, Dr Sci Med, Professor, professor of Department of internal medicine № 1 of the Rostov State Medical University, ORCID: 0000–0002–9323–592X, e-mail: rostov-ossn@yandex.ru;

Nadezhda A. Sementsova, Postgraduate at the Department of internal medicine № 1 of the Rostov State Medical University, ORCID: 0000–0002–1666–0340, e-mail: n.gorina@inbox.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.46:616.124.2-053.9

Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани

Л. И. Малинова, С. Н. Толстов, Т. С. Силина,
Т. П. Денисова, Т. Е. Липатова

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Саратов, Россия

Контактная информация:

Малинова Лидия Игоревна,
ГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского»
Минздрава России,
ул. Большая Казачья, д. 112,
г. Саратов, Россия, 410012.
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.09.22 и принята к печати 23.11.22.

Резюме

Цель исследования — провести оценку значения дисфункции жировой ткани для достижимости целевых уровней артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** Обследован 91 пациент старческого возраста (> 75 лет) с АГ и ХСНсФВ, находившийся на стационарном лечении. Определены: масса и массовая доля жировой ткани, сывороточные уровни адипокинов (адипонектин, лептин) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6). В качестве маркера достижимости целевого уровня АД использовалась устойчивая нормотензия на момент выписки пациента из стационара. **Результаты.** К моменту планируемой выписки устойчивая нормотензия была зафиксирована у 24,2 % пациентов. У пациентов старческого возраста с недостижением нормотензии наиболее часто встречалась изолированная систолическая АГ — 55,1 %. Пациенты с сохраняющейся к моменту планируемой выписки гипертензией характеризовались низкой способностью жировой ткани секретировать адипонектин: 0,05 (0,03; 0,12) vs 0,37 (0,12; 0,5) мкг/мл/кг ($p = 0,037$). Минимальные значения скорректированного по массе жировой ткани адипонектина были у пациентов с систоло-диастолической АГ (0,04 (0,03; 0,06) мкг/мл/кг, тест Джонкхера–Терпстра, $p = 0,033$). Построена регрессионная модель достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ с общей процентной долей правильных классификаций 93,8 % до бутстрэпа и 95,8 % после: максимальные значения статистики Вальда были достигнуты относительно предикторов «адипонектин», «ФНО-а» и «частота сердечных сокращений». **Заключение.** Развитие дисфункции жировой ткани, сопровождающееся снижением синтеза «гормона спасения» адипонектина ассоциировано

с недостижением нормотензии на фоне медикаментозной терапии в условиях стационарного лечения пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, старческий возраст, адипонектин

Для цитирования: Малинова Л. И., Толстов С. Н., Силина Т. С., Денисова Т. П., Липатова Т. Е. Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680

Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function

L. I. Malinova, T. S. Silina, S. N. Tolstov,
T. P. Denisova, T. E. Lipatova
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Saratov, Russia

Corresponding author:

Lidia I. Malinova,
V. I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
112 Bolshaya Kazachya str.,
Saratov, 410012 Russia.
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Received 13 September 2022;
accepted 23 November 2022.

Abstract

Objective. To assess the impact of adipose tissue dysfunction for target blood pressure (BP) levels achieving in arterial hypertension (AH) and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) in real clinical practice. **Design and methods.** We examined 91 elderly patients (> 75 y.o.) with AH and HFpEF during hospital admission. The mass and mass fraction of adipose tissue, serum levels of adipokines (adiponectin, leptin) and proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) were assessed. Steady normotension at discharge was used as a marker of the target BP level achievement possibility. **Results.** By the time of the planned discharge, stable normotension was recorded in 24,2 % of patients. In senile patients with failure to achieve normotension, isolated systolic AH was most common — 55,1 %. Patients with persistent hypertension at the time of the planned discharge were characterized by a low ability of adipose tissue to secrete adiponectin: 0,05 (0,03; 0,12) vs 0,37 (0,12; 0,5) $\mu\text{g/mL/kg}$ ($p = 0,037$). The minimum values of adiponectin (corrected for adipose tissue mass) were in patients with systolic-diastolic AH (0,04 (0,03; 0,06) $\mu\text{g/mL/kg}$, Jonkhier–Terpstra test, $p = 0,033$). A regression model for achieving normotension in senile patients with HFpEF was built with a total percentage of correct classifications of 93,8 % before bootstrap and 95,8 % after: the maximum values of the Wald statistics were achieved with respect to the predictors “adiponectin”, “TNF- α ” and “heart rate”. **Conclusions.** The development of adipose tissue dysfunction, accompanied by a decrease in the “rescue hormone” adiponectin synthesis, is associated with the failure to achieve normotension during medication of the inpatient treatment in senile patients with AH and HFpEF.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, old age, senile, adiponectin

For citation: Malinova LI, Silina TS, Tolstov SN, Denisova TP, Lipatova TE. Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function. Arterial'nyaya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680

Введение

На фоне глобального улучшения качества жизни и успехов современной медицины в последние десятилетия отмечается устойчивый рост продолжительности жизни, и эта тенденция, согласно мнению экспертов, в ближайшее время останется без изменений [1]. В то же время неоспоримым является «накопление» с возрастом заболеваний, приводящих к формированию своеобразного бремени возраст-ассоциированной патологии [2].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), как известно, существенно увеличивается с возрастом, достигая по результатам ряда исследований 74 % среди лиц старше 80 лет [3]. При этом до настоящего времени сохраняется проблема ведения пациентов старческого возраста с АГ, сложность которой заключается в сочетании инволюционных изменений, затрагивающих все органы и системы, и наличии нескольких нозологий (патологических процессов), взаимно усугубляющих течение друг друга. Также дискуссионными остаются вопросы целевого уровня артериального давления (АД) у лиц пожилого и старческого возраста, равно как и его достижимость в этой возрастной категории [4].

Особую, непростую в клиническом отношении категорию составляют пациенты старческого возраста с АГ и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ). Именно АГ представляет собой важнейший как этиологический фактор, так и фактор риска ХСНсФВ, при этом встречаемость АГ у больных с ХСНсФВ достигает до 90 % [5]. До настоящего времени отсутствует медикаментозная терапия ХСНсФВ, способная влиять на заболеваемость и прогноз (смертность) при ХСНсФВ [6]. Основы ведения таких пациентов сводятся к лечению заболевания/состояния, этиологически обуславливающего формирование и прогрессирование сердечной недостаточности, а контроль АД становится центральной задачей ведения пациентов с АГ и ХСНсФВ [6]. При этом особую сложность приобретает ведение пациентов старческого возраста. Спектр рандомизированных клинических исследований, включающий пациентов старше 75 лет, существенно ограничен [7], тогда как патогенез ХСНсФВ представляется несколько более сложным за счет возрастной инволюции всех органов и функциональных систем.

Одним из таких инволюционных процессов является формирование сенильной заместительной саркопении, при которой происходит смещение соотношения мышечной и жировой тканей в пользу последней [8]. При этом с точки зрения формирования в том числе ХСНсФВ левого желудочка особый интерес принимают исследования, результаты которых свидетельствуют о вовлеченности миокарда в процесс сенильной саркопении, достигающей до степени «кардиосаркопении» [9].

С другой стороны, ожирение *per se* является неоспоримым кардиоваскулярным фактором риска, ассоциированным с патогенетическим каскадом как АГ, так и ХСНсФВ. Однако эта взаимосвязь отнюдь не проста: известен так называемый «парадокс ожирения», то есть более благоприятный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с ожирением по сравнению с больными с нормальной и недостаточной массой тела [10]. Можно предположить, что одним из ключевых участников клинического сценария «старение — АГ — ХСНсФВ» является сама жировая ткань, которая представляет собой не простое депо жиров, но и секреторный орган, за счет синтеза и секреции адипокинов принимающий участие в регуляции метаболического статуса и воспалительного ответа. Однако данные по функциональному состоянию жировой ткани у пациентов старческого возраста ограничены, а в категории больных АГ с ХСНсФВ практически не изучены.

Все вышесказанное и обусловило необходимость проведения данного исследования, направленного на оценку значения дисфункции жировой ткани для достижимости целевых уровней АД при АГ и ХСНсФВ левого желудочка в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проводилось проспективное когортное исследование, в которое последовательно вовлекались пациенты 75 лет и старше, госпитализированные в специализированные терапевтические, гериатрические и кардиологические отделения лечебных учреждений города в плановом порядке, на основании следующих критериев: 1) АГ с давностью анамнеза не менее 10 лет; 2) ХСНсФВ. На этапе скрининга использовалась совокупность клинических

симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности [6]. Критерии исключения и дизайн исследования представлены на рисунке.

Диагностический алгоритм верификации хронической сердечной недостаточности с неострой манифестацией [6] выполнялся всем пациентам, планируемому для включения в исследование (на 1–2-е сутки госпитализации) независимо от мнения лечащего врача/«кардиокоманды» лечебного учреждения. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерчески доступных наборов для количественного определения BNP (производства PENINSULA LABORATORIES, LLC (США) для стандартного 2-х фазного протокола определения в диапазоне 0–5 ng/ml).

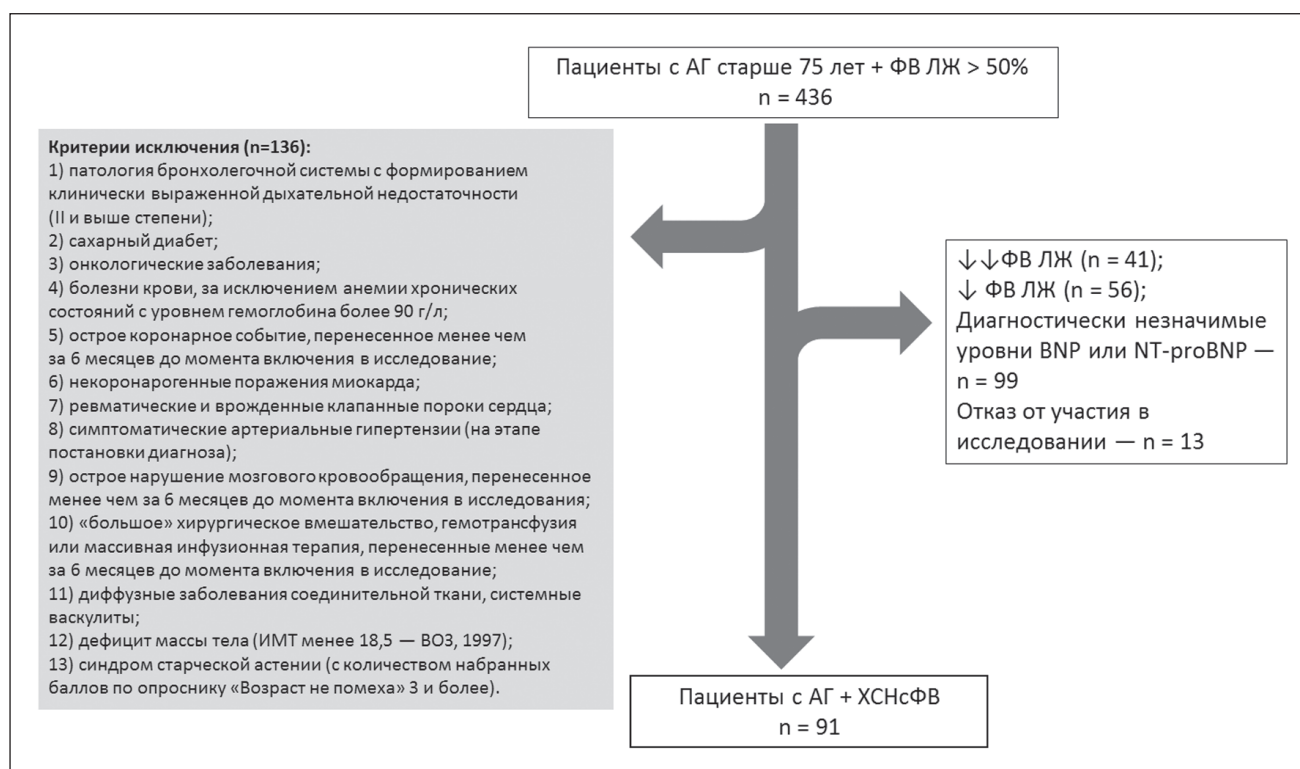
Исходный уровень АД оценивался при поступлении пациента, в случае гипертонического криза при поступлении ($n = 8$) за исходный уровень принимали АД, достигнутое спустя 24 часа от купирования криза, если они не отличались более чем на 25 % от уровня АД, к которому пациент был адаптирован на догоспитальном этапе (в сформированной выборке других вариантов не было). Уровень достигнутого АД оценивался при выписке пациента, исходя из

«Критериев оценки качества оказания медицинской помощи» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»). Медиана длительности госпитализации составила 12 суток.

Маркером достижимости целевого АД в данном исследовании считалась устойчивая (не менее 3 суток) нормотензия перед планируемой выпиской, с уровнем АД менее 140 и 90 мм рт. ст., систолическим и диастолическим соответственно [11]. Под «изолированной систолической артериальной гипертензией» (ИСАГ) понималась АГ с уровнем систолического АД, превышающим или равным 140 мм рт. ст., при диастолическом АД, равном или менее 80 мм рт. ст.; а под «систо-диастолической артериальной гипертензией» (СДАГ) — соответственно значение АД, равные или превышающие 140 и 90 мм рт. ст. соответственно. ИСАГ и СДАГ на момент планируемой выписки пациента (на фоне медикаментозной терапии) расценивались как недостижение целевого АД.

Процентное содержание жировой ткани рассчитывалось по формуле P. Deurenberg и соавторов [12]. Для проверки валидности расчетного метода в данной возрастной категории пациентов доля жировой

Рисунок. Протокол (потокосная схема) вовлечения пациентов в исследование



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — молекула-предшественник мозгового натрийуретического пептида; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

ткани была сопоставлена с данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ($n = 10$), при этом погрешность не превысила порог в 15 %, что позволило расценить расчетные параметры как валидные для обследуемой возрастной группы и использовать для дальнейшего анализа.

Функциональное состояние жировой ткани определялось по сывороточным концентрациям адипокина и лептина. Исследование проводилось в дублях образцов сыворотки крови, полученных после включения пациента в исследование (1–2-е сутки госпитализации), хранившихся отдельно при постоянном мониторинговании температуры хранения. Определение концентрации лептина проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) в диапазоне 0–100 ng/ml; адипонектина — BioVendor — Laboratorni medicina a.s. (Чехия) в диапазоне от 0,1 до 10 µg/ml. Для оценки функциональной активности жировой ткани использовался расчет уровней адипокинов, скорректированных по массе жировой ткани.

Дополнительно проводилась оценка состояния провоспалительного компонента цитокиновой системы (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), выбранные в связи со способностью жировой ткани к их секреции), также оцениваемых в 1–2-е сутки госпитализации, при помощи иммуноферментного метода с использованием стандартных наборов для количественного определения сывороточной концентрации данных цитокинов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, все назначения осуществлялись лечащими врачами. У всех пациентов, вовлеченных в исследование, медикаментозная терапия была комбинированной. Наиболее частой комбинацией было сочетание ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторов и мочегонных, на втором месте было сочетание ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина II), блокаторов кальциевых каналов и мочегонных.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, предъявляемыми к проведению биомедицинских исследований. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета. Все пациенты дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методы статистического и математического анализа

Полученные данные были формализованы, ряд количественных переменных для последующего анализа был ранжирован. Проверка соответствия распределения исследуемого признака нормальному закону распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, а также по значениям параметров эксцесса и симметричности. Данные в тексте представлены в виде медианы (Me) и квартильного разброса (25 % и 75 % перцентили).

Применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), точного критерия Фишера и достигнутый уровень значимости (p), а также отношение шансов с оценкой однородности Бреслоу–Дея–Тарона и оценкой общего отношения шансов Манта–Хенцеля. Проверка статистических гипотез проводилась с использованием U-теста Манна–Уитни, теста Мозеса. Проведение непараметрического дисперсионного анализа включало ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису и медианный тест. Исходя из предположений о патогенетически обусловленной упорядоченности изучаемых подгрупп, оценивался критерий для упорядоченных альтернатив Джонхiera–Терпстра.

Проводился логистический регрессионный анализ с применением метода бутстрепа, в котором в качестве переменной отклика использовалось достижение нормотензии, принимающей значения, соответственно, 0 — нормотензия не достигнута и 1 — нормотензия достигнута. В рамках оценки независимости предикторов проводился корреляционный анализ по Спирмену. Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера–Лемешова. Качество моделей оценивалось по величине R^2 Кокса и Снелла, а также Нейджелкерка.

Результаты

Для анализа использованы данные 91 пациента старческого возраста, из которых 54,9 % были женщины. Исходно в 56 % случаев была ИСАГ, в 44 % — СДАГ соответственно. Превышение индекса массы тела уровня в 30,0 кг/м² было у 37,4 % обследованных. Объем талии, позволяющий предполагать наличие абдоминального ожирения, был у 79,7 % пациентов. Наиболее часто предъявляемыми жалобами были жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке. Клиническая характеристика популяции исследования представлена в таблице 1.

К моменту планируемой выписки устойчивая нормотензия была зафиксирована у 24,2 % пациен-

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ВОВЛЕЧЕННЫХ
В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Характеристика	Частота встречаемости в выборке / М (LQ; UQ)			Тест Манна–Уитни, р / Хи квадрат, р («1» vs «0»)
	Общая выборка (n = 91)	Не достигшие нормотензии при выписке («0», n = 69)	Достигшие нормотензии при выписке («1», n = 22)	
Медико-демографическая характеристика				
Возраст, годы	80 (77; 83)	80 (78; 83)	78 (76; 81)	0,102
Мужской пол, %	45,1	44,9	45,5	0,879
Клиническая картина (анамнез, клинические симптомы и признаки, данные физикального обследования)				
Одышка, %	64,8	62,7	72,0	0,291
Хрипы в легких, %	21,3	22,9	16,0	0,278
Гепатомегалия, %	19,4	21,7	12,0	0,283
Периферические отеки, %	43,5	48,2	28,0	0,075
Перенесенный ИМ, %	24,1	—	—	—
САД, мм рт. ст.	140 (140; 160)	150 (140; 160)	125 (120; 130)	0,000
ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 80)	0,000
ЧСС, уд/ мин	71 (63; 81)	73 (64; 82)	68 (59; 74)	0,301
Сопутствующая патология				
Хронический гастрит, диффузный гастродуоденит, %	53,8	50,7	63,3	0,724
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, вне обострения, %	34,6	34,8	36,4	1,000
Хронический бескаменный/ калькулезный холецистит, %	30,8	30,4	36,4	1,000
Хронический панкреатит (билиарный, сенильный), %	32,7	31,9	36,4	0,834
Дискинезия толстого кишечника по гипотоническому типу, %	62,8	65,2	59,1	1,000
Дорсопатия, %	77,6	79,7	72,7	1,000
Остеоартроз, %	71,8	73,9	68,2	0,641
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, %	20,5	20,3	22,7	0,701
Атеросклероз периферических артерий, %	26,3	26,1	27,3	1,000
Сенильное легкое (инволюционная эмфизема, пневмосклероз), %	41,0	42,0	40,9	1,000
Нейросенсорная тугоухость, %	13,5	13,0	18,2	0,933
Катаракта,%	9,6	7,2	18,2	0,108
Узловой зоб, эутиреоз, %	3,2	2,9	4,5	0,237
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (у мужчин), %	95,7	96,7	80,0	1,000
Сенильный остеопороз, %	55,1	59,4	45,4	1,000
Хронический фарингит, %	22,4	23,2	22,7	1,000

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Частота встречаемости в выборке / М (LQ; UQ)			Тест Манна–Уитни, р / Хи квадрат, р («1» vs «0»)
	Общая выборка (n = 91)	Не достигшие нормотензии при выписке («0», n = 69)	Достигшие нормотензии при выписке («1», n = 22)	
Данные биохимического и инструментального обследования				
ОХС, ммоль/л	5,24 (4,55; 6,15)	5,24 (4,68; 6,21)	5,23 (4,36; 6,05)	0,714
ТГ, ммоль/л	1,12 (0,96; 1,44)	1,16 (0,99; 1,60)	1,04 (0,86; 1,22)	0,031
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 (4,7; 5,2)	5,0 (4,8; 5,2)	4,9 (4,6; 5,2)	0,515
Креатинин, мкмоль/л	93,8 (81,5; 114,21)	95,4 (82,0; 115,9)	89,0 (77,0; 99,0)	0,256
ИММ ЛЖ, г/м²	117 (94; 124)	94 (93; 125)	119 (107; 122)	0,536
КДО ЛЖ, мл	101 (86; 110)	101 (85; 110)	101 (90; 124)	0,079
КСО ЛЖ, мл	32 (28; 50)	32 (28; 39)	39 (28; 56)	0,416
Диастолическая дисфункция (релаксационный тип),%	71,1	62,1	87,5	0,079
Медикаментозная терапия				
Ингибиторы АПФ (БРА), %	95,6	97,1	90,9	0,951
Блокаторы бета-адренорецепторов, %	74,7	75,4	72,7	0,876
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов, %	48,4	46,4	54,5	0,743
Блокаторы кальциевых каналов, %	53,8	52,2	59,1	1,000
Мочегонные, %	73,6	75,4	68,2	0,674
Статины, %	94,5	95,7	90,9	0,891
Антиагреганты, %	97,8	98,6	95,5	1,000

Примечание: М (LQ; UQ) — медиана (нижний квартиль, верхний квартиль); ИМ — инфаркт миокарда; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ИММ — индекс массы миокарда; ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

тов. У пациентов старческого возраста с недостижением нормотензии при выписке наиболее часто встречалась ИСАГ — 55,1 %. В сформированной выборке не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту и спектру сопутствующей патологии (табл. 1). Также не установлено повышение риска недостижения нормотензии на момент выписки у пациентов, различавшихся по полу, клиническим проявлениям и наличию сопутствующей патологии.

В большинстве случаев индекс массы тела пациентов укладывался в пределы нормальных значений, однако обратила на себя внимание более высокая доля массы жировой ткани по сравнению с лицами зрелого возраста [13]. Максимальные значения как индекса массы тела, так и доли жировой ткани были обнаружены у пациентов с СДАГ, значимо превышающие таковые у пациентов с ИСАГ (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, пациенты с сохраняющейся к моменту планируемой выписки гипертензией характеризовались низкой способностью жировой ткани секретировать адипонектин. Тенденция к более высоким уровням лептина при недостижении нормотензии не достигала степени статистической значимости.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, пациенты, включенные в исследование, характеризовались сравнительно высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α). Однако статистически достоверными были только различия относительно уровня ФНО-α, скорректированного по массе жировой ткани.

На основании полученных данных, объема сформированной выборки, а также исходя из выявленных различий функциональной активности жировой ткани и результатов корреляционного анализа, исполь-

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ ПРИ ВЫПИСКЕ**

Показатель	Нормотензия при выписке		Тест Манна– Уитни, р
	Не достигнута (n = 69)	Достигнута (n = 22)	
Возраст, годы	80 (77; 83)	79 (76; 83)	0,238
Индекс массы тела, кг/м ²	29,48 (25,99; 33,28)	24,97 (23,12; 29,03)	0,06
% массы жировой ткани	48,52 (38,19; 53,27)	36,75 (28,30; 50,83)	0,284
Масса жировой ткани, кг	35,19 (27,10; 43,68)	29,77 (18,96; 36,34)	0,303
Адипонектин, мкг/мл	1,80 (1,20; 3,90)	11,10 (2,30; 18,00)	0,059
Корригированный адипонектин, мкг/мл/кг	0,05 (0,03; 0,12)	0,37 (0,12; 0,5)	0,037
Лептин, нг/мл	31,10 (8,80; 67,45)	6,60 (6,60; 35,40)	0,249
Корригированный лептин, нг/мл/кг	0,88 (0,36; 1,83)	0,35 (0,22; 0,97)	0,303

Таблица 3

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ ПРИ ВЫПИСКЕ**

Примечание	Нормотензия при выписке		Тест Манна– Уитни, р
	Не достигнута (n = 69)	Достигнута (n = 22)	
ИЛ-6, пг/мл	8,70 (4,40; 18,70)	10,90 (8,35; 38,30)	0,409
Корригированный ИЛ-6, пг/мл/кг	0,27 (0,16; 0,54)	0,30 (0,28; 2,02)	0,343
ФНО-а, пг/мл	6,05 (4,30; 12,30)	17,50 (6,00; 95,55)	0,123
Корригированный ФНО-а, пг/мл/кг	0,18 (0,09; 0,37)	0,48 (0,32; 3,21)	0,037

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-а — фактор некроза опухоли альфа.

зуя метод логистического регрессионного анализа с предшествующим бутстрепом, была построена регрессионная модель достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ. Расчетные и соответственно взаимно коррелирующие параметры не включались в список предикторов. Модель удовлетворительно согласовывалась с исходными данными: Хи квадрат критерия Хосмера–Лемешова 1,914, при уровне значимости 0,984. В созданной модели превалировала предсказательная ценность относительно «недостижения нормотензии при выписке» (100%). Общая процентная доля правильных классификаций составила 93,8% до бутстреп и 95,8% после. Однако R² Нейджелкера, характеризующий влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной, был

сравнительно невысок — 0,39. Корреляционная матрица моделей (до и после бутстреп) приведена в таблице 4 и иллюстрирует влияние адипонектина и ФНО-а на возможность достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ.

Обсуждение

В нашем исследовании устойчивая нормотензия была достигнута у 24,2% пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ, находившихся на стационарном лечении, что существенно выше показателей, полученных во многих популяционных исследованиях и исследованиях пациентов, находящихся на амбулаторном этапе лечения [14]. Безусловно, достижение целевого АД является результатом комплексных мероприятий, только включающих,

Таблица 4

**КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТОТОЧНОСТЬЮ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Переменные в уравнении	В	Бутстреп (на основе 954 выборок)				
		Смещение	MSE	p*	95 % ДИ	
					Нижняя	Верхняя
Масса жировой ткани	0,064	1,636	55,514	0,131	–10,271	5,669
Адипонектин	0,168	7,636	179,267	0,007	–11,147	18,836
Лептин	–0,020	–4,067	117,596	0,161	–1,232	0,399
ИЛ-6	0,021	4,283	113,678	0,083	–2,071	6,415
ФНО-а	0,030	1,137	35,667	0,013	–4,458	2,490
Креатинин	0,016	–1,273	33,368	0,162	–1,794	2,637
ЧСС	–0,103	–3,630	43,659	0,003	–18,431	1,008
Константа	–1,241	172,462	2153,224	0,228	–167,877	1267,252

Примечание: MSE — среднеквадратичная ошибка; * — двухсторонний; ДИ — доверительный интервал; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-а — фактор некроза опухоли альфа; ЧСС — частота сердечных сокращений.

но не сводящихся к медикаментозной терапии. Не подлежит сомнению влияние таких факторов, как высокая приверженность пациентов к назначенному лечению и доступность, в том числе экономическая, лекарственных препаратов. Полученные результаты в плане достижения устойчивого уровня нормотензии в популяции исследования мы можем объяснить в первую очередь именно влиянием лечебного режима пребывания пациента в стационаре, доступностью медикаментов и врачебным контролем за проведением лечения, что далеко не всегда осуществимо на амбулаторном этапе ведения пациента.

Однако, несмотря на вышеперечисленные факторы, у подавляющего большинства больных АД оставалось повышенным, соответствуя ИСАГ или СДАГ. Рабочая гипотеза данного исследования предполагает влияние дисфункции жировой ткани для достижения целевого АД при АГ и ХСНсФВ левого желудочка в условиях реальной клинической практики. Дисфункция жировой ткани как эндокринного органа, в свою очередь, характеризуется особенностями синтеза адипокинов (адипонектин, оментин, апелин, лептин, резистин, висфатин, остеокальцин и другие).

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют, что именно способность жировой ткани к синтезу адипонектина (сывороточный уровень адипонектина, скорректированный по массе жировой ткани) оказывалась наиболее нарушенной (сниженной) у пациентов, не достигших нормотензии на фоне проводимой в условиях стационара медикаментозной терапии. Особенно важным нам

представляется тот факт, что не удалось выявить значимых различий относительно как индекса массы тела, так и массы жировой ткани среди пациентов с различными уровнями АД, достигнутыми к моменту выписки. Иными словами, в плане достижимости целевого АД у пациентов старческого возраста на первый план выступает именно секреторная активность жировой ткани, а не ее избыточное отложение в организме.

Это положение также нашло подтверждение при проведении логистического регрессионного анализа. Здесь хотелось бы заметить, что при проведении данной работы нами не ставилась цель построения точной прогностической системы достижения целевого АД у пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ. Достижение определенного уровня АД является следствием весьма большого количества факторов, не изучавшихся в данной работе, и, соответственно, не вошедших в перечень предикторов регрессионной модели. Однако проведенный логистический регрессионный анализ достаточно убедительно показал влияние характеристик функционального состояния жировой ткани на вероятность достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ в условиях реальной клинической практики: максимальные значения статистики Вальда были достигнуты именно относительно предикторов «адипонектин», «ФНО-а» и «частота сердечных сокращений».

Таким образом, в условиях реализации сложного клинического сценария «старение, замещающее ожирение, АГ, ХСНсФВ левого желудочка» эффек-

тивность проводимой медикаментозной терапии оказывается ассоциированной с уровнем секреции жировой тканью адипонектина и активностью воспаления (уровень ФНО-а).

Накопленные к настоящему времени данные о биологической роли адипонектина позволили описать его как «гормон спасения», принимающий участие в регуляции накопления липидов в макрофагах (тем самым участвуя в атерогенезе), чувствительности периферических тканей к инсулину, обладая антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным действиями, а также оказывая защитное действие на нейроны центральной нервной системы, в том числе отделов, регулирующих функцию сердечно-сосудистой системы, *area postrema* [15]. Снижение уровня адипонектина ассоциировано с патогенезом многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности и АГ [16].

Первым установленным фактом, свидетельствующим о патофизиологической значимости адипонектина в формировании и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, стало выявление значимой корреляционной связи между сывороточным уровнем адипонектина и различными параметрами, характеризующими тяжесть клинического состояния больного хронической сердечной недостаточностью [17–20].

В ряде работ было установлено прямое влияние адипонектина на сердце. Например, Y. Liao и соавторы (2005) показали, что адипонектин способствует прогрессивному ремоделированию миокарда, вызванного аортальным стенозом [21]. В экспериментальной модели на животных было показано, что степень концентрической гипертрофии миокарда, спровоцированной перегрузкой объемом, была выше у животных с недостаточностью адипонектина, сопровождалась повышением общей смертности, причем оба эффекта снижались на фоне нормализации концентрации адипонектина [22]. *In vitro* было показано, что адипонектин может оказывать прямой эффект на гипертрофию миокардиоцитов [23], однако в другом исследовании было выявлено, что как полноразмерный, так и глобулярный адипонектины ослабляют гипертрофию миокарда, индуцированную эндотелином-1 в культуре клеток, что позволило авторам предположить возможную роль адипонектина в патогенезе формирования эндотелин-зависимой гипертрофии миокарда после перенесенного инфаркта миокарда [24].

Известны метаболические эффекты адипонектина, что расширяет представление о способах влияния адипонектина на миокард. R. Pineiro и соавторы (2005) показали, что адипонектин вызывает

небольшое, но значимое увеличение потребления глюкозы и свободных жирных кислот, а также степени фосфорилирования аденозинмонофосфаткиназы в культуре неонатальных кардиомиоцитов [25]. A. Onay-Besikci с соавторами (2004) показали роль СООН-концевого глобулярного фрагмента адипонектина в регуляции окисления свободных жирных кислот [26].

В ряде работ установлено влияние низких уровней адипонектина на уровень АД и риск АГ у лиц молодого и зрелого возраста [27].

Наконец, не прямые эффекты адипонектина могут значимо влиять на развитие хронической сердечной недостаточности и течение АГ. Адипонектин обладает множеством не прямых эффектов на сердечно-сосудистую систему, например, ему присущ антиатерогенный эффект, связанный с взаимодействием с эндотелиоцитами, макрофагами и гладкомышечными сосудистыми клетками [15]. Таким образом, полученные нами результаты об ассоциации скорректированного по массе жировой ткани уровня адипонектина и достижения нормотензии пациентами старческого возраста с АГ и ХСНсФВ полностью укладываются в сложившееся представление о биологии адипонектина.

Трактовка влияния провоспалительных цитокинов, и, в частности, в нашем исследовании, ФНО-а, на эффективность медикаментозной коррекции повышенного АД у пациентов старческого возраста крайне затруднена. Известно, что непосредственно процесс старения ассоциирован с изменением в системе цитокинов. Так, наиболее часто в результатах научных исследований выявлялось повышение уровня ФНО-а и ИЛ-6 [28, 29]. Провоспалительные сдвиги в системе цитокинов являются неспецифическими, сопровождающими как течение АГ, так и формирование и прогрессирование дезадаптивного ремоделирования миокарда. В связи с этим полученные в нашем исследовании данные в плане ФНО-а и ИЛ-6 поддерживают концепцию дисфункции жировой ткани и не противоречат рабочей гипотезе исследования [30].

Полученные результаты также согласуются с данными крупного проспективного исследования, включавшего участников Dallas Heart Study зрелого возраста [31], свидетельствующие о защитном эффекте адипонектина в плане рисков АГ. Таким образом, в ходе выполнения данной работы была подтверждена рабочая гипотеза: установлено патогенетическое и клиническое значение дисфункции жировой ткани, реализующейся в виде снижения секреции адипонектина, сопровождающей клиническое течение АГ и ХСНсФВ на достижимость целевых значений АД у пациентов старческого возраста.

Заключение

В условиях реальной клинической практики на стационарном этапе лечения устойчивая нормотензия достигалась у 24,2% пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ левого желудочка. Развитие дисфункции жировой ткани, сопровождающееся снижением синтеза «гормона спасения» адипонектина, ассоциировано с недостижением нормотензии на фоне медикаментозной терапии в условиях стационарного лечения указанной категории больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323–1335. doi:10.1016/S0140-6736(16)32381-9
- Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018;561(7721):45–56. doi:10.1038/s41586-018-0457-8
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466–472. doi:10.1001/jama.294.4.466
- Volpe M, Battistoni A, Rubattu S, Tocci G. Hypertension in the elderly: which are the blood pressure threshold values? European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology. 2019;21(Suppl B):B105–B106. doi:10.1093/eurheartj/suz023
- Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e27. doi:10.15420/cfr.2022.06
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131. doi:10.1002/ehf.2333
- Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):99–107. doi:10.1002/clc.23303
- Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Inter Med*. 2016;31(6):1054–1060. doi:10.3904/kjim.2016.193
- Keng BMH, Gao F, Teo LLY, Lim WS, Tan RS, Ruan W et al. Associations between skeletal muscle and myocardium in aging: a syndrome of “Cardio-Sarcopenia”? *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2568–2573. doi:10.1111/jgs.16132
- Chandramouli C, Tay WT, Bamadhaj NS, Tromp J, Teng TK, Yap JJJ et al. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002916. doi:10.1371/journal.pmed.1002916
- Newman JD, Alexander KP, Gu X, O'Brien SM, Boden WE, Govindan SC et al. Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006002. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006002
- Pereira da Silva A, Matos A, Valente A, Gil A, Alonso I, Ribeiro R et al. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women portuguese centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):256–266. doi:10.1007/s12603-015-0566-0
- Ojha S, Budge H, Symonds ME. *Adipocytes in normal tissue biology*. Academic Press. 2014;9780123864574:2003–2013. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.04408-7
- Недогода С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109 [Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. In Russian].
- Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin system (rescue hormone): the missing link between metabolic and cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1430. doi:10.3390/pharmaceutics14071430
- Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):263–269. doi:10.1038/ajh.2010.216
- Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y et al. Adiponectin and coronary heart disease: the strong heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):e15–e16. doi:10.1161/01.ATV.0000153090.21990.8c
- Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J*. 2006;70(12):1557–1562. doi:10.1177/0891264606281557
- George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1420–1424. doi:10.1136/hrt.2005.083345
- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;112(12):1756–1762. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972
- Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res*. 2005;67(4):705–713. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.018
- Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*. 2005;11(10):1096–103. doi:10.1038/nm1295
- Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*. 2004;10(12):1384–1389. doi:10.1038/nm1137
- Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2409–H2416. doi:10.1152/ajpheart.00987.2005
- Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005;579(23):5163–5169. doi:10.1016/j.febslet.2005.07.098
- Onay-Besikci A, Altarejos JY, Lopaschuk GD. gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation

in newborn rabbit hearts. *J Biol Chem.* 2004;279(43):44320–44326. doi:10.1074/jbc.M400347200

27. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002;25(6):971–976. doi:10.2337/diacare.25.6.971

28. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(3):131–136.

29. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(4):389–391.

30. Bluher M, Muller-Wieland D. Editorial: adipose tissue dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:999188. doi:10.3389/fendo.2022.999188

31. Peri-Okonny PA, Ayers C, Maalouf N, Das SR, de Lemos JA, Berry JD et al. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2):10.1002/dmrr.2840. doi:10.1002/dmrr.2840

Информация об авторах

Малинова Лидия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–0951–9314;

Толстов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–4546–9449;

Силина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Саратов, Российская Федерация;

Денисова Татьяна Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0003–4931–0969;

Липатова Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–7401–9930.

Author information

Lidia I. Malinova, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–0951–9314;

Sergey N. Tolstov, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–4546–9449;

Tatyana S. Silina, Candidate of Medical Science, Cardiologist, Saratov Regional Clinical Hospital for War Veterans, Saratov, Russian Federation;

Tatyana P. Denisova, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0003–4931–0969;

Tatyana E. Lipatova, Doctor of Medical Science, head of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–7401–9930.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.127-005.8:616.12-008.46

Динамика структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST как маркер прогрессирования хронической сердечной недостаточности

В. Н. Каретникова^{1,2}, С. А. Бернс³, Е. А. Шмидт²,
Т. П. Артемова¹, Р. Н. Шепель³, О. Л. Барбараш^{1,2}

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Шмидт Евгения Александровна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бул., д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: 8 (3842) 64-45-71.
E-mail: eshmidt@kemcardio.ru

Статья поступила в редакцию
13.09.22 и принята к печати 18.10.22.

Резюме

Цель исследования — выявление связи ряда клинических особенностей и структурно-функциональных характеристик сердца с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов через один год после инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) с сохраненной и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ФВЛЖ). **Материалы и методы.** В проспективное исследование методом сплошной выборки были включены 120 больных ИМпST. Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) на 1-е сутки (I точка), 12-е сутки (II точка) госпитализации, а также через 1 год (III точка). В зависимости от показателей ФВ, в 1-е сутки заболевания общая выборка пациентов была разделена на две: 1-я группа — с сохраненной ФВЛЖ была представлена 86 (71,7%), 2-я группа — со сниженной ФВЛЖ была представлена 34 (28,3%) пациентами. **Результаты.** Суммарно зарегистрировано 19 (15,8%) неблагоприятных событий. В двух случаях зафиксирован смертельный исход (1,7%), причиной которого явился повторный ИМ, у пяти (4,2%) пациентов отмечена декомпенсация ХСН, у восьми (6,7%) прослеживалась клиника прогрессирующей стенокардии, у четырех (3,3%) больных диагностирован повторный ИМ. При этом отмечено ухудшение систолической и диастолической функции через один год после ИМпST с сохраненной ($\geq 50\%$) ФВЛЖ: 17,6% пациентов стали соответствовать промежуточному диапазону ФВ (40–49%), на 10% увеличилось количество больных с диастолической дисфункцией по сравнению с острым периодом заболевания. **Заключение.** В течение года после перенесенного ИМпST с исходно сохраненной ФВЛЖ наблюдается ухудшение миокардиальной функции в виде снижения сократительной способности миокарда и увеличения числа пациентов с диастолической дисфункцией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, инфаркт миокарда

Для цитирования: Каретникова В. Н., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Артемова Т. П., Шепель Р. Н., Барбараш О. Л. Динамика структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST как маркер прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):681–688. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-681-688

Dynamics of structural and functional characteristics of the heart in patients after myocardial infarction with ST segment elevation as a marker of progression of chronic heart failure

V. N. Karetnikova^{1,2}, S. A. Berns³, E. A. Shmidt²,
T. P. Artemova¹, R. N. Shepel³, O. L. Barbarash^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Evgenia A. Shmidt,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy blvd., Kemerovo,
650002 Russia.
Phone: 8 (3842) 64-45-71.
E-mail: eshmidt@kemcardio.ru

Received 13 September 2022;
accepted 18 October 2022.

Abstract

Objective. To identify the association of a number of clinical features and structural and functional characteristics of the heart with the progression of chronic heart failure (CHF) in patients one year after ST-segment elevation myocardial infarction (MI) (STEMI) with preserved and reduced left ventricular ejection fraction (EF) (LVEF). **Design and methods.** 120 patients with STEMI were included in a prospective study. During the study, all patients underwent an echocardiographic study using a Sonos 2500 device (Hewlett Packard, USA) on the 1st day (point I), on the 12th day (point II) of hospitalization, and also after 1 year (point III). Depending on the parameters of EF on the 1st day of the disease, the total sample of patients was divided into two: the 1st group — with preserved LVEF was represented by 86 (71,7%), the 2nd group — with a reduced LVEF was represented by 34 (28,3%) patients. **Results.** A total of 19 (15,8%) adverse events were registered. In two cases, a fatal outcome (1,7%) was recorded, the cause of which was repeated MI, in five (4,2%) patients decompensation of CHF was noted, in eight (6,7%) patients a clinic of progressive angina was traced, in four (3,3%) of patients were diagnosed recurrent MI. Deterioration of systolic and diastolic function was established one year after STEMI with preserved ($\geq 50\%$) LVEF: 17,6% of patients began to correspond to the intermediate range of EF (40–49%), the number of patients with diastolic dysfunction increased by 10% compared to with acute study. **Conclusions.** Within a year after a STEMI with initially preserved LVEF, there is a deterioration in myocardial function in the form of a decrease in myocardial contractility and an increase in the number of patients with diastolic dysfunction.

Key words: chronic heart failure, diastolic dysfunction, myocardial infarction

For citation: Karetnikova VN, Berns SA, Shmidt EA, Artemova TP, Shepel RN, Barbarash OL. Dynamics of structural and functional characteristics of the heart in patients after myocardial infarction with ST segment elevation as a marker of progression of chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(6):681–688. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-681-688

Введение

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) приводит к утрате части функционального миокарда, что, в свою очередь, служит стартом патофизиологического процесса ремоделирования [1]. Потеря функционала влечет за собой изменение структуры ткани

миокарда и приводит к потере насосной функции сердца, что влечет за собой развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 3]. Поначалу компенсация состояния достигается посредством адаптивного фиброза, но чем дальше, тем глобальнее происходит дезадаптация [4]. Это состояние влечет

за собой как систолическую, так и диастолическую дисфункцию и приводит к прогрессированию ХСН [5]. По данным европейского наблюдения Euro Heart Survey на материале, собранном в 14 странах, выяснено, что развитие ХСН происходило у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФР) [6]. Подобная картина наблюдается в Северной Америке, где около 50 % госпитализаций у пациентов с ФВ левого желудочка (ЛЖ) (ФРЛЖ) [7]. В России исследование ЭПОХА за 12 лет наблюдения показало значимое увеличение пациентов с ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ на 21 % [8]. Эти данные побуждают к выяснению ранних механизмов развития ХСН [9]. Все больший интерес вызывает изучение факторов, способствующих изменению структуры миокарда и приводящих к дезадаптивному состоянию систолической функции ЛЖ [10].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинических особенностей и структурно-функциональных характеристик сердца как маркеров прогрессирования ХСН у пациентов через один год после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) с сохраненной и сниженной ФВЛЖ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 120 больных ИМпST, госпитализированных по экстренным показаниям. Диагноз ИМпST был установлен согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST (2020). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 58 лет. Две трети пациентов выборки (91 человек) являлись мужчинами (76,1 %). Обращает на себя внимание наличие таких факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия (69,2 %), сахарный диабет 2-го типа (5,8 %), гиперхолестеринемия (23,3 %), курение (50,8 %). Около четверти пациентов имели клинические проявления ишемической болезни сердца: стенокардию — 27 (22,5 %) человек, при этом чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе выполнено лишь у 5 (4,2 %) исследуемых. Ранее ХСН диагностирована у 10 (8,3 %) пациентов, фибрилляция предсердий — у 6 (4,2 %), хроническая болезнь почек — у 2 (1,6 %). Наибольшее число пациентов на фоне индексного ИМ не имели тяжелых проявлений острой сердечной недостаточности — жалобы и объективные признаки соответствовали I классу по Killip у 100 пациентов (83,4 %), у 13 (10,8 %) — II классу и у 7 (5,8 %) — III классу.

Обследование пациентов при поступлении в стационар включало стандартные методы, а также коронарографию, выполненную на ангиографической установке INNOVA 3100 (General Electric, США). Медикаментозная терапия назначалась в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ИМ.

Во время исследования всем больным проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) на 1-е сутки (I точка), 12-е сутки (II точка) госпитализации, а также через 1 год (III точка). В зависимости от показателей ФВ, в 1-е сутки заболевания общая выборка пациентов была разделена на две: 1-я группа с сохраненной ФВЛЖ была представлена 86 (71,7 %); 2-я группа со сниженной ФВЛЖ — 34 (28,3 %) пациентами (из которых 3 (2,5 %) больных соответствовали диапазону незначительно сниженной ФВЛЖ (40–49 %), ввиду их малочисленности отнесены в группу сниженной систолической функции).

Конечными точками в исследовании считались: смерть, рецидив/повторный ИМ, инсульт, повторная экстренная реваскуляризация миокарда, декомпенсация ХСН, наличие повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий за период наблюдения. Стационарный этап лечения в среднем завершался на 12-е сутки госпитализации. Следует отметить, что все 120 пациентов (100 %) выписаны из стационара.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программы STATISTICA 8.0. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели — в виде медианы (Me) с указанием квартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение в двух группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни для количественных данных. Качественные признаки сравнивали с помощью таблиц сопряженности 2×2 по критерию Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования определена характеристика исходов и ХСН на годовом этапе наблюдения. Так, к концу первого года наблюдения была доступна информация о 120 пациентах. Суммарно зарегистрировано 19 (15,8 %) неблагоприятных событий. В двух случаях зафиксирован смертельный исход (1,7 %) по причине повторного ИМ, у пяти (4,2 %) пациентов отмечена декомпенсация ХСН, у восьми прослеживалась клиника прогрессирующей стенокардии, у четырех (3,3 %) больных диагностирован повторный ИМ.

Установлено, что у 86 пациентов, входящих в группу с сохраненной ФВЛЖ, отмечено 17 (14 %) неблагоприятных событий, в том числе 1 (1,2 %) летальный исход по причине повторного ИМ. За весь период наблюдения экстренной госпитализации по поводу прогрессирования стенокардии и декомпенсации ХСН подверглись 8 (9,3 %) пациентов, у 3 (3,5 %) диагностирован повторный ИМ (рис.).

Рисунок. Оценка неблагоприятных событий в группе пациентов через год после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Отдельный интерес вызывает клиническая характеристика ХСН с распределением пациентов по функциональным классам (ФК). Выяснилось, что в группе с сохраненной ФВЛЖ не выявлено клинических признаков ХСН у семи (8,1 %) человек; ХСН в пределах ФК I отмечено у 16 (18,6 %) пациентов; ФК II — у 55 (64 %); ХСН с высоким ФК (III–IV) — у восьми пациентов (9,3 %).

В течение года большинство пациентов продолжали следовать рекомендациям врача по медикаментозному лечению, полученным при выписке из стационара. Установлено, что в течение года более 70 % пациентов получали антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальция, нитраты — около 20 %, антикоагулянты — 6,5 %, статины — лишь 45 % больных.

Среди пациентов со сниженной ФВЛЖ отмечено семь (20,6 %) неблагоприятных событий. Зафиксирован один (2,9 %) смертельный исход. За весь период наблюдения экстренная госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии и декомпенсации ХСН состоялась у пяти пациентов (14,7 %), у одного (2,9 %) развился повторный ИМ.

Следует акцентировать внимание на то, что статистической разницы между количеством неблагоприятных исходов при сравнении групп с сохраненной и сниженной ФВЛЖ выявлено не было.

Распределение ФК в структуре ХСН выглядело следующим образом: не было признаков ХСН у двух (5,9 %) человек; ХСН I ФК — у восьми (23,5 %); ХСН II ФК — у 22 (64,7 %); ХСН III–IV ФК — лишь у двух (5,9 %) больных.

Оценка динамики структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов после ИМпСТ с сохраненной и сниженной ФВЛЖ выявило ряд закономерностей. При сравнении ФВЛЖ и показателей трансмитрального потока в общей группе пациентов между I, II и III точками обследования (табл. 1) стало очевидным ухудшение систолической функции ЛЖ в виде снижения значения ФВЛЖ на годовом этапе обследования относительно 1-х суток заболевания. В динамике наблюдалось измерение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) от уменьшения на 12-е сутки относительно ($p < 0,02$) до значимого увеличения через год после ИМпСТ ($p < 0,03$). Индекс Теи через год наблюдения значимо снизился ($p < 0,001$).

ФВЛЖ между I, II и III точками обследования (табл. 2) значимо ухудшилась через год относительно первых суток заболевания ($p < 0,001$), 15 (17,6 %) пациентов из группы с сохраненной ФВ стали соответствовать промежуточному диапазону ФВЛЖ.

Отмечено значимое снижение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) на 12-е сутки и существенное увеличение через 1 год после ИМпСТ ($p < 0,049$). Подобная динамика на госпитальном этапе отмечалась у показателя e' , через год регистрировалось снижение показателя e' ($p < 0,04$). Также получены различия между значениями индекса Теи на годовом этапе по сравнению с госпитальным ($p < 0,04$).

Подобный анализ ФВЛЖ и показателей трансмитрального потока был проведен в группе пациентов с ИМпСТ со сниженной ФВ (табл. 3). Статистически значимое снижение ФВ ЛЖ к концу госпитального периода ИМпСТ по сравнению с первыми сутками ($p < 0,001$) вернулось к исходному значению через год наблюдения ($p = 0,04$).

Динамика индекса Теи демонстрирует значимое его снижение через год наблюдения относительно госпитального периода ($p < 0,001$). Также отмечается снижение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (E) через год после ИМ относительно 12-х суток госпитализации ($p = 0,01$), что в целом свидетельствует об усугублении диастолической дисфункции.

Таблица 1

ДИНАМИКА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО ПОТОКА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ И ЧЕРЕЗ ОДИН ГОД ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ (n = 120, 100 %)

Показатель	Точка обследования			p
	I (1-е сут. ИМпST)	II (12-е сут. ИМпST)	III (1 год после ИМпST)	
ФВЛЖ, %	55 [44; 62]	54 [37; 64]* ^s	52 [37; 65]* [#]	< 0,001
E, см/с	57 [49; 70]	60 [47; 72]	55 [43; 68]	0,510
A, м/с	69 [59; 78,5]	69 [53; 79]	67 [57; 76]	0,334
E/A	0,8 [0,7; 1,2]	0,79 [0,68; 1,24]	0,78 [0,65; 1,14]	0,362
IVRT, м/с	107 [104; 118]	104 [104; 118]	104 [103; 119]	0,130
DT, м/с	199 [170; 222]	196 [170; 222]* ^s	215 [183; 242]* [#]	0,005
e', см/с	7,0 [6,0; 7,5]	6,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	0,119
E/e'	8,6 [7,4; 10,8]	9,0 [7,5; 10,4]	8,6 [6,0; 11,5]	0,085
Индекс Теи	0,7 [0,64; 0,77]	0,7 [0,65; 0,78]	0,40 [0,33; 0,48]* [#]	< 0,001

Примечание: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; * — p < 0,05 по сравнению с точкой I; # — p < 0,05 по сравнению с точкой II; ^s — p < 0,05 по сравнению с точкой III.

Таблица 2

ДИНАМИКА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО ПОТОКА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ГРУППЕ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	Точка обследования			p
	I (1-е сут. ИМпST)	II (12-е сут. ИМпST)	III (1 год после ИМпST)	
ФВЛЖ, %	59 [54; 63]	62,0 [56,0; 65,0]* ^s	53 [47; 56]* [#]	< 0,001
E, см/с	57,0 [50,0; 70,0]	60,0 [49,0; 73,0]	60 [47; 69]	0,678
A, м/с	70,0 [60,0; 79,0]	70,0 [58,0; 80,0]	71 [59; 78]	0,409
E/A	0,80 [0,71; 1,22]	0,79 [0,68; 1,21]	0,77 [0,66; 1,13]	0,896
IVRT, м/с	107,0 [104,0; 118,0]	106,0 [104,0; 118,0]	106,0 [103,0; 116,0]	0,436
DT, м/с	196,0 [170,0; 224,0]	189,5 [170,0; 222,0]*	210 [176,0; 228,0]	0,049
e', см/с	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]*	6,0 [5,0; 8,0]	0,048
E/e'	8,8 [7,6; 11,4]	9,0 [7,5; 10,43]	8,9 [7,5; 10,50] [#]	0,050
Индекс Теи	0,70 [0,64; 0,75]	0,69 [0,65; 0,78]	0,40 [0,33; 0,46]* [#]	0,043

Примечание: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; * — p < 0,05 по сравнению с точкой I; # — p < 0,05 по сравнению с точкой II; ^s — p < 0,05 по сравнению с точкой III.

Обсуждение

Важные данные были получены в результате сравнительного анализа в разные временные точки в группе пациентов с сохраненной ФВЛЖ. Сравнение показателей трансмитрального потока между тремя точками анализируемого периода выявило ухудшение систолической функции ЛЖ в виде достоверного снижения ФВ на постгоспитальном этапе относительно первых суток ИМ. Таким образом, среди пациентов с сохраненной ФВЛЖ подтверждено ухудшение диастолической функции ЛЖ на годовом этапе. При сравнении параметров трансмитрального кровотока статистически значимые динамические изменения продемонстрировали DT, со снижением

показателей на 12-е сутки и достоверным увеличением через год, и e', с той лишь разницей, что через год сохранилась тенденция к снижению данного параметра относительно госпитального периода. Прогрессирующее снижение показателей в обеих группах в течение всего периода наблюдения продемонстрировал индекс Теи.

Данная отрицательная динамика может являться ранним признаком нарушения расслабления миокарда, с отклонением лишь некоторых показателей и без участия общепринятых характеристик диастолической функции миокарда ЛЖ в полном объеме. Таким образом, следует отметить установленный диссонанс между относительно благоприятным

**ДИНАМИКА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО ПОТОКА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (n = 34)**

Показатель	Точка обследования			p
	I (1-е сут. ИМпST)	II (12-е сут. ИМпST)	III (1 год после ИМпST)	
ФВЛЖ, %	45 [44; 48]	43 [37; 46]*,§	45 [37; 48]*,§	< 0,001
E, см/с	54 [44; 65]	60 [47; 69] [§]	51 [41; 64]	0,016
A, м/с	64 [56; 76]	65 [47; 75]	60 [52; 72]	0,906
E/A	0,7 [0,6; 1,1]	0,80 [0,68; 1,32]	0,79 [0,63; 1,21]	0,150
IVRT, м/с	107 [104; 118]	104 [102; 118]	104 [102; 117]	0,527
DT, м/с	206,5 [154; 220]	204 [163; 218] [§]	218 [199; 274]*	0,012
e', см/с	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,799
E/e'	8,34 [7,2; 10,2]	8,6 [7,6; 10,2]	8,6 [6,06; 11,4]	0,167
Индекс Теи	0,7 [0,6; 0,8]	0,70 [0,65; 0,78] [§]	0,39 [0,30; 0,50]*	< 0,001

Примечание: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; * — p < 0,05 по сравнению с точкой I; § — p < 0,05 по сравнению с точкой II; § — p < 0,05 по сравнению с точкой III.

клиническим течением постинфарктного годового периода, ХСН и ухудшением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с исходно сохраненной ФВ. Более успешное лечение пациентов в острой стадии заболевания привело к увеличению числа больных, выживших после распространенных и повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функций ЛЖ. Кроме того, в связи с совершенствованием методов терапии существенно снизилась смертность в течение первого года после ИМ. В совокупности это привело к увеличению количества пациентов с признаками хронической недостаточности кровообращения [11]. ХСН, являясь финальной стадией сердечно-сосудистого континуума, приводит к увеличению числа повторных госпитализаций и возрастанию глобального риска смертельных исходов, что становится социально-экономической проблемой страны [12, 13].

На протяжении многих десятилетий тяжесть ХСН тесно связана с нарушением систолы желудочков, наличие которого оценивают с помощью ФВЛЖ. В последние годы широко обсуждается механизм развития диастолической дисфункции с последующим формированием ХСН и сохранением ограничения миокарда ЛЖ [14]. Патогенетическую основу диастолической дисфункции составляют нарушение релаксации и высокая активность процессов в миокарде, которые развиваются на фоне ИМ. На современном этапе, с появлением миокардиальной теории патогенеза ХСН, диастолическая дисфункция

считается важной в развитии и прогрессировании ХСН [3]. В то же время роль диастолической дисфункции в интерпретации негативного течения ХСН ясна, хотя и представляет объективную трудность адекватной оценки и эффективного прогнозирования [14]. По данным зарубежных исследований, смертность больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в ближайшие три года сопоставима с таковой у лиц с систолической ХСН [7]. При этом выявление ХСН с сохраненной ФВЛЖ очень важно в начале заболевания, когда у больных отсутствуют специфические симптомы ХСН [15].

В настоящее время нет единого представления о патофизиологических процессах, участвующих в развитии диастолической дисфункции, а существующие методы диагностики позволяют выявить небольшую долю больных с ХСН и сохраненной ФВЛЖ. Следует также учитывать, что в отличие от ХСН со сниженной ФВЛЖ, при наличии общепринятых методов лечения можно значительно улучшить прогноз, при интактной ФВЛЖ этого не наблюдается [9]. При сравнении ФВЛЖ и скорости кровотока между госпитальным и годовым этапами установлено, что систолическая функция ЛЖ достоверно снижается в виде снижения ФВЛЖ на годовом этапе обследования относительно 1-го дня заболевания показателей, у 15 % больных из группы с сохраненной ФВ стала соответствовать среднему диапазону ФВ 40–50 %. Негативное течение позднего постинфарктного периода, несмотря на отсутствие значительного количества нежела-

тельных клинических явлений и общий благоприятный клинический профиль ХСН, подтверждается также увеличением числа больных с признаками диастолической дисфункции по результатам эхокардиографии в годичном разрезе. В качестве переменной диастолического наполнения ЛЖ следует подчеркнуть, что в первые сутки ИМ среди больных с сохраненной ФВЛЖ было выявлено 30 % больных с признаками диастолической дисфункции, а в последующий год их количество увеличилось на 10 %. Следует отметить, что в то же время у больных на этом этапе наблюдения клинического ухудшения ХСН не наблюдалось. И в этой группе разница между значениями индекса Теи на годовом отрезке по сравнению с госпитальным периодом отмечена в виде достоверного снижения этого индекса. В литературе современной науки имеется много сведений, подтверждающих наличие связи индекса Теи с классом ХСН, острой сердечной недостаточностью, аритмией и стенокардией после инфаркта. Известна связь между индексом Теи и повышенным риском внезапной смерти.

Анализ современных научных источников показывает гибкость критериев оценки диастолической функции — для практического использования предлагаются дополнительные новые критерии ее оценки. В современных условиях адекватное обследование ремоделирования ЛЖ и фиброза миокарда содержит результаты современных методов визуализации — эхокардиографии, МРТ, электронно-лучевой компьютерной томографии, которые позволяют установить тип восстановления сердца и определить его геометрию. Относительно содержания информации эхокардиографии известно, что нормальные значения показателей при диастолической дисфункции ЛЖ зависят от возраста, частоты сердечных сокращений и размеров тела.

Заключение

Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что в течение года после перенесенного ИМпСТ с исходно сохраненной ФВЛЖ наблюдается ухудшение миокардиальной функции в виде снижения сократительной способности миокарда и увеличения числа пациентов с диастолической дисфункцией. При этом отмечено ухудшение систолической и диастолической функции через один год после ИМпСТ с сохраненной ($\geq 50\%$) ФВ: 17 % пациентов стали соответствовать промежуточному диапазону ФВ, на 10 % увеличилось количество больных с диастолической дисфункцией по сравнению с острым периодом заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Путятин А. Н., Ким Л. Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. 2016;4:54–66. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54 [Putyatin AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). Vestnik SAFU. Series: Biomedical Sciences. 2016;4:54–66. In Russian].
2. Шилиева Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Данильченко О. П. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):32–36. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-32-36 [Shilyaeva NV, Shchukin YV, Limareva LV, Danilchenko OP. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients. Russ J Cardiol. 2018;(1):32–36. In Russian].
3. Schirone LA, Forte MO, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F et al. Review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:3920195. doi:10.1155/2017/3920195
4. Говорин А. В., Рацина Е. В., Фетисова Н. В., Соколова Н. А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2016;(3):75–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-3-75-79 [Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV, Sokolova NA. Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2016;(3):75–79. In Russian].
5. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. 2016;26:1727–31 [Drapkina OM, Zyatenskova EV. Markers of fibrosis in patients with metabolic syndrome. Russ Med J. 2016;26:1727–31. In Russian].
6. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24(5):442–463. doi:10.1016/s0195-668x(02)00700-5
7. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction molecular pathways of the aging myocardium. Circ Res. 2014;115(1):97–107. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.302929
8. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(5):8–158 doi:10.18087/cardio.2475 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya = Cardiology. 2018;58(5):8–158. In Russian].
9. Мрикаев Д. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Креативная кардиология. 2017;11(2):145–158 [Mrikaev DV. Diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with heart failure. Creative Cardiol. 2017;11(2):145–158. In Russian]. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158

10. Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(3):317–321 [Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2014;10(3):317–321. In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-317-321

11. Окунев И. М., Кочергина А. М., Кашталап В. В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):184–195. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195 [Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. *Compl Iss Cardiovasc Dis*. 2022;11(2):184–195. In Russian].

12. Самородская И. В., Ларина В. Н., Чернявская Т. К., Какорина Е. П. Сравнение классификаций и обоснование необходимости трансдисциплинарного консенсуса для учета заболеваемости и смертности, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):6–16 [Samorodskaya IV, Larina VN, Chernyavskaya TK, Kakorina EP. Comparison of classifications and justification of the need for transdisciplinary consensus to take into account the prevalence and mortality associated with chronic heart failure. *Compl Iss Cardiovasc Dis*. 2022;11(1):6–16. In Russian]. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-6-16

13. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):7–13. In Russian].

14. Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Косарева С. Н., Барбараш О. Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88–93. doi:10.17116/terarkh201789188–93 [Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2017;89(1):88–93. In Russian].

15. Вдовенко Д. В., Либис Р. А. Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):74–80 [Vdovenko DV, Libis RA. The myocardial deformation and diastolic function of the left ventricle in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):74–80. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-74-80

16. Besli F, Basar C, Ekinozu I, Turker Y. Relationship between Tei index and PEP-derived myocardial performance index in sinus rhythm. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1112. doi:10.1097/MD.0000000000001112

Информация об авторах

Каретникова Виктория Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Кемеровский ГМУ Минздрава России, заведующая лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000–0002–9801–9839;

Бернс Светлана Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1002–1895;

Шмидт Евгения Александровна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000–0003–3215–2140;

Артемова Татьяна Петровна — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Кемеровский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0210–3145;

Шепель Руслан Николаевич — кандидат медицинских наук, главный внештатный терапевт Центрального федерального округа Минздрава России, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8984–9056;

Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Кемеровский ГМУ Минздрава России, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000–0002–4642–3610.

Author information

Viktoria N. Karetnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery of Kemerovo State Medical University, Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–9801–9839;

Svetlana A. Berns, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0003–1002–1895;

Evgenia A. Shmidt, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Circulatory Pathology of the Department of Clinical Cardiology of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0003–3215–2140;

Tatyana P. Artemova, PhD Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery of Kemerovo State Medical University, ORCID: 0000–0003–0210–3145;

Ruslan N. Shepel, MD, PhD, Deputy Director for Perspective Development of Medical Activity for National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–8984–9056;

Olga L. Barbarash, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery of Kemerovo State Medical University, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–4642–3610.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.03:[616.12-008.331.1+ 616.12-008.46]:616-002.5

Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза

Н. В. Багишева¹, И. А. Викторова¹, А. В. Мордык¹,
М. В. Моисеева¹, В. В. Голошубина¹, Г. В. Филипенко²,
А. Р. Ароян¹, Е. А. Стативка³

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

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 4», Омск, Россия

Контактная информация:

Багишева Наталья Викторовна,
ФГБОУ ВО Омский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 12, Омск,
Россия, 644099.
E-mail: ppi100@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.09.22 и принята к печати 10.10.22.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ухудшают прогноз излечения впервые выявленного туберкулеза (ТБ) легких, в том числе за счет нарастания негативной симптоматики и ухудшения качества жизни пациентов в интенсивную фазу лечения ТБ. Это требует алгоритма диагностических действий врача для последующего назначения рациональной фармакотерапии с доказанным наилучшим исходом лечения ТБ. **Цель исследования** — разработка алгоритма диагностики и выбора рациональной фармакотерапии у пациентов с АГ, ХСН и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ. **Материалы и методы.** В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 135 пациентов, поступивших для лечения впервые выявленного ТБ в противотуберкулезный диспансер. В зависимости от сопутствующей кардиальной патологии пациенты разделены на 2 группы: 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ; 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН. У пациентов на фоне интенсивной химиотерапии впервые выявленного ТБ впервые выявлялись или усиливались такие симптомы, как одышка, тахикардия, повышение артериального давления (АД). Подбор схем лечения проводился с оценкой наилучшей переносимости и эффективности. Продолжительность наблюдения 6 месяцев с оценкой исходов лечения ТБ в сравнении с ретроспективным контролем (аналогичная группа по критериям включения и исключения, пролеченных в 2018 году). **Результаты.** При интенсивной химиотерапии впервые выявленного ТБ оценены и проанализированы нарастающие симптомы, свидетельствующие о появлении или обострении коморбидной патологии: АГ, ХСН и ХОБЛ. По результатам исследования разработан алгоритм действий врача для дифференциальной диагностики сердечно-сосудистой (АГ и ХСН) и бронхолегочной (ХОБЛ) патологии с рекомендациями по назначению рациональной комбинации лекарственных препаратов. У пациентов

с ТБ, АГ и ХОБЛ получен наилучший эффект по снижению среднесуточного систолического и диастолического АД на фоне терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновым антагонистом кальция при удовлетворительной переносимости. Для пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН оптимальное влияние на выраженность симптомов ХСН показали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов и титрацией бета-блокатора при добавлении к вышеуказанной терапии миокардиального цитопротектора. Указанные схемы лечения в течение 3 месяцев привели к достижению целевых показателей по АД, частоте сердечных сокращений, переносимости физических нагрузок в тесте с 6-минутной ходьбой, улучшению эхокардиографических показателей. Продолжение лечения до 6 месяцев показало достоверное улучшение исходов химиотерапии ТБ, выраженное в увеличении количества лиц, достигших прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, без усиления антибактериальной терапии. **Заключение.** Алгоритмирование диагностических действий врача и назначение рациональной фармакотерапии АГ, ХСН и ХОБЛ у пациентов с впервые выявленным ТБ легких приводит не только к улучшению переносимости терапии ТБ, но и исходов излечения впервые выявленного ТБ без усиления антибактериальной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, алгоритм диагностики, коморбидность, фармакотерапия

Для цитирования: Багисева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Моисеева М. В., Голошубина В. В., Филипенко Г. В., Ароян А. Р., Стативка Е. А. Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):689–698. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-689-698

Algorithm for the diagnosis and pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease in the intensive phase of tuberculosis chemotherapy

N. V. Bagisheva¹, I. A. Viktorova¹, A. V. Mordyk¹,
M. V. Moiseeva¹, V. V. Goloshubina¹, G. V. Filipenko²,
A. R. Aroyan¹, E. A. Stativka³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russia

³ City Polyclinic № 4, Omsk, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Bagisheva,
Omsk State Medical University,
12 Lenina str., Omsk, 644099 Russia.
E-mail: ppi100@mail.ru

Received 14 September 2022;
accepted 10 October 2022.

Abstract

Chronic heart failure (CHF), arterial hypertension (AH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) worsen the prognosis for the cure of newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB), including due to an increase in negative symptoms and a deterioration in the quality of life of patients in the intensive phase of TB treatment. This requires the algorithmic diagnostic actions of a doctor for the subsequent appointment of rational pharmacotherapy with a proven best outcome in the treatment of TB. **Objective.** To develop an algorithm for the diagnosis and

pharmacotherapy of patients with hypertension, CHF and COPD in the intensive phase of chemotherapy for newly diagnosed TB in terms of the best outcome of TB cure. **Design and methods.** An open, prospective, randomized comparative study included 135 patients who were admitted to a tuberculosis dispensary for the treatment of newly diagnosed TB. Depending on concomitant cardiac pathology, patients were divided into 2 groups: 76 patients with TB, COPD and AH; 59 patients with TB, COPD and CHF. In patients on the background of intensive chemotherapy for newly diagnosed TB, symptoms such as shortness of breath, tachycardia, and increased blood pressure (BP) were first detected or intensified. The selection of treatment regimens was carried out with an assessment of the best tolerability and effectiveness. Duration of follow-up was 6 months with an assessment of the outcomes of TB treatment in comparison with retrospective control (a similar group according to the inclusion and exclusion criteria treated in 2018). **Results.** During intensive chemotherapy of newly diagnosed TB, increasing symptoms were assessed and analyzed, indicating the appearance or exacerbation of comorbid pathology: AH, CHF and COPD. Based on the results of the study, an algorithm of doctor's actions was developed for the differential diagnosis of cardiovascular (AH and CHF) and bronchopulmonary (COPD) pathologies with recommendations for prescribing a rational combination of drugs. In patients with TB, hypertension and COPD, the best effect was obtained in reducing the average daily systolic and diastolic BP during therapy with an angiotensin II receptor antagonist and a dihydropyridine calcium antagonist with satisfactory tolerability. For patients with TB, COPD and CHF, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (if intolerant, an angiotensin II receptor antagonist) in combination with a mineralocorticoid receptor antagonist and titration of a beta-blocker with the addition of a myocardial cytoprotector to the above therapy showed an optimal effect on the severity of CHF symptoms. These treatment regimens for 3 months led to the achievement of target indicators for BP, heart rate, exercise tolerance in the test with a 6-minute walk, and improvement in echocardiography. Continuation of treatment up to 6 months showed a significant improvement in the outcomes of TB chemotherapy, expressed in an increase in the number of people who achieved cessation of bacterial excretion and closure of decay cavities, without increasing antibiotic therapy. **Conclusions.** Algorithm of doctor's diagnostic actions and prescription of rational pharmacotherapy of AH, CHF and COPD in patients with newly diagnosed pulmonary TB leads not only to improved tolerability of TB therapy, but also to the outcomes of curing newly diagnosed TB without intensifying antibiotic therapy.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, diagnostic algorithm, comorbidity, pharmacotherapy

For citation: Bagisheva NV, Viktorova IA, Mordyk AV, Moiseeva MV, Goloshubina VV, Filipenko GV, Aroyan AR, Stativka EA. Algorithm for the diagnosis and pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease in the intensive phase of tuberculosis chemotherapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):689–698. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-689-698

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), согласно клиническим рекомендациям 2020 [1], является синдромом, наблюдающимся при заболеваниях различного генеза, из которых одной из ведущих кардиальных причин является артериальная гипертензия (АГ), а из внекардиальных причин — бронхолегочная патология и, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Наличие сердечно-сосудистой патологии у пациента с ХОБЛ увеличивает вероятность присоединения туберкулеза (ТБ) за счет общих этиопатогенетических факторов [2, 3]. Сосуществование нескольких заболеваний кардиореспираторной системы у одного пациента резко ухудшает условия ее работы, препятствуя излечению от ТБ легких вне зависимости от антибиотикорезистентности микобактерий ТБ [4–6]. Смертность таких больных обусловлена прогрессированием как дыхательной, так и сердечной недостаточности [2, 3].

Знание совокупного вклада показателей кардиогемодинамики, нарушений вентиляционной способности легких, гипоксии и их эффективная коррекция важны для постановки правильного диагноза и последующей рациональной лекарственной терапии [7]. Однако исследования, касающиеся диагностики и возможностей фармакотерапии АГ и ХСН у пациентов с ХОБЛ и впервые выявленным ТБ в интенсивную фазу лечения ТБ, отсутствуют, что и позволило организовать проспективное сравнительное исследование.

Цель исследования — разработка алгоритма диагностики и выбора рациональной фармакотерапии у пациентов с АГ, ХСН и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ.

Материалы и методы

Открытое когортное проспективное рандомизированное сравнительное исследование прово-

дилось на базе БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер». Критериями включения являлись наличие впервые выявленного ТБ легких у пациентов с ХОБЛ, ХСН или АГ; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: внелегочные локализации ТБ; наличие ВИЧ-инфекции; гепатита; нежелание пациентов участвовать в исследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации [8]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 135 пациентов. В зависимости от сопутствующей кардиальной патологии разделены на 2 группы: 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ; 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН. Преобладающей формой был инфильтративный ТБ легких ($n = 119$), на втором месте — очаговый ТБ ($n = 10$), на третьем — диссеминированный ($n = 4$), далее — фиброзно-кавернозный ТБ ($n = 2$).

Пациенты по поводу лечения ТБ получали терапию по I и III режиму химиотерапии [7]. Пациенты с легкой ($n = 29$) и средней степенью тяжести ХОБЛ ($n = 91$) согласно GOLD в качестве бронходилатирующей терапии получали монотерапию антихолинергическими препаратами длительного действия (ДДАХ). Пациенты с тяжелой степенью ХОБЛ ($n = 15$) получали комбинированные бронходилатирующие препараты, в составе которых — длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и ДДАХ препараты (ДДАХ + ДДБА) [4]. Диагнозы ХОБЛ, АГ и ХСН

подтверждались на основании жалоб, данных объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лечение пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по АГ и ХСН [1, 9]. В связи с отсутствием в рекомендациях указаний по приоритетам выбора препаратов у пациентов с ХОБЛ и ТБ и включая цель обеспечения эффективного лечения ТБ, пациенты были разделены на группы лечения с помощью рандомизации методом конвертов. В первую группу исследования было включено 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ, из них 41 мужчина (53,9%) и 35 женщин (46,1%) ($\chi^2 = 0,43$, $p = 0,514$), медиана возраста (Ме (25; 75)) 58,00 (56,50; 60,00) лет. Все пациенты имели АГ 2-й степени, II стадии. Распределение пациентов после рандомизации на подгруппы лечения в зависимости от вариантов фармакотерапии представлено в таблице 1.

Вторая группа включала 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН с сохраненной фракцией выброса, из них мужчин 53 (89,8%), женщин 6 (10,2%). Медиана возраста 61,0 год (58; 64,5). ХСН I функционального класса (ФК) имели 8 пациентов (13,6 $\pm$ 3,9%), ФК II — 28 обследованных (47,5 $\pm$ 5,6%), ФК III 23 человек — (38,9 $\pm$ 5,4%) [11]. Для верификации диагноза ХСН исходно было проведено исследование натрийуретического пептида, показатели которого составляли NT-proBNP Ме (25; 75) 25,0 (19,8; 27,5), что выше референсного интервала (NT-proBNP < 12,98 pmol/L). Результаты NT-proBNP лабораторией предоставлены в системе измерения pmol/L, что соответствует Ме (25; 75) 218,2 (167,4; 232,6) пг/мл, согласно клиническим рекомендациям по ХСН [1].

Таблица 1

ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Группа \ Терапия	Варианты терапии после рандомизации			
ТБ + ХОБЛ + АГ	ИАПФ + Д ¹ ($n = 19$)	АРА + Д ² ($n = 19$)	ИАПФ + ДАК ³ ($n = 19$)	АРА + ДАК ⁴ ($n = 19$)
ТБ + ХОБЛ + ХСН	ИРААС + БАБ + АМР ⁵ ($n = 29$)		ИРААС + БАБ + АМР + Т ⁶ ($n = 30$)	

Примечание: ТБ — туберкулез; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИАПФ + Д¹ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл или рамиприл) + диуретик (гидрохлортиазид); АРА + Д² — антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан) + диуретик (гидрохлортиазид); ИАПФ + ДАК³ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл или рамиприл) + дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин); АРА + ДАК⁴ — антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан или валсартан) + дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин); ИРААС + БАБ + АМР⁵ — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) + бета-адреноблокатор (титрация дозы от 1,25 мг/сут до 10 мг/сут в зависимости от переносимости) + антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон); ИРААС + БАБ + АМР + Т⁶ — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) + антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) + бета-адреноблокатор (бисопролол) (титрация дозы от 1,25 мг/сут до 10 мг/сут в зависимости от переносимости) + триметазидин.

Варианты терапии по подгруппам представлены в таблице 1. Преобладание мужчин во всех группах связано с большей частотой встречаемости как ТБ, так и ХОБЛ среди мужчин.

Всем пациентам с коморбидной АГ проводилось суточное мониторирование АД в начале терапии и через 3 месяца регулярного приема антигипертензивных препаратов. Для анализа были взяты показатели среднесуточного систолического АД (САД) 24 мм рт. ст. и среднесуточного диастолического АД (ДАД) 24 мм рт. ст. [10, 11, 12]. В качестве объективного критерия оценки эффективности терапии ХСН использован тест с 6-минутной ходьбой и показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС) по результатам электрокардиограммы, эхокардиографии (транспульмональный градиент, среднее давление в легочной артерии).

Пациенты получали терапию в условиях стационара, поэтому контроль за выполнением всех рекомендаций осуществлялся средним медицинским персоналом. Продолжительность исследования составила 6 месяцев с оценкой исходов лечения ТБ. Через 6 месяцев лечения по указанным схемам проводилась оценка эффективности лечения ТБ по критериям прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада. Сравнение проводилось с группой пациентов ($n = 70$), которые получали лечение в противотуберкулезном диспансере в 2018 году. При ретроспективном отборе пациентов в сравнении ($n = 70$) применялись те же критерии включения и исключения, что и в проспективном исследовании в группе наблюдения. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и характеру сопутствующей патологии. Среди них с впервые выявленным ТБ, ХОБЛ и АГ было отобрано 54 пациента, а также с впервые выявленным ТБ, ХОБЛ и ХСН — 16 пациентов. Все они получали терапию сопровождения по поводу коморбидной патологии без контроля достижения целевых показателей (АД, ЧСС, переносимость физической нагрузки), в основном — по требованию. Оценивались следующие показатели: закрытие полостей распада по рентгенограмме и прекращение бактериовыделения спустя 6 месяцев лечения.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0. Выборка не подчинялась законам нормального распределения, в силу этого использовались непараметрические методы статистической обработки. Рассчитывались показатели описательной статистики: количественные данные представлены в виде медианы Me (P_{25} ; P_{75}), качественные данные представлены в виде абсолютных чисел, процентов и ошибки доли ($\% \pm m$), внутригрупповые различия определялись с помощью критерия Уилкоксона,

межгрупповые — критерия Вальфа–Вольфовица, Манна–Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

В доступных к анализу литературных источниках отсутствует алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии (АГ, ХСН) у пациентов с ТБ и ХОБЛ. В соответствии с клиническими рекомендациями [1, 9] были выделены ведущие клинические признаки и приоритетные методы инструментальной диагностики, которые позволили дифференцировать нозологическую принадлежность данного клинического симптома с последующим назначением необходимой фармакотерапии.

На момент включения в исследование у пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ достоверной разницы в уровне АД в сравниваемых группах не было. Медиана САД 24 для всех групп в начале терапии 138 (131,5; 140,0), ДАД 24 84,5 (82,0; 86,0) мм рт. ст.

Минимальный уровень снижения САД 24 после трех месяцев терапии отмечен в группе ИАПФ + Д (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + диуретик) (снижение отмечалось на 5 мм рт. ст.), ДАД 24 на 3 мм рт. ст. Несколько лучше показатель снижения АД в группе ИАПФ + ДАК (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + дигидропиридиновый антагонист кальция) (САД 24 на 6 мм рт. ст., ДАД 24 на 4 мм рт. ст.), далее АРА + Д (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик) (САД 24 на 7 мм рт. ст., ДАД 24 на 4 мм рт. ст.), максимальная положительная динамика получена в группе АРА + ДАК (антагонист рецепторов ангиотензина II + дигидропиридиновый антагонист кальция) (САД 24 на 8 мм рт. ст., ДАД 24 на 6 мм рт. ст.) (табл. 2).

При сравнении групп ИАПФ + Д и АРА + Д получены различия по показателям среднего САД 24 ($Z = 2,97$; $p = 0,003$), ДАД 24 ($Z = 3,24$; $p = 0,01$) в пользу АРА. В комбинации с ДАК (ИАПФ + ДАК и АРА + ДАК) также получены статистически значимые различия в пользу АРА + ДАК по анализируемым показателям (САД 24 ($Z = 2,18$; $p = 0,03$) и ДАД 24 ($Z = 2,23$; $p = 0,02$)), следовательно, у пациентов с ТБ + ХОБЛ + АГ предпочтение желательно отдавать комбинации АРА + ДАК (антагонист рецепторов ангиотензина II + дигидропиридиновый антагонист кальция), как комбинации, которая имеет достаточную эффективность при хорошей переносимости (табл. 3).

У пациентов с ТБ + ХОБЛ + ХСН ЧСС одышка и переносимость физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой были использованы в качестве

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ, ММ РТ. СТ.**

Группа	Параметр	Исходно	Через 3 месяца	Критерий Уилкоксона	p*
Группа (ИАПФ + Д) (n = 19)	САД 24	139	134	2,797	0,005
	ДАД 24	84	81	3,527	0,000
Группа (АРА + Д) (n = 19)	САД 24	138	131	3,621	0,000
	ДАД 24	84	80	3,724	0,000
Группа (ИАПФ + ДАК) (n = 19)	САД 24	139	133	3,006	0,002
	ДАД 24	84	80	3,637	0,000
Группа (АРА + ДАК) (n = 19)	САД 24	138	130	3,724	0,000
	ДАД 24	85	79	3,724	0,000

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; Д — диуретик; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II; ДАК — дигидропиридиновый антагонист кальция; * — уровень достоверности ($p < 0,05$).

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ**

Группа	Параметр	Критерий Манна–Уитни	p*
Группа (ИАПФ + Д) и группа (АРА + Д)	САД 24	2,978	0,003**
	ДАД 24	3,241	0,001**
Группа (ИАПФ + ДАК) и группа (АРА + ДАК)	САД 24	2,175	0,029**
	ДАД 24	2,292	0,022**

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; Д — диуретик; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II; ДАК — дигидропиридиновый антагонист кальция; * — уровень достоверности; ** — $p < 0,05$.

Таблица 4

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА**

Параметр	Группа (ИРААС + БАБ + АМР) (n = 29)		Группа (ИРААС + БАБ + АМР + Т) (n = 30)	
	Исходно (абс. число)	Через 3 месяца те- рапии (абс. число)	Исходно (абс. число)	Через 3 месяца те- рапии (абс. число)
Тест с 6-минутной ходьбой, м:				
200–300	9	5	9	3
300–400	11	8	14	8
> 400	9	16	7	19**
ЧСС	86,0	69,1**	87,0	67,0**
Транспульмональный градиент	3,55	3,4	4,9	4,5**
Среднее давление в легочной артерии	33,15	29,14**	33,15	30,95**

Примечание: ИРААС — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; БАБ — бета-адреноблокатор; АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов; Т — триметазидин; ЧСС — частота сердечных сокращений.

клинических критериев с последующим включением в разрабатываемый алгоритм. Были рассмотрены 2 варианта комбинированной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН 2020 года [1]. Медиана ЧСС средняя до лечения — 86,0 (71,0; 96,0) в минуту. При поступлении в стационар пациенты получали стандартную терапию по I, III режимам химиотерапии ТБ. По поводу ХСН группе I была назначена стандартная комбинированная терапия ХСН (ИРААС + БАБ + АМР (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + бета-адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов)). Учитывая потенциальный кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов, второй подгруппе пациентов с ХСН дополнительно к тройной терапии был назначен миокардиальный цитопротектор (триметазидин) (ИРААС + БАБ + АМР + Т (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + бета-адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов + триметазидин)) в качестве терапии сопровождения. Через 3 месяца наблюдалось увеличение количества пациентов, способных преодолеть более 400 метров за 6 минут и уменьшение тех, которые могли пройти менее 300 метров, особенно на фоне ИРААС + АМР + БАБ + Т (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист минералокортикоидных рецепторов + бета-адреноблокатор + триметазидин). Это свидетельствует о том, что дополнение миокардиального цитопротектора к комплексной терапии основными препаратами (ИАПФ или АРА, БАБ и АМР) оказывает положительное влияние на способность пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса переносить физические нагрузки.

На фоне лечения пациентов с коморбидной ХСН в течение 3 месяцев получено статистически значимое снижение ЧСС внутри подгрупп на фоне терапии БАБ. Улучшение переносимости физических нагрузок (тест с 6-минутной ходьбой), уменьшение ЧСС за 3 месяца отмечалось и у пациентов, получающих комбинацию ИРААС + БАБ + АМР (табл. 4). Дополнение к комбинированной терапии тримета-

зидина позволило достичь лучших результатов по переносимости физических нагрузок (более 400 метров), что в комбинации с уменьшением ЧСС (на 20 уд/мин) позволяет рассматривать его в качестве варианта дополнительной терапии у пациентов с ТБ легких. Можно считать, что триметазидин оказывает дополнительное цитопротективное действие, защищая миокард не только от ишемического повреждения, но и кардиодепрессивного действия противотуберкулезных препаратов.

Лучшие результаты лечения были получены в группе ИРААС + БАБ + АМР + Т по сравнению с группой ИРААС + БАБ + АМР по влиянию на ФК ХСН на фоне квадротерапии, у статистически значимо большего числа пациентов наблюдалось снижение ФК ХСН, пациентов с ФК I стало больше ($Z = 4,201$; $p = 0,000$), а пациентов с ФК III — меньше ($Z = 4,464$; $p = 0,000$). Несмотря на то, что применение триметазидина в клинических рекомендациях у пациентов с синдромом ХСН относится к дополнительным средствам терапии, по нашим данным, использование его у пациентов с ТБ + ХОБЛ + ХСН дает положительную клинико-функциональную картину, что позволяет рекомендовать его в дополнение к комбинированной терапии синдрома ХСН у данной категории пациентов.

Следовательно, триметазидин может быть использован как дополнение к стандартной терапии ХСН у пациентов с коморбидной кардиальной патологией в сочетании с ТБ легких и ХОБЛ, как эффективное и безопасное средство при ХСН [12, 13].

Спустя шесть месяцев противотуберкулезной терапии и продолжения терапии сопровождения в рандомизированных группах были получены следующие результаты по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада (табл. 5). При ретроспективном сравнении наши данные убедительно подтверждают, что эффективная терапия коморбидной сердечно-сосудистой патологии (АГ и ХСН) у пациентов из группы наблюдения с впервые выявленным ТБ и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения ТБ с достижением целевых показателей (АД, ЧСС, ФК

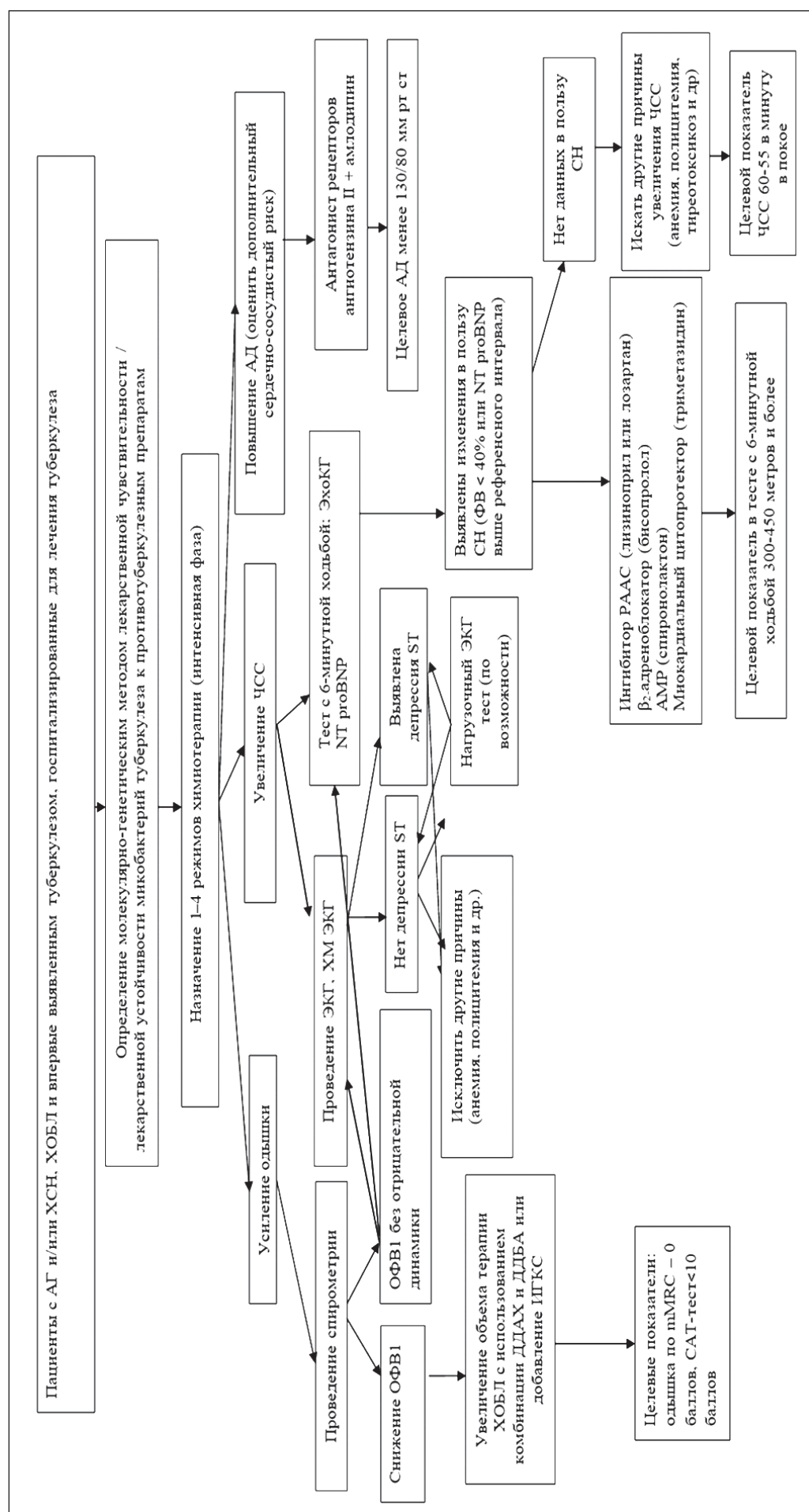
Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ (2018), АБС. ЧИСЛО, %

Параметр \ Группа	Группа наблюдения (АГ + ХСН) (n = 135)	Группа ретроспективного сравнения (n = 70)	Z; p**
Закрытие полостей распада	91 (67,4)	30 (42,9)	5,015; 0,000**
Прекращение бактериовыделения	111 (82,2)	47 (67,1)	5,014; 0,000**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; Z — критерий Вальда-Вольфовица; p — уровень достоверности; ** — $p < 0,05$.

Рисунок. Алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и коморбидной патологией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ЭКГ — электрокардиограмма; ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы; ЭхоКГ — эхокардиография; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ДДАХ — антихолинергические препараты длительного действия; ДДБА — длительно действующие β2-агонисты; ИПКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; СН — сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов.

ХСН) позволяет большему количеству пациентов за указанный срок достичь прекращения бактериовыделения (на 15,1 % ($Z = 5,014$; $p = 0,000$) и закрытия полостей распада (на 25,1 % ($Z = 5,015$; $p = 0,000$), чем в группе сравнения (терапия «по требованию»). Достижение целевых показателей лечения ХОБЛ, АГ и ХСН в группе наблюдения с улучшением функционирования кардиореспираторной системы можно связать с лучшим проникновением противотуберкулезных препаратов в очаги туберкулезного процесса, что сопровождается более быстрым прекращением бактериовыделения и закрытием полостей, а, следовательно, излечением от ТБ.

Таким образом, использование рациональных комбинаций лекарственных препаратов в терапии коморбидных состояний у пациентов с ТБ легких за счет стабилизации гемодинамики при нормализации АД, ЧСС и уменьшении клинических признаков ХСН способствует улучшению проникновения противотуберкулезных препаратов и повышению их концентрации в очаге специфического воспаления. В сочетании с уменьшением выраженности фиброза и степени отграничения очага это позволяет сократить сроки прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Обсуждение

На основании проведенного исследования по результатам лечения в группах наблюдения с АГ и ХСН предложен алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии (АГ, ХСН) у пациентов с ТБ и ХОБЛ (рис.). Процесс выбора приоритетных диагностических инструментов основывался на поэтапном анализе жалоб с последующим включением инструментальных методов обследования. В диагностический блок алгоритма вошли типичные симптомы (одышка, увеличение ЧСС, повышение АД), инструментальные исследования для уточнения генеза симптомов. В терапевтический блок вошли рациональные комбинации лекарственных препаратов для коррекции ХОБЛ, АГ и ХСН для нивелирования или снижения выраженности симптомов и достижения целевых показателей (АД, ЧСС, тест с 6-минутной ходьбой). При использовании рациональных комбинаций препаратов в фармакотерапии коморбидных состояний у пациентов с ТБ легких в период их лечения в стационаре наблюдалась стабилизация работы кардиореспираторной системы, что может рассматриваться как прогностически благоприятный фактор в отношении повышения комплаенса пациентов для сокращения сроков лечения ТБ. Алгоритмирование диагностических и терапевтических действий врача в период интенсивной фазы лечения впервые выяв-

ленного ТБ у пациентов с ХОБЛ, АГ или ХСН приводит не только к улучшению переносимости терапии ТБ, достижению целевых показателей АГ, ХСН и ХОБЛ, но и исходов излечения впервые выявленного ТБ без усиления антибактериальной терапии.

Выводы

1. Использование алгоритма диагностики и рациональной фармакотерапии пациентов с впервые выявленным ТБ легких и коморбидной патологией позволяет определить генез симптомов, приоритетные методы диагностики для последующего назначения рациональных комбинаций лекарственных препаратов.

2. У пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ лучший антигипертензивный эффект в сочетании с хорошей переносимостью получен при использовании АРА + ДАК. У пациентов с ХОБЛ, ТБ и ХСН с сохраненной фракцией выброса следует остановить выбор на комбинации препаратов: ИРААС + АМР + БАБ + Т для предупреждения декомпенсации состояния.

3. Включение миокардиального цитопротектора (триметазидина) в стандартную схему лечения ХСН (ИРААС + БАБ + АМР) у пациентов с ТБ и ХОБЛ в условиях прогрессирующей гипоксии может рассматриваться в качестве средства, позволяющего ограничить кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов, а, следовательно, дальнейшую гибель сократимого миокарда, что снижает вероятность как манифестации, так и прогрессирования ХСН в период лечения ТБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Москва; 2020. 165 с. [Chronic heart failure. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 165 p. In Russian].
2. Багисева Н. В., Мордык А. В., Мордык Д. И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;1.1(14):135–140 [Bagisheva NV, Mordyk AV, Mordyk DI. COPD tuberculosis: is there a connection? Med Bull North Caucasus. 2019;1.1(14):135–140. In Russian].
3. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Томск: STT; 2004. 606 с. [Karpov RS, Dudko VA, Klashchev SM. Heart-light: pathogenesis, clinic, functional diagnosis and treatment of combined forms of ischemic heart disease and chronic obstructive lung disease. Tomsk: STT; 2004. 606 p. In Russian].
4. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва; 2021. 94 с. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Moscow; 2021. 94 p. In Russian].
5. Чазова И. Е., Невзорова В. А., Амбатьелло Л. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ар-

териальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambathello LG. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Syst Hypertens. 2020;17(3):7–34. In Russian].

6. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;6(16):5–56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenko VI. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. Cardiovasc Ther Prev. 2017;6(16):5–56. In Russian].

7. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. [Phthisiology. National clinical guidelines. Ed. PK Yablonsky. M.: GEOTAR-Media, 2015. 240 p. In Russian].

8. Драпкина О. М., Ливзан М. А., Мартынов А. И., Моисеев С. В., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. от имени рабочей группы и комитета экспертов-соавторов. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1–2):259–271. doi:10.14300/mnnc.2018.13039 [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP on behalf of the working group and committee of experts co-authors. First Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. Med Bull North Caucasus. 2018;13(1–2):259–271. doi:10.14300/mnnc.2018.13039. In Russian].

9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2020. 162 с. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 162 p. In Russian].

10. Багешева Н. В., Мордык А. В., Викторова И. А., Трухан Д. И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2021;14:142–148 [Bagisheva NV, Mordyk AV, Viktorova IA, Trukhan DI. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. Med Adv. 2021;14:142–148. In Russian].

11. Викторова И. А., Багешева Н. В., Моисеева М. В., Мордык А. В., Ароян А. Р., Филипенко Г. В. и др. Оптимизация гипотензивной терапии у коморбидных пациентов с туберкулезом легких, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Сибирское медицинское обозрение. 2020;122(2):36–44 [Viktorova IA, Bagisheva NV, Moiseeva MV, Mordyk AV, Aroyan AR, Filipenko GV et al. Optimization of antihypertensive therapy in comorbid patients with pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Sibe Med Rev. 2020;122(2):36–44. In Russian].

12. Багешева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Моисеева М. В., Голошубина В. В., Филипенко Г. В. и др. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом легких на фоне хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Новости кардиологии. 2021;3:29–34 [Bagisheva NV, Viktorova IA, Mordyk AV, Moiseeva MV, Goloshubina VV, Filipenko GV et al. Features of pharmacotherapy of arterial hypertension and coronary heart disease in patients with pulmonary tuberculosis against the background of chronic obstructive pulmonary disease. Atmosphere. News Cardiol. 2021;3:29–34. In Russian].

13. Marzilli M, Vineanu D, Lopaschuk G, Chen Yu, Dalal JJ, Danchin N et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. Int J Cardiol. 2019;293:39–44.

Информация об авторах

Багешева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3668-1023, e-mail: ppi100@mail.ru;

Викторова Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6196-7256, e-mail: amordik@mail.ru;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3458-9346, e-mail: lisnyak80@mail.ru;

Голошубина Виктория Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1481-8842, e-mail: vikulka03@mail.ru;

Филипенко Галина Викторовна — врач функциональной диагностики БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», ORCID: 0000-0002-3725-9724, e-mail: g.v.filipenko@mail.ru;

Ароян Анна Робертовна — врач-фтизиатр, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3719-2240, e-mail: anna.aroyan@yandex.ru;

Стативка Елена Анатольевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ ОО «Городская поликлиника № 4», ORCID: 0000-0003-1953-1357, e-mail: stativka11@mail.ru.

Author information

Natalia V. Bagisheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-3668-1023, e-mail: ppi100@mail.ru;

Inna A. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru;

Anna V. Mordyk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0001-6196-7256, e-mail: amordik@mail.ru;

Marina V. Moiseeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-3458-9346, e-mail: lisnyak80@mail.ru;

Victoria V. Goloshubina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1481-8842, e-mail: vikulka03@mail.ru;

Galina V. Filipenko, Doctor of Functional Diagnostics of the Clinical Tuberculosis Dispensary, ORCID: 0000-0002-3725-9724, e-mail: g.v.filipenko@mail.ru;

Anna R. Aroyan, Phthisiologist, Assistant of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-3719-2240, e-mail: anna.aroyan@yandex.ru;

Elena A. Stativka, Head of the department of functional diagnostics of the City Polyclinic № 4, ORCID: 0000-0003-1953-1357, e-mail: stativka11@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.113:616.12-008.331.4+616.857

Роль rs2297518 гена *NOS2* как генетического биомаркера артериальной гипертензии и фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения» (пилотное исследование в Восточной Сибири)

П. В. Алябьева¹, П. А. Резниченко¹, Н. А. Шнайдер^{1, 2},
Д. С. Каскаева¹, М. М. Петрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алябьева Полина Викторовна,
ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
г. Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
09.09.22 и принята к печати 05.12.22.

Резюме

Оксид азота (NO) играет важную патогенетическую роль в релаксации сосудов и является молекулой кандидатом на роль общего патогенетического звена в развитии артериальной гипертензии (АГ) и головной боли напряжения (ГБН). **Цель исследования** — изучение ассоциации однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs2297518 гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу, с риском развития АГ и клинического фенотипа «АГ + ГБН» у взрослых трудоспособного возраста, проживающих в крупном промышленном городе Восточной Сибири. **Материалы и методы.** Все участники (N = 91) были разделены на две группы наблюдения: группа 1 (пациенты с АГ) — 60 человек, включая основную подгруппу (пациенты с АГ без головной боли) — 30 человек и сопоставимую подгруппу (пациенты с клиническим фенотипом «АГ + ГБН») — 30 человек; группа 2 (контрольная — здоровые добровольцы) — 31 человек. Определение носительства ОНВ rs2297518 гена *NOS2* (локус 17q11.2) осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Минорная аллель А rs2297518 гена *NOS2* была статистически значимо ассоциирована с высоким риском развития АГ (отношение шансов (ОШ) = 8,43 [95 % доверительный интервал (ДИ): 2,33–30,46], p = 0,000223) и фенотипа «АГ + ГБН» (ОШ = 5,44 [95 % ДИ: 1,46–20,21], p = 0,006) по сравнению с контрольной группой. При анализе ассоциации гетерозиготного генотипа GA rs2297518 гена *NOS2* также была выявлена его статистически значимая ассоциация с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,17 [95 % ДИ: 2,03–32,79], p = 0,001). **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало, что минорная аллель А ОНВ rs2297518 (26096597 G > A) гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу (iNOS), может рассматриваться как клинически значимый генетический биомаркер, в первую очередь, АГ в европейской популяции Восточной Сибири. В тоже время будущие исследования могут уточнить роль этого ОНВ как генетического биомаркера фенотипа «АГ + ГБН».

Ключевые слова: артериальная гипертония, коморбидность, головная боль напряжения, оксид азота, генетический биомаркер, *NOS2*, iNOS, rs2297518

Для цитирования: Алябьева П. В., Резниченко П. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М. Роль rs2297518 гена *NOS2* как генетического биомаркера артериальной гипертонии и фенотипа «артериальная гипертония и головная боль напряжения» (пилотное исследование в Восточной Сибири). *Артериальная гипертония*. 2022;28(6):699–709. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-699-709

The role of the rs2297518 of *NOS2* gene as a genetic biomarker of arterial hypertension and “arterial hypertension and tension-type headache” phenotype (the pilot study in East Siberia)

P. V. Alyabyeva¹, P. A. Reznichenko¹, N. A. Shnayder^{1, 2},
D. S. Kaskaeva¹, M. M. Petrova¹

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Polina V. Alyabyeva,
V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str.,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Received 9 September 2022;
accepted 5 December 2022.

Abstract

Nitric oxide (NO) plays an important pathogenetic role in vascular relaxation and is a candidate molecule of a common pathogenetic link in the development of arterial hypertension (AH) and tension-type headache (TTH). **Objective** of the study was to study the association of the single nucleotide variant (SNV) rs2297518 of the *NOS2* gene with the risk of developing AH and clinical “AH + TTH” phenotype in adults living in a large industrial city of Eastern Siberia. **Design and methods.** All participants (N = 91) were divided into two groups: group 1 (patients with AH) — 60 people, including the main subgroup (patients with AH without headache) — 30 people and a comparable subgroup (patients with clinical phenotype “AH + TTH”) — 30 people; group 2 (control — healthy volunteers) — 31 people. Carriage of the SNV rs2297518 gene *NOS2* (locus 17q11.2) was determined using real-time polymerase chain reaction. **Results.** The minor allele A rs2297518 of the *NOS2* gene was statistically significantly associated with a high risk of developing AH (odds ratio (OR) = 8,43 [95% confidence interval (CI): 2,33–30,46], p = 0,000223) and phenotype “AH + TTH” (OR = 5,44 [95% CI: 1,46–20,21], p = 0,006) compared with the control group. The heterozygous genotype GA rs2297518 of the *NOS2* gene also was statistically significantly associated with a high risk of developing AH (OR = 8,17 [95% CI: 2,03–32,79], p = 0,001). **Conclusions.** The study demonstrated that the minor allele A of the SNV rs2297518 (26096597 G > A) of the *NOS2* gene, which encodes the inducible NO-synthase (iNOS), can be considered as a clinically significant genetic biomarker, first of all, of AH in the Caucasian population of Eastern Siberia. At the same time, future studies may clarify the role of this SNV as a genetic biomarker of the “AH + TTH” phenotype.

Key words: arterial hypertension, comorbidity, tension-type headache, nitric oxide, genetic biomarker, *NOS2*, iNOS, rs2297518

For citation: Alyabyeva PV, Reznichenko PA, Shnayder NA, Kaskaeva DS, Petrova MM. The role of the rs2297518 of *NOS2* gene as a genetic biomarker of arterial hypertension and “arterial hypertension and tension-type headache” phenotype (the pilot study in East Siberia). *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2022;28(6):699–709. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-699-709

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1]. АГ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно в амбулаторном звене здравоохранения (в работе врачей общей врачебной практики, терапевтов и кардиологов).

В мире АГ страдает около трети взрослого населения, и только четверть из этих пациентов достигают целевых цифр артериального давления (АД). Это втрое увеличивает сердечно-сосудистую смертность [1], ставя АГ в ряд основных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых катастроф [2]. Основная причина этой «эпидемии» основывается на современном образе жизни со сниженной физической активностью и нерациональным питанием. Кроме того, высокая распространенность АГ в мировой популяции может быть связана и с низкой комплаентностью пациентов с АГ к приему гипотензивных лекарственных средств, отсутствием регулярного самоконтроля АД, а также оценкой пациентами с АГ уровня своего АД только по сопутствующим субъективным симптомам (главным из которых является головная боль) [3]. Важно заметить, что согласно последнему пересмотру классификации головных болей (2018) [4], головная боль, связанная с АГ, относится к категории 10 — Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза (раздел вторичных головных болей). При этом такая головная боль может возникать только в случае быстрого и значимого подъема АД, а в остальных случаях это расценивается как первичная головная боль — в первую очередь, как головная боль напряжения (ГБН), которая является коморбидным состоянием АГ. В этих случаях имеет место клинический фенотип «АГ + ГБН» [5].

Современная медицинская наука развивается в направлении персонализированной и превентивной медицины. Это объясняет поиск клинических и генетических предикторов клинических фенотипов, объединяющих АГ с одним или более коморбидных ей расстройств [6]. Среди этих фенотипов одним из распространенных, но при этом наименее изученных с точки зрения генетической предрасположенности, является фенотип «АГ + ГБН» [5, 7–9].

Одним из ключевых механизмов развития АГ является эндотелиальная дисфункция [10, 11]. Оксид азота (NO) играет важную роль в эндотелиальной релаксации сосудов. При этом NO участвует в регуляции тонуса как крупных, так и мелких резистивных артерий [12]. NO, продуцируемый эндотелиальными клетками посредством ферментов NO-синтаз

(NOS), вызывает вазодилатацию и АГ, а также обладает антитромботическим и антиатеросклеротическим эффектами [13]. Кроме того, NO является важной сигнальной молекулой, которая участвует в регуляции работы центральной нервной системы и нейротрансмиссии, включая высвобождение норадреналина и дофамина [14, 15]. Также высокие уровни NO участвуют в процессах нейропротекции и защиты широкого диапазона клеток организма от гибели [16].

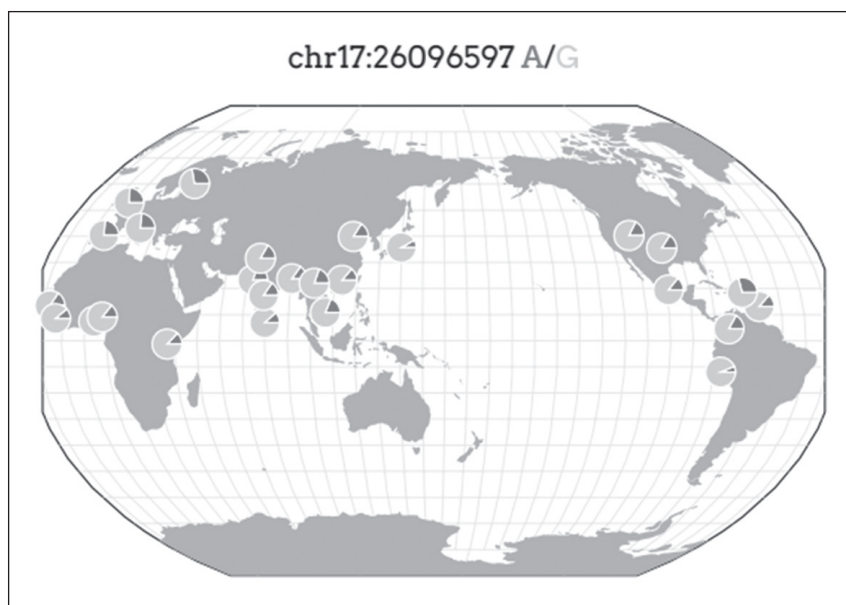
Продукция NO катализируется группой ферментов семейства NOS, среди которых наиболее изучены три изоформы: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Эти изоформы кодируются генами *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*, соответственно [14]. В изучении проблемы генетической предрасположенности к развитию АГ большее внимание уделялось nNOS [10, 17] и eNOS [10, 18–21]. Например, A. Levinsson и соавторы (2014) [17] показали, что носительство минорной аллели rs3782218 гена *NOS1*, кодирующего nNOS, снижает риск развития АГ. А прогностическая роль rs1799983 гена *NOS3*, кодирующего eNOS, в развитии АГ была показана G. T. Rossi и соавторами (2003) [18] в Итальянской популяции, C. Men и соавторами (2011) [19] в Китайской популяции, S. Gamil и соавторами (2017) [20] в Суданской популяции, S. Nasserredine и соавторами (2018) [21] в Марокко и другими.

В то же время роль iNOS недостаточно изучена, хотя эта изоформа является наиболее важной не только с иммунологической точки зрения [22], но и может играть потенциально важную роль в развитии этого фенотипа и в разработке новых персонализированных подходов к его терапии [10].

Основная функция iNOS — это борьба с неблагоприятными факторами окружающей среды за счет индуцибельного повышения ее экспрессии в иммунокомпетентных клетках (в основном, в тонком и толстом кишечнике, почках, печени, легких, сосудах) [14, 23]. Несмотря на то, что NO является свободным радикалом, он не токсичен как таковой. Однако, реагируя с супероксидом, он образует пероксинитрит, который представляет собой высококорреактивный свободный радикал, оказывающий негативное воздействие на ткани. Этот механизм лежит в основе защиты органов и тканей, когда iNOS начинает активироваться и производить NO в высоких концентрациях, блокируя негативные эффекты пероксинитрита [10, 24].

Ген *NOS2*, кодирующий iNOS, локализован на длинном плече хромосомы 17 (локус 17q11.2) [25]. Низкофункциональный однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs2297518 (позиция: chr17:27769571 (GRCh38.p13 (NC_000017.11)) гена *NOS2*, приводящий к за-

Рисунок. География частоты носительства однонуклеотидного варианта rs2297518 гена *NOS 2* в мире [26]



мене гуанина на аденин — миссенс-вариант в экзоне (g.2087, 26096597 G > A, рис. [26]), и, как следствие, к замене аминокислоты серина на лейцин (S (Ser) > L (Leu)) в кодоне 608 (NP_000616.3: p.Ser608Leu) [25], может приводить к снижению функциональной активности iNOS, отсутствию ожидаемого физиологического, индуцированного воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, синтеза NO и недостаточной блокировке негативного воздействия высокоактивных свободных радикалов на органы и ткани человека, включая периферические и церебральные сосуды. Частота мажорной аллели G в европейской и восточно-азиатской популяциях составляет 0,801872 и 0,8746 соответственно, а минорной аллели A — 0,198128 и 0,1254 соответственно, согласно ALFA проекту [25]. А по данным проекта 1000Genomes, частота мажорной аллели G в европейской и восточно-азиатской популяциях составляет 0,7684 и 0,8482 соответственно, а минорной аллели A — 0,2316 и 0,1518 соответственно [25]. Однако клиническое значение ОНВ rs2297518 гена *NOS2* при мультифакторных заболеваниях, включая АГ и ГБН, недостаточно изучено, хотя отмечается повышение научного интереса к этому биомаркеру с 2006 года, когда было опубликовано первое исследование его роли в оксидативном стрессе [27]. К 2022 году проведено около 60 ассоциативных генетических исследований ОНВ rs2297518 гена *NOS2* [25], посвященных проблеме атеросклероза [28], тромбозов [28], оксидативного стресса [27, 29], АГ [7, 8, 9], первичных головных болей [30, 31, 32], депрессии [33], воспаления [34, 35, 36], нейродегенерации [37], старения [38] и другому. Ассоциатив-

ные генетические исследования роли этого ОНВ как биомаркера первичных головных болей пока одиночные, но демонстрируют его потенциальную предиктивную роль при кластерной головной боли [32] и мигрени [30, 31, 39], но при исследовании его роли в развитии ГБН и фенотипа «АГ + ГБН» нами не найдено [10].

Это объясняет потенциально важную роль этого ОНВ как генетического биомаркера АГ и ее коморбидных состояний (фенотипов), включая первичную головную боль [10, 39] и актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — изучение ассоциации ОНВ rs2297518 гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу, с риском развития АГ и клинического фенотипа «АГ + ГБН» у взрослых трудоспособного возраста, проживающих в крупном промышленном городе Восточной Сибири.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Клинико-генетические предикторы фенотипа ГБН + АГ» (рег. № 122030300108–6 от 03.03.2022). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 101/2020 от 31.10.2020) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Работа выполнена на базе центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные техноло-

гии» и кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в рамках договора о научном сотрудничестве с Институтом персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. Срок выполнения исследования: октябрь 2020 года — июль 2022 года. Тип исследования: observational, открытое, cross-sectional.

Размер выборки рассчитывался по методу номограммы Альтмана с использованием онлайн-калькулятора MedStatistic, доступного по электронному адресу <https://medstatistic.ru/>. Использовали уровень значимости (альфа) 5 % (0,05) и мощность (1-бета) 90 % (0,9). Величина ожидаемой частоты явления в основной группе (развитие ГБН у больных АГ, то есть развитие фенотипа «АГ + ГБН») составила 59,2 % (с учетом проведенного нами ранее метаанализа [40]). Величина ожидаемой частоты явления в контрольной группе (отсутствие головной боли у больных АГ) составила 15,0 % (с учетом результатов метаанализа [40]). Величина стандартизированной разницы равнялась 0,91. Так, по номограмме Альтмана количество изучаемых случаев должно быть не менее 26 в каждой группе. Показатель отсева для этого исследования был выбран равным 10 %. Таким образом, размер выборки каждой группы должен был составлять не менее 29 участников в каждой, чтобы выявить различия между группами.

Для контроля систематической ошибки выборки использовались следующие меры: определялась генеральная совокупность и основа целевой выборки (список лиц, включенных в выборку); согласовывалась основа выборки с генеральной совокупностью (насколько это возможно); опросы и обследование участников исследования были максимально короткими, информативными, понятными и доступными; выгода участников исключалась.

Целевая выборка включала 91 участника европейского происхождения трудоспособного возраста, проживающего в Красноярске — крупном промышленном городе Восточной Сибири.

Все участники (N = 91) были разделены на две группы наблюдения: группа 1 (пациенты с АГ) — 60 человек (средний возраст — $53,15 \pm 6,4$ лет), включая основную подгруппу (пациенты с АГ без головной боли) — 30 человек (средний возраст — $53,6 \pm 7,1$ лет) и сопоставимую подгруппу (пациенты с клиническим фенотипом «АГ + ГБН») — 30 человек (средний возраст — $52,7 \pm 5,7$ лет); группа 2 (контрольная — здоровые добровольцы) — 31 человек (средний возраст — $52,7 \pm 6,7$ лет). Группы

и подгруппы были сопоставимы между собой по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Критерии включения в группу 1 ($n_1 = 60$): больные с установленным диагнозом гипертоническая болезнь 1–2-й степени, I–III стадии; среднего возраста (45–65 лет), жители города Красноярска, соблюдавшие и выполнившие протокол настоящего исследования. Диагноз гипертонической болезни устанавливался на основании критериев Клинических рекомендаций Российского общества кардиологов (2020) [41], диагноз ГБН — на основании критериев Международной классификации головных болей III пересмотра (2018) [4]. Критерии исключения из исследования: пациенты с симптоматической АГ, коморбидные соматические заболевания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), возраст до 45 лет и старше 65 лет; жители других регионов Сибири и России; низкий комплаенс участника.

Определение носительства ОНВ rs2297518 гена NOS2 (локус 17q11.2) осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием диагностического оборудования Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) и технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США).

У пациентов в асептических условиях брали кровь из кубитальной вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этлендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103–20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. К 100 мкл лейкоцитарной взвеси, перенесенной в пробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» с замком, добавляли 300 мкл лизирующего раствора, после чего инкубировали при комнатной температуре 10 минут. В каждую пробирку вносили по 25 мкл универсального сорбента, перемешивали с использованием центрифуги-вортекса Multi-Spin MSC-6000 (BioSan, Латвия), для связывания ДНК с сорбентом инкубировали в штативе в течение 2 минут при комнатной температуре и повторяли процедуру, увеличив инкубацию до 5 минут. Универсальный сорбент осаждали на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 30 секунд при скорости вращения 5000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли с помощью медицинского отсасывателя (ОМ-1, Россия) отдельным наконечником для каждого образца во избежание контаминации. Для очищения универсального сорбента от клеточных дериватов в каждую пробирку вносили по 300 мкл раствора для отмывки

№ 1, тщательно перемешивали с помощью центрифуги-вортекса и осаждали путем центрифугирования в течение 30 секунд при скорости 5000 об/мин, супернатант удаляли отсасывателем, используя отдельный наконечник для каждого образца. Процедуру отмывки повторяли двукратно, внося по 500 мкл раствора для отмывки № 2 в каждую пробирку, центрифугировали 30 секунд при скорости вращения 10000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли из каждой пробы отдельным наконечником. Для подсушивания универсального сорбента пробирки с открытой крышкой помещали в термостат ТЕРМО 24–15 (Biokom, Россия) на 10 минут при температуре 65 °С. Для элюирования ДНК в пробирки добавляли по 50 мкл ТЕ-буфера, ресуспендировали и инкубировали в термостате в течение 5 минут при температуре 65 °С, периодически встряхивая на вортексе. Для удаления освобожденного от ДНК сорбента пробирки центрифугировали 1 минуту при скорости вращения 12000 об/мин. Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, переносили в чистые маркированные пробирки и хранили при температуре –20 °С.

Для rs2297518 гена *NOS2* производилась детекция двух аллельных вариантов, где: G — это мажорная (распространенная или часто встречающаяся) аллель; A — это минорная (редкая) аллель (рис. [26]). Соответственно, изучаемые генотипы обозначались следующим образом: гомозиготный генотип по мажорной аллели — GG (гуанин/гуанин), гетерозиготный генотип — GA (гуанин/аденин), гомозиготный генотип по минорной аллели — AA (аденин/аденин).

По результатам исследования в программе Excel (Microsoft, США, 2013) была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США, 2013) и онлайн-калькулятора «Медицинская статистика», доступного по электронному адресу <https://medstatistic.ru/>, проведена статистическая обработка полученных результатов.

Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных показателей в случае нормального распределения показателя (возраст) рассчитывали среднее значение со среднеквадратическим отклонением; для количественных показателей в случае ненормального распределения показателя (все остальные сравниваемые признаки) — медиану и перцентили (Me [Q25; Q75]); для качественных показателей — абсолютные и относительные показатели с указанием процентных долей и ошибок долей.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы непараметрической статисти-

стики — критерий Манна–Уитни, параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. Межгрупповые различия признавались как статистически значимые при значении $p < 0,05$. Достоверность различий между показателями трех независимых выборок (в случае ненормального распределения показателя) оценивали по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса. В случае статистически значимой разницы проводилось последующее попарное сравнение. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2).

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным аллельным вариантам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. При попарном сравнении частот генотипов использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Риск развития фенотипа «АГ + ГБН» оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Настоящее исследование частоты носительства мажорных и минорных аллелей ОНВ rs2297518 гена *NOS2* среди жителей крупного промышленного города Восточной Сибири (город Красноярск) продемонстрировало, что выборка согласовывалась с равновесием Харди–Вайнберга во всех группах наблюдения: основная группа (АГ) — $\chi^2 = 0,37$, $p = 0,83$; сопоставимая группа (АГ + ГБН) — $\chi^2 = 0,405$, $p = 0,82$; контрольная группа — $\chi^2 = 0,08$, $p = 0,96$. Для оценки полученных данных использовались две модели: мультипликативная и общая/аддитивная, для оценки частот аллелей и генотипов соответственно.

Частота носительства аллелей и генотипов rs2297518 гена *NOS2* представлена в таблице 1.

Частота носительства минорной аллели A rs2297518 гена *NOS2* была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами: в 6,25 раз в основной группе (АГ без головной боли) по сравнению с контрольной группой и в 4,5 раза в сопоставимой группе (АГ + ГБН) по сравнению с контрольной группой: 30,0 % против 4,8 % ($p = 0,000233$) и 21,7 % против 4,8 % ($p = 0,006$) соответственно.

Частота носительства гетерозиготного генотипа GA была статистически значимо выше в основной группе (АГ без головной боли) по сравнению с контрольной группой (46,7 % против 9,7 %, $p = 0,001$) и в сопоставимой группе (АГ + ГБН) по сравнению с контрольной группой (30,0 % против 9,7 %, $p = 0,046$). Построение рецессивной модели, то есть сравнение частот носительства гомозиготно-

Таблица 1

**ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО
ВАРИАНТА RS2297518 ГЕНА NOS2 В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Аллели, генотипы	АГ	АГ + ГБН	Контроль
G	42 (70,0%)	47 (78,3%)	59 (95,2%)
A	18 (30,0%)	13 (21,7%)	3 (4,8%)
GG	14 (46,7%)	19 (63,3%)	28 (90,3%)
GA	14 (46,7%)	9 (30,0%)	3 (9,7%)
AA	2 (6,6%)	2 (6,7%)	0 (0%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГБН — головная боль напряжения.

Таблица 2

**ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА
RS2297518 ГЕНА NOS2**

Аллели, генотипы	χ^2	p	ОШ, абс.	95 % ДИ
«АГ» против «Контроль»				
G	13,547	0,000223*	0,12	0,03–0,43
A			8,43	2,33–30,46
GG	13,772	0,001*	0,09	0,02–0,38
GA			8,17	2,03–32,79
AA			–	–
«АГ + ГБН» против «Контроль»				
G	7,578	0,006*	0,18	0,05–0,67
A			5,44	1,46–20,21
GG	6,709	0,035*	0,19	0,05–0,75
GA			4,0	0,96–16,61
AA			–	–
«АГ» против «АГ + ГБН»				
G	1,087	0,297	1,55	0,68–3,54
A			0,65	0,28–1,47
GG	1,845	0,398	1,97	0,7–5,54
GA			0,49	0,17–1,41
AA			1,0	0,13–7,6

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ГБН — головная боль напряжения.

го генотипа AA по минорной аллели, не представлялось возможным, так как среди представителей контрольной группы в исследуемой выборке не было идентифицировано носителей рецессивного гомозиготного генотипа AA.

Риски развития АГ и фенотипа «АГ + ГБН» среди наблюдаемых пациентов представлены в таблице 2. Минорная аллель A rs2297518 гена NOS2 была статистически значимо ассоциирована с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,43 [95 % ДИ: 2,33–30,46], $p = 0,000223$) и фенотипа «АГ + ГБН»

(ОШ = 5,44 [95 % ДИ: 1,46–20,21], $p = 0,006$) по сравнению с контрольной группой. При анализе ассоциации гетерозиготного генотипа GA rs2297518 гена NOS2 также была выявлена его статистически значимая ассоциация с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,17 [95 % ДИ: 2,03–32,79], $p = 0,001$) и фенотипа АГ + ГБН (ОШ = 4,0 [95 % ДИ: 0,96–16,61], $p = 0,035$) по сравнению со здоровыми добровольцами, хотя ассоциация этого генотипа с развитием фенотипа «АГ + ГБН» была на нижней границе статистической значимости.

Также было проведено сравнение частот носительства мажорной и минорной аллелей ОНВ rs2297518 гена *NOS2* между гипертензивными пациентами без головной боли и с ГБН (основная и сопоставимая группы). Однако статистически значимых межгрупповых различий в частоте носительства как мажорной G (70,0% против 78,3%), так и минорной A (30,0% против 21,7%) аллелей не найдено ($p = 0,297$). При оценке частот генотипов между наблюдаемыми группами участников настоящего исследования статистически значимых различий также не было ($p = 0,398$) как для гетерозиготного генотипа GA (46,7% против 30,0%), так и для гомозиготных генотипов GG (46,7% против 63,3%) и AA (6,6% против 6,7%) соответственно.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование ассоциации ОНВ rs2297518 гена *NOS2* с развитием АГ на территории Восточной Сибири. Ранее проведенные нами тематические обзоры [10, 39] продемонстрировали, что ассоциативные генетические исследования роли iNOS и аллельных вариантов кодирующего этот фермент гена *NOS2* в развитии АГ и первичных головных болей пока одиночные, а их результаты противоречивые. Возможно, противоречивость результатов ранее проведенных ассоциативных генетических исследований обусловлены этнической и расовой неоднородностью выборок, а также различными климато-географическими условиями регионов проживания включенных в эти исследования участников.

Так, Z. Zhai и соавторы (2018) [7] изучили роль ОНВ гена *NOS2*, включая rs2297518, в развитии АГ на примере выборки азиатских пациентов (китайская популяция). Согласно результатам исследования, частота носительства минорной аллели A rs2297518 была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (13,0% против 8,7%, $p < 0,0001$), а частота носительства генотипов AA (7,9% против 4,7%) и GA (10,1% против 7,9%) также была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению с контролем ($p = 0,0006$). Эти результаты согласуются с результатами нашего исследования, поскольку на примере выборки европеоидной расы (сибирская популяция России) была показана статистически значимая ассоциация минорной аллели A ($p = 0,000233$) и гетерозиготного генотипа GA ($p = 0,001$) с развитием АГ.

Кроме того, Z. Zhai и соавторы (2018) [7] выстроили генетические модели, получив статистически значимую ассоциацию rs2297518 с АГ в аддитивной (ОШ = 1,35 [95% ДИ: 1,15–1,57], $p < 0,01$) и доми-

нантной (GG против GA + AA: ОШ = 1,52 [95% ДИ: 1,21–1,91], $p < 0,01$) моделях в азиатской популяции (китайцы). Наше исследование продемонстрировало сопоставимые результаты в европейской популяции (русские, проживающие в Восточной Сибири): нам удалось построить аддитивную генетическую модель (ОШ = 8,17 [95% ДИ: 2,03–32,79], $p = 0,001$).

G. H. Oliveira-Paula и соавторы (2013) [8] показали значимую ассоциацию носительства генотипов rs2297518 с минорной аллелью A (GA и AA) с повышенным риском развития АГ (GG против GA + AA: ОШ = 2,05 [95% ДИ: 1,16–3,75], $p = 0,016$) в бразильской популяции, что сопоставимо с результатами ранее проведенного исследования в китайской популяции [7] и результатами нашего исследования в российской популяции.

В то же время в исследовании S. T. Nikkari и соавторов (2015) [9], проведенном в финской популяции, частота носительства минорной аллели A статистически значимо не отличалась у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными участниками (9% против 11%, $p = 0,416$). Авторы не обнаружили статистически значимых ассоциаций изучаемых генотипов rs2297518 с развитием АГ (GG против GA + AA (в группе пациентов 50 лет): ОШ = 1,2 [95% ДИ: 0,86–1,69], $p = 0,27$) в Финляндии, в отличие от аналогичных исследований, проведенных в Бразилии [8], Китае [7] и нашего исследования, проведенного в Восточной Сибири (Россия).

Несмотря на повышение интереса исследователей к изучению роли гена *NOS2* и фермента iNOS в развитии АГ, ранее проведенных ассоциативных генетических исследований роли гена *NOS2* и фермента iNOS в развитии ГБН и фенотипа «АГ + ГБН» нами не найдено. Исследование роли ОНВ rs2297518 гена *NOS2* с развитием фенотипа «АГ + ГБН», как нам известно, является первым [10]. Так, ассоциативные генетические исследования некоторых ОНВ гена *NOS2* проводились у пациентов с другими формами первичных головных болей, но не с ГБН. Например, у носителей гаплотипа AA ОНВ rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* был показан более высокий риск развития других первичных головных болей: мигрени (ОШ = 2,65 [95% ДИ: 1,34–5,22], $p = 0,0027$) [30, 31, 39], кластерной головной боли ($\chi^2 = 5,21$; $p = 0,022$) [32].

Нами высказана гипотеза о том, что минорная аллель A rs2297518 гена *NOS2* может быть рассмотрена как генетический предиктор (биомаркер) высокого риска развития не только АГ, но и формирования неблагоприятного с позиции клинических исходов [40] фенотипа «АГ + ГБН». Проведенное нами исследование в целом подтвердило эту гипотезу на примере европейской популяции жителей

крупного промышленного города Восточной Сибири. Хотя следует признать, что статистическая значимость ассоциации носительства минорной аллели А была выше в основной группе (пациенты с АГ без головной боли) по сравнению с сопоставимой группой (пациенты с фенотипом «АГ + ГБН»). Вероятно, продолжение настоящего исследования с увеличением объема выборок позволит получить более достоверные результаты. Кроме того, учитывая этническую неоднородность жителей Восточной Сибири, было бы интересным расширение выборки за счет включения жителей азиатских этнических групп (например, хакасов, тувинцев и других).

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что минорная аллель А ОНВ rs2297518 (26096597 G > A) гена *NOS2*, кодирующего фермент iNOS, может рассматриваться как клинически значимый генетический биомаркер, в первую очередь АГ в европейской популяции жителей Восточной Сибири. В то же время будущие исследования могут уточнить роль этого ОНВ как генетического биомаркера фенотипа «АГ + ГБН».

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность руководителю (доктору медицинских наук Д. В. Дмитренко) и сотрудникам лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России за помощь в проведении генетической диагностики. / The authors express their gratitude to the Head (Doctor of Medical Sciences Dmitrenko D. V.) and the Staff of the Laboratory of Medical Genetics of the V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University for assistance in conducting genetic diagnostics.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено в рамках внутривузовского гранта для поддержки исследований молодых ученых ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (приказ ректора № 462-осн. от 12.07.2021). / The study was carried out within the framework of an intra-university grant to support the research of young scientists of the V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Rector's Order No. 462-osn. dated 12.07.2021).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):38–45. doi:10.1038/ajh.2009.191
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
3. Алябьева П. В., Храмченко М. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». *Лечащий врач*. 2022;25(7–8):21–26. doi:10.51793/OS.2022.25.8.003 [Alyabieva PV, Kravchenko MA, Shnaider NA, Kaskaeva DS, Petrova MM, Nasyrova RF. A case of late diagnosis of the clinical phenotype “tension-type headache and arterial hypertension”. *Lechaschi Vrach J*. 2022;25(7–8):21–26. In Russian]. doi:10.51793/OS.2022.25.8.003
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
5. Петрова М. М., Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения. *Кардиология*. 2020;60(10):132–140. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1363 [Petrova MM, Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(10):132–140. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1363
6. Морозова Н. И., Мулерова Т. А., Цыганкова Д. П., Индукаева Е. В., Баздырев Е. Д., Нахратова О. В. и др. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(1):37–44. doi:10.20333/25000136-2022-1-37-44 [Morozova NI, Mulerova TA, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Bazdyrev ED, Nahratova OV et al. Factors predisposing to carotid atherosclerosis progression in patients with arterial hypertension. *Sib Med Rev*. 2022;(1):37–44. In Russian]. doi:10.20333/25000136-2022-1-37-44
7. Zhai Z, Wang Z, Wang L, Chen S, Ren H, Wang D. Relationship between inducible NOS single-nucleotide polymorphisms and hypertension in Han Chinese. *Herz*. 2017;43(5): 461–465. doi:10.1007/s00059-017-4591-0
8. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Coeli-Lacchini FB, Junior HM, Tanus-Santos JE. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with hypertension and responsiveness to antihypertensive drug therapy. *Gene*. 2013;515(2):391–395. doi:10.1016/j.gene.2012.12.059
9. Nikkari ST, Määtä KM, Kunnas TA. Functional inducible nitric oxide synthase gene variants associate with hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e1958. doi:10.1097/MD.0000000000001958
10. Shnayder N, Petrova M, Moskaleva P, Shesternya P, Pozhilenkova E, Nasyrova R. The role of single-nucleotide variants of NOS 1, NOS 2, and NOS 3 genes in the comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Molecules*. 2021;26(1556):1–15. doi:10.3390/brainsci11060753
11. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д., Яковлева Н. Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;4(64):7–11 [Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD, Yakovleva NF. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Sib Med Rev*. 2010;4(64):7–11. In Russian].

12. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Глава 4. Сердечно-сосудистая система и генерация оксида азота. Москва: ИД Медпрактика-М, 2004. С. 61–76 [Golikov PP. Nitric oxide in emergency diseases. Chapter 4. Cardiovascular system and generation of nitric oxide. Moscow: PH Medpraktika-M; 2004. P. 61–76].
13. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: Recent advances. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):62–97. doi:10.1124/pr.108.000547
14. Nasyrova R, Moskaleva P, Vaiman E, Shnayder N, Blatt N, Rizvanov A. Genetics factors of nitric oxid's system in psychoneurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1604. doi:10.3390/ijms21051604
15. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52(3):289–290. doi:10.1016/s0920-9964(00)00169-9
16. Hancock DB, Martin ER, Vance JM, Scott WK. Nitric oxide synthase genes and their interactions with environmental factors in Parkinson's disease. *Neurogenetics*. 2008;9(4):249–262. doi:10.1007/s10048-008-0137-1
17. Levinsson A, Olin AC, Björck L, Rosengren A, Nyberg F. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide*. 2014;39:1–7. doi:10.1016/j.niox.2014.03.164
18. Rossi GP, Taddei S, Virdis A, Cavallin M, Ghiadoni L, Favilla S et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):938–945. doi:10.1016/s0735-1097(02)03011-5
19. Men C, Tang K, Lin G, Li J, Zhan Y. ENOS-G894T polymorphism is a risk factor for essential hypertension in China. *Indian J Biochem Biophys*. 2011;48(3):154–157.
20. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):128. doi:10.1186/s12881-017-0491-7
21. Nassereddine S, Idrissi HH, Habbal R, Abouelfath R, Korch F, Haraka M et al. The polymorphism G894T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):127. doi:10.1186/s12881-018-0638-1
22. Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front Immunol*. 2014;5:478. doi:10.3389/fimmu.2014.00478
23. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djurinov D, Odeberg J et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397–406. doi:10.1074/mcp.M113.035600
24. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache. Indeed, selective n-NOS and i-NOS inhibitors are already in early clinical development. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):183–190. doi:10.1016/j.nurt.2010.03.006
25. NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (accessed on 8 September 2022).
26. Geography of Genetic Variants Browser. Available online: <http://www.popgen.uchicago.edu/ggv/> (accessed on 8 September 2022)
27. Wang L, Wang X, Laird N, Zuckerman B, Stubblefield P, Xu X. Polymorphism in maternal LRP8 gene is associated with fetal growth. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):770–777. doi:10.1086/503712
28. Yi X, Zhu L, Sui G, Li J, Luo H, Yu M et al. Inflammation and endothelial function relevant genetic polymorphisms and carotid plaque in Chinese population. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(9):978–994. doi:10.5551/jat.53074
29. O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol*. 2015;6:135–156. doi:10.1016/j.redox.2015.07.009
30. Mansur TOS, Gonçalves FM, Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, Lacchini R et al. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura. *Mol Cell Biochem*. 2012;364(1–2):303–308. doi:10.1007/s11010-012-1231-0
31. Gonçalves FM, Luizon MR, Speciali JG, Martins-Oliveira A, Dach F, Tanus-Santos JE. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility. *Mol Cell Biochem*. 2012;370(1–2):183–189. doi:10.1007/s11010-012-1409-5
32. Ran C, Michalska JM, Fourier C, Sjöstrand C, Waldenlind E, Steinberg A et al. Analysis of NOS Gene polymorphisms in relation to cluster headache and predisposing factors in Sweden. *Brain Sci*. 2020;11(1):34. doi:10.3390/brainsci11010034
33. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Bialek K, Talarowska M et al. Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression. *Eur Psychiatry*. 2018;48:38–48. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.012
34. Wang Y, Huang X, He F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3929–3935. doi:10.3892/etm.2019.8044
35. Yamamoto Y, Kiyohara C, Suetsugu-Ogata S, Hamada N, Nakanishi Y. Biological interaction of cigarette smoking on the association between genetic polymorphisms involved in inflammation and the risk of lung cancer: a case-control study in Japan. *Oncol Lett*. 2017;13(5):3873–3881. doi:10.3892/ol.2017.5867
36. Wang Z, Feng K, Yue M, Lu X, Zheng Q, Zhang H et al. A non-synonymous SNP in the NOS2 associated with septic shock in patients with sepsis in Chinese populations. *Hum Genet*. 2013;132(3):337–346. doi:10.1007/s00439-012-1253-4
37. Paul KC, Sinsheimer JS, Rhodes SL, Cockburn M, Bronstein J, Ritz B. Organophosphate pesticide exposures, nitric oxide synthase gene variants, and gene-pesticide interactions in a case-control study of Parkinson's disease, California (USA). *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):570–577. doi:10.1289/ehp.1408976
38. Montesanto A, Crocco P, Tallaro F, Pisani F, Mazzei B, Mari V et al. Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans. *Biogerontology*. 2013;14(2):177–186. doi:10.1007/s10522-013-9421-z
39. Moskaleva PV, Shnayder NA, Petrova MM, Kaskaeva DS, Gavriluk OA, Radostev SV et al. The role of single nucleotide variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in the development of the phenotype of migraine and arterial hypertension. *Brain Sci*. 2021;11(6):753. doi:10.3390/brainsci11060753
40. Москалева П. В., Храмченко М. А., Карпенкова А. Д., Петрова М. М., Шнайдер Н. А. Современные представления о патогенезе головной боли напряжения и о механизмах развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):22–33. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-22-33 [Moskaleva PV, Khranchenko MA, Karpenkova AD, Petrova MM, Shnayder NA. Modern concepts about pathogenesis of the tension-type headache and mechanisms of development of the tension-type headache and arterial hypertension phenotype. *Russ Neuro J*. 2022;27(2):22–33. In Russian]. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-22-33
41. 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;3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;3786. In Russian].

Информация об авторах

Алябьева Полина Викторовна — аспирант центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8833-1052, e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru;

Резниченко Полина Анатольевна — студентка 6 курса Лечебного факультета ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5965-4362, e-mail: polina.reznichenko.98@mail.ru;

Шнайдер Наталья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ведущий научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru;

Каскаева Дарья Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0794-2530, e-mail: dashakas.ru@mail.ru;

Петрова Марина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.

Author information

Polina V. Alyabyeva, Post Graduate Student of Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies” of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-8833-1052, e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru;

Polina A. Reznichenko, Student of Medical Faculty of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-5965-4362, e-mail: polina.reznichenko.98@mail.ru;

Natalia A. Shnyder, DSci (Med), Professor, Leading Researcher of Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies” of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Leading Researcher of Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru;

Darya S. Kaskaeva, MD, Associate Professor of Department of Outpatient Therapy and Family Medicine of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-0794-2530, e-mail: dashakas.ru@mail.ru;

Marina M. Petrova, DSci (Med), Professor, Head of Department of Outpatient Therapy and Family Medicine of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1: 616.831-005

Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии

В. В. Быков^{1,2}, А. В. Быкова¹, О. И. Алиев³,
С. А. Станкевич¹, В. А. Хазанов¹,
А. И. Венгеровский², В. В. Удуг³

¹ Общество с ограниченной ответственностью
«Инновационные фармакологические разработки»,
Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

³ Научно-исследовательский институт фармакологии
и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга
Томского научно-исследовательского медицинского центра,
Томск, Россия

Контактная информация:

Быков Владимир Валерьевич,
ООО «Ифар»,
ул. Елизаровых, д. 79/4, Томск,
Россия, 634021.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Статья поступила в редакцию
26.03.22 и принята к печати 26.07.22.

Резюме

Актуальность. Коррекция эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии (АГ) является важным способом предупреждения мозгового инсульта. При высоком риске этого осложнения установлена терапевтическая эффективность лекарственных средств, активирующих растворимую гуанилатциклазу (рГЦ) и продукцию 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) независимо от оксида азота (NO). Данная работа посвящена исследованию антиагрегантной и эндотелийпротективной активности нового стимулятора рГЦ производного индолинона 2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилен]-1H-индол-3(2H)-она (шифр — GRS) при экспериментальном ишемическом инсульте (ИИ) на фоне АГ. Ранее было показано, что соединение GRS тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает артериальное давление (АД) у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, препятствует окклюзии сосудов при экспериментальном артериальном и венозном тромбозе. В качестве препарата сравнения использовали включенный в стандарт вторичной профилактики ИИ антиагрегант, блокатор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов клопидогрел. **Цель работы** — исследовать антиагрегантную и эндотелийпротективную активность нового производного индолинона, стимулятора рГЦ (шифр — GRS) в сравнении с действием антиагреганта клопидогрела на модели ИИ, развившегося на фоне высокого АД у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR. **Материалы и методы.** У спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (n = 78) моделировали фокальную ишемию/реперфузию головного мозга (ФИРГМ). Соединение GRS в дозе 10 мг/кг и клопидогрел в дозе 10 мг/кг вводили в желудок 1 раз в день ежедневно за 3 суток до моделирования ишемии/реперфузии и в течение 5 суток после нее. Изучали агрегацию тромбоцитов

и функциональное состояние эндотелия сосудов. **Результаты.** При модели ФИРГМ у крыс линии SHR повышалась амплитуда агрегации тромбоцитов и развивалась эндотелиальная дисфункция с нарушением сосудорасширяющей активности эндотелия. Соединение GRS и клопидогрел при курсовом введении препятствовали повышению агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$), соединение GRS уменьшало дисфункцию эндотелия ($p < 0,05$). **Заключение.** Стимулятор рГЦ производное индолинона GRS тормозит повышенную агрегацию тромбоцитов и предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции у крыс после ФИРГМ; эндотелийпротективное действие соединения GRS не связано с его антиагрегантной активностью.

Ключевые слова: стимулятор растворимой гуанилатциклазы, производное индолинона, агрегация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, экспериментальные модели ишемического инсульта и артериальной гипертензии

Для цитирования: Быков В. В., Быкова А. В., Алиев О. И., Станкевич С. А., Хазанов В. А., Венгеровский А. И., Удут В. В. Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):710–717. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717

Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension

V. V. Bykov^{1,2}, A. V. Bykova¹, O. I. Aliev³,
S. A. Stankevich¹, V. A. Khazanov¹,
A. I. Vengerovskiy², V. V. Udut³

¹ LLC “Innovative Pharmacological Research”, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Vladimir V. Bykov,
LLC “Innovative
Pharmacological Research”,
79/4 Elizarovikh str., Tomsk,
634021 Russia.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Received 26 March 2022;
accepted 26 July 2022.

Abstract

Background. Correction of endothelial dysfunction during arterial hypertension (AH) is an important measure in preventing cerebrovascular stroke. Drugs activating soluble guanylate cyclase (sGC) and 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP) production independently of nitric oxide (NO) were shown to be therapeutically useful in reducing the risk of stroke. The present work aims to study the antiaggregant and endothelium-protective activity of a new sGC stimulator, an indolinone derivative (2-[2-[(5RS)-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-1,3-oxazolidine-2-yliden]-2-cyanoethylidene]-1H-indole-3(2H)-one (codename — GRS) in a model of ischemic stroke with AH. Prior studies have shown that GRS compound inhibits platelet aggregation, lowers blood pressure (BP) in spontaneously-hypertensive SHR rats, prevents vascular occlusion in models of arterial and venous thrombosis. Antiplatelet drug clopidogrel, a P2Y₁₂ receptor inhibitor, included in the standard of care for secondary prevention of ischemic stroke, was used as the reference drug. **Objective.** To assess the antiaggregant and endothelium-protective activity of a new indolinone derivative GRS, an sGC stimulator, compared to clopidogrel in a model of ischemic stroke concomitant with high arterial BP in spontaneously-hypertensive SHR rats. **Design and methods.** Focal brain

ischemia/reperfusion was modelled in spontaneously-hypertensive SHR rats ($n = 78$). GRS in 10 mg/kg dose and clopidogrel in 10 mg/kg dose were administered orally once daily 3 days before modelling ischemia/reperfusion and for 5 days afterwards. Platelet aggregation and functioning of vascular endothelium were monitored. **Results.** Focal brain ischemia/reperfusion in SHR rats resulted in increased platelet aggregation and the development of endothelial dysfunction and disruption of vasodilatory function of endothelium. GRS compound and clopidogrel in repeated administration have prevented an increase in platelet aggregation ($p < 0,05$), GRS compound also alleviated endothelial dysfunction ($p < 0,05$). **Conclusions.** The indolinone derivative GRS, an sGC stimulator, inhibits increased platelet aggregation and prevents endothelial dysfunction in rats after focal brain ischemia/reperfusion; the endothelium-protective effects of GRS aren't related to its antiaggregant activity.

Key words: soluble guanylate cyclase stimulator, indolinone derivative, platelet aggregation, endothelial dysfunction, experimental models of ischemic stroke and arterial hypertension

For citation: Bykov VV, Bykova AV, Aliev OI, Stankevich SA, Khazanov VA, Vengerovsky AI, Udut VV. Influence of a new stimulator of soluble guanylate cyclase on platelet aggregation and vascular endothelial function in experimental ischemic stroke against the background of arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):710–717. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-710-717

Введение

Одним из важных факторов риска мозгового инсульта является артериальная гипертензия (АГ), осложненная дисфункцией сосудистого эндотелия [1–6]. При АГ в клетках сосудистого эндотелия тормозится продукция оксида азота (NO). В цитозоле гладких мышц сосудов нарушаются стимулируемая NO активация растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и биосинтез 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) [7]. Нарушение функций сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ сопровождается сужением сосудов, пролиферацией их гладких мышц и ремоделированием, усилением агрегации тромбоцитов и формированием тромбов [8, 9].

Коррекция эндотелиальной дисфункции при АГ поможет предупредить развитие мозгового инсульта. При высоком риске этого осложнения установлена терапевтическая эффективность лекарственных средств, активирующих рГЦ и продукцию цГМФ независимо от NO. Химические соединения, повышающие активность рГЦ, разделяют на стимуляторы и активаторы фермента. Стимуляторы прямо связываются с восстановленной формой рГЦ, содержащей гем с двухвалентным железом, активаторы взаимодействуют с окисленной рГЦ, лишенной гема [8].

Данная работа посвящена исследованию эндотелийпротективной и антиагрегантной активности нового стимулятора рГЦ производного индолинона 2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилиден]-1Н-индол-3(2H)-она (шифр — GRS) при экспериментальном ишемическом инсульте (ИИ), развившемся на фоне эссенциальной АГ у крыс линии SHR. Ранее было установлено, что соединение GRS тормозит агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo* [10], снижает артериальное давление (АД) у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, препятствует окклюзии сосудов при экспериментальном артериаль-

ном и венозном тромбозе [11]. В качестве препарата сравнения использовали антиагрегант, блокатор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов клопидогрел, не влияющий на функции эндотелия [12]. Кроме того, клопидогрел включен в стандарт вторичной профилактики ИИ [13, 14].

Цель работы — исследовать антиагрегантную и эндотелийпротективную активность нового производного индолинона, стимулятора рГЦ (шифр — GRS) в сравнении с действием антиагреганта клопидогрела на модели ИИ, развившегося на фоне высокого АД у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 78 спонтанно-гипертензивных крысах-самцах линии SHR массой тела 210 ± 20 г, полученных из вивария Института биорганической химии РАН (г. Пушкино). Животные находились по пять-семь особей в стандартных пластиковых клетках фирмы VELAZ (Чехия) при температуре воздуха 20–23 °С, влажности — не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка: приток) — 8:10, световом режиме — 12 ч/день: 12 ч/ночь. Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Исследование одобрено этическими комитетами ООО «Ифар» (протокол № 113/2019 от 28.09.2021), ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5378 от 24.10.2016) и НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ (№ 179122020). Исследование проведено с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики.

Крыс разделяли на 4 группы: группа 1 — ложнооперированные животные ($n = 15$), группы 2–4 — животные с моделью фокальной ишемии/репер-

фузии головного мозга (ФИРГМ) ($n = 21$ в каждой группе), из них животные контрольной группы 2 не получали исследуемые вещества, животные группы 3 получали соединение GRS, животным группы 4 вводили клопидогрел.

Моделирование фокальной ишемии/реперфузии головного мозга и введение веществ

У крыс под наркозом пропофолом моделировали ФИРГМ [6]. Для этого выделяли левую общую, внутреннюю и наружную сонные артерии, перевязывали дистальный конец левой наружной сонной артерии и через нее во внутреннюю сонную артерию вводили филамент (тефлоновую нить) для окклюзии средней мозговой артерии. Затем филамент извлекали, перевязывали наружную сонную артерию и восстанавливали кровоток по левой внутренней сонной артерии. После наложения швов на операционную рану и выхода из наркоза животных возвращали в клетки со свободным доступом к воде и пище. Ложнооперированным крысам в среднюю мозговую артерию филамент не вводили.

Соединение GRS в дозе 10 мг/кг и клопидогрел в дозе 10 мг/кг [15] в форме взвеси в 1 % крахмальной слизи вводили в желудок 1 раз в день ежедневно за 3 суток до моделирования ФИРГМ и в течение 5 суток после операции. Доза соединения GRS близка ED_{50} по антитромботической активности и была установлена в предварительно проведенных экспериментах [10]. Такой режим введения веществ обеспечивает устойчивый антитромботический эффект [16]. Ложнооперированные животные и крысы контрольной группы получали 1-процентную крахмальную слизь по той же схеме, что и исследуемые вещества.

На 5-е сутки после моделирования ФИРГМ у половины крыс каждой группы изучали агрегацию тромбоцитов, у другой половины — способность сосудов к расширению.

Изучение агрегации тромбоцитов

Для исследования агрегации тромбоцитов цельную кровь забирали из общей сонной артерии. У животных под эфирным наркозом выделяли и перевязывали общую сонную артерию, в ее проксимальный конец вставляли тефлоновый катетер. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 9:1 по объему. Получали обогащенную и бедную тромбоцитами плазму и подсчитывали число тромбоцитов [17]. Для стандартизации обогащенную тромбоцитами плазму смешивали с бедной тромбоцитами плазмой этих же животных, чтобы содержание тромбоцитов составляло 400 ± 30 тыс. в 1 мм^3 пробы [3]. В качестве индуктора агрегации

использовали аденозин 5'-дифосфат (АДФ), индуктор агрегации тромбоцитов в конечной концентрации $4 \times 10^{-6} \text{ М}$. Амплитуда агрегации отражает процент тромбоцитов в пробе, соединенных в агрегат.

Оценка состояния эндотелия сосудов

Для оценки функционального состояния эндотелия крысам под ингаляционным наркозом изофлураном в правую сонную артерию имплантировали катетер с целью регистрации АД. Фармакологические агенты вливали в правую бедренную вену в виде болюса. Среднее АД регистрировали непрерывно с помощью высокоскоростной системы сбора и обработки данных MP150 Biopac (США), блока усиления DA100C и датчика TSD 104A (программное обеспечение Acqknowledge 4.2.0, США). При расчетах использовали показатель среднего АД. Эндотелийзависимую вазодилатацию регистрировали по снижению АД в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 5 мкг/кг и нитропруссид натрия дигидрата (НП) в дозе 10 мкг/кг [18, 19]. Степень расширения сосудов оценивали по площади треугольника над кривой восстановления АД при введении АХ или НП, при этом меньший катет представляет собой величину снижения АД в ответ на введение сосудорасширяющего средства (мм рт. ст.), а больший — время восстановления АД после проведения пробы (с). Вычисляли коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) как отношение площади треугольника над кривой восстановления АД после введения НП к площади треугольника над соответствующей кривой после введения АХ [20].

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У ложнооперированных крыс линии SHR амплитуда агрегации тромбоцитов составляла 18 %, у контрольных животных, перенесших ФИРГМ и получавших крахмальную слизь, возрастала в 1,8 раза, до 32 % ($p < 0,05$). У животных с моделью ФИРГМ, получавших соединение GRS или клопидогрел, амплитуда агрегации тромбоцитов уменьшалась соответственно до 22 и 18 % и была такой же, как у ложнооперированных животных ($p > 0,05$) (табл. 1).

Соединение GRS и клопидогрел в дозах 10 мг/кг при курсовом лечебно-профилактическом применении

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS
И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА И В ТЕЧЕНИЕ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА АКТИВИРОВАННУЮ АДФ (4×10^{-6} М)
АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа животных	Амплитуда агрегации тромбоцитов, %
Ложнооперированные крысы (n = 5)	18 ± 2
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль, n = 7)	32 ± 3*
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	22 ± 5 [#]
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	18 ± 3 [#]

Примечание: АДФ — аденозин 5'-дифосфат, индуктор агрегации тромбоцитов ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни); [#] — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля (критерий Манна–Уитни); ^ — $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных, получавших клопидогрел (критерий Манна–Уитни).

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ
ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И В ТЕЧЕНИЕ
5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа животных	Ацетилхолин, 5 мкг/кг			
	Исходное АД, мм рт. ст.	Δ АД, мм рт. ст.	Время восстано- вления АД, с	Площадь, мм рт. ст. × с
Ложнооперированные крысы (n = 5)	144 ± 8	70 ± 7	64 ± 5	2223 ± 304
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль n = 7)	129 ± 22	62 ± 15	57 ± 11	1687 ± 318*
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	128 ± 26	57 ± 17	55 ± 16	1632 ± 419
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	139 ± 21	64 ± 13	60 ± 5	1930 ± 919

Примечание: АД — артериальное давление; ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни).

нии нормализовали агрегацию тромбоцитов у крыс, перенесших ФИРГМ. Производное индолинона GRS по выраженности антиагрегантного действия уступало клопидогрелу.

Перед началом исследования АД не различалось во всех экспериментальных группах ($p > 0,05$). КЭД у ложнооперированных крыс составлял 1,70, у контрольных животных, перенесших ФИРГМ, возрастал в 1,4 раза, до 2,34 ($p < 0,05$). Это обусловлено ослаблением сосудорасширяющего действия АХ — активатора эндотелиальной NO-синтазы при участии внесинаптических m_3 -холинорецепторов. В ответ на введение донатора NO НП степень расширения сосудов была сопоставима у животных всех групп, что свидетельствует о дефиците NO и целостности гладкомышечных клеток сосудов при ФИРГМ. Полученные данные указывают на то, что у крыс

линии SHR через 5 дней после ФИРГМ развилась эндотелиальная дисфункция.

После курсового введения производного индолинона GRS КЭД становился в 1,2 раза меньше показателя при модели ФИРГМ, составлял 1,89 ($p < 0,05$) и не отличался от показателя у ложнооперированных животных ($p > 0,05$). Клопидогрел в этом эксперименте не изменял КЭД. Он был в 1,3 раза выше, чем у ложнооперированных крыс и не отличался от аналогичного показателя при экспериментальной ФИРГМ ($p > 0,05$) (табл. 2 и 3). Следовательно, соединение GRS при лечебно-профилактическом режиме введения снижало выраженность эндотелиальной дисфункции.

При модели ФИРГМ производное индолинона GRS слабее клопидогрела тормозило агрегацию тромбоцитов, но в большей степени уменьшало

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ В ЖЕЛУДОК СОЕДИНЕНИЯ GRS И КЛОПИДОГРЕЛА ПО 10 МГ/КГ
ЕЖЕДНЕВНО ЗА 3 СУТОК ДО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И В ТЕЧЕНИЕ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ
НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ ДИГИДРАТА У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Группа	Нитропрусида натрия дигидрат, 10 мкг/кг				КЭД
	Исходное АД, мм рт. ст.	Δ АД, мм рт. ст.	Время восстановления АД, с	Площадь, мм рт. ст. $\times$ с	
Ложнооперированные крысы (n = 5)	145 $\pm$ 5	73 $\pm$ 7	102 $\pm$ 8	3740 $\pm$ 438	1,70 $\pm$ 0,22
Крысы с моделью ФИРГМ (контроль n = 7)	132 $\pm$ 23	68 $\pm$ 15	118 $\pm$ 19	3929 $\pm$ 723	2,34 $\pm$ 0,16*
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие соединение GRS (n = 7)	126 $\pm$ 26	58 $\pm$ 21	101 $\pm$ 30	3099 $\pm$ 1761	1,89 $\pm$ 0,29#
Крысы с моделью ФИРГМ, получавшие клопидогрел (n = 7)	138 $\pm$ 17	74 $\pm$ 11	111 $\pm$ 14	4098 $\pm$ 754	2,16 $\pm$ 0,38*

Примечание: АД — артериальное давление; ФИРГМ — фокальная ишемия/реперфузия головного мозга; КЭД — коэффициент эндотелиальной дисфункции; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных (критерий Манна–Уитни); # — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля (критерий Манна–Уитни).

дисфункцию сосудистого эндотелия. При ишемии и ацидозе в эндотелии образуются активные формы кислорода, активируются ядерный фактор κB , каспазы-3 и -12. Эти факторы ингибируют эндотелиальную NO-синтазу, что сопровождается сужением сосудов, апоптозом эндотелия, развитием микротромбозов и воспаления [21]. Соединение GRS независимо от NO стимулирует рГЦ и устраняет вызванную ишемией и ацидозом эндотелиальную дисфункцию. Можно предположить, что соединение GRS у больных АГ и атеросклерозом способно нормализовать функции эндотелия, препятствовать спазму сосудов и формированию тромбов без значительного риска кровотечения. Восстановление активности рГЦ под влиянием соединения GRS позволит предотвратить развитие ИИ как осложнения АГ.

Применяемый в клинике стимулятор рГЦ риодигуат улучшает функции эндотелия, но в отличие от GRS не обладает антиагрегантной активностью [22]. Нитраты как донаторы NO не должны применяться длительно, так как к ним формируется толерантность [4, 23]. Антиагрегант ацетилсалициловая кислота ослабляет отдельные проявления эндотелиальной дисфункции, но может вызывать кровотечение [12]. Большинство антиагрегантов снижает агрегацию тромбоцитов необратимо, соединение GRS препятствует только повышенной агрегации и действует обратимо. Кроме того, существующие антиагреганты имеют ограниченную

клиническую эффективность из-за резистентности к ним части пациентов [24].

Выводы

Сочетание у производного индолинона GRS антиагрегантных, антигипертензивных и эндотелий-протективных свойств позволяет оценивать его как перспективный антиагрегант и сосудорасширяющее средство для профилактики ИИ как осложнения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertens Res.* 2012; 35(11):1039–1047. doi:10.1038/hr.2012.138
2. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19–27 [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the “Old Paradigm”? *Region Blood Circulat Microcirculat.* 2019;18(2):19–27. In Russian]. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27
3. Петрищев Н. Н., Шестакова С. А., Дорохова Л. Н., Мельникова Е. В. Антиагрегантная активность сосудов мозга в норме и при ишемии. *Физиологический журнал СССР.* 1989;75(11):1515–1520 [Petrishhev NN, Shestakova SA, Dorohova LN, Mel'nikova EV. Antiaggregant activity of cerebral vessels in normal conditions and in ischemia. *USSR J Physiol.* 1989;75(11):1515–1520. In Russian].

4. Chirkov YY, Horowitz JD. Impaired tissue responsiveness to organic nitrates and nitric oxide: a new therapeutic frontier? *Pharmacol Ther.* 2007;116(2):287–305. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.06.012
5. Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):62–68 [Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovasc Ther Prev.* 2019;18(6):62–68. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
6. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2):76–84 [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messeng Anesthesiol Resuscitat.* 2020;17(2):76–84. In Russian]. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
7. Hoffmann F, Feil R, Kleppisch T, Schlossmann J. Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion. *Physiol Rev.* 2006;86(1):1–23. doi:10.1152/physrev.00015.2005
8. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;264:355–394. doi:10.1007/164_2018_197
9. Makhoul S, Walter E, Pagel O, Walter U, Sickmann A, Gambaryan S et al. Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. *Nitric Oxide.* 2018;76:71–80. doi:10.1016/j.niox.2018.03.008
10. Быков В. В., Чернышева Г. А., Смольякова В. И., Сereбров В. Ю., Хазанов В. А., Удут В. В. Антиагрегантная активность нового производного индолинона. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019; 82(7):10–13. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13 [Bykov VV, Chernysheva GA, Smol'yakova VI, Serebrov VYu, Khazanov VA, Udut VV. Antiplatelet activity of a new indolinone derivative *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2017;82(7):10–13. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13. In Russian].
11. Быков В. В., Быкова А. В., Смольякова В. И., Чернышева Г. А., Алиев О. И., Анищенко А. М. и др. Антитромботическая активность производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022;11(3):70–74. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-3-70-74 [Bykov VV, Bykova AV, Smolyakova VI, Chernysheva GA, Alyev OI, Anishchenko AM et al. Antithrombotic activity of an indolinone derivative — a soluble guanylate cyclase stimulator. *Drug development & registration.* 2022;11(3):70–74. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-3-70-74. In Russian].
12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(5):568–580. doi:10.21037/cdt.2018.07.01
13. Домашенко М. А., Максимова М. Ю., Танащян М. М. Современный взгляд на назначение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Вторая столица». 2018;24:82–86 [Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Modern view on the antiplatelet drugs appointment for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke. *Effective pharmacotherapy. Neurol Psychiatry. Special issue “Second capital”.* 2018;24:82–86. In Russian].
14. Клинические рекомендации: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых [Интернет]. Москва: Официальный сайт Научного центра неврологии. Ссылка: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2. [Clinical guidelines: Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults [Internet]. Moscow: Official website of the Scientific Center of Neurology. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2. In Russian].
15. Giachini FR, Leite R, Osmond DA, Lima VV, Inscho EW, Webb RC et al. Anti-platelet therapy with clopidogrel prevents endothelial dysfunction and vascular remodeling in aortas from hypertensive rats. *PLoS One.* 2014;9(3): e91890. doi:10.1371/journal.pone.0091890
16. Diener H-C, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1804–1818. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.072
17. Коган А. Х. Хирургический метод моделирования коронароокклюзионного инфаркта и аневризмы сердца у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979;3:79–81 [Kogan AKh. Surgical method for modeling coronary-occlusive infarction and cardiac aneurysm in rats. *Pathological Physiol Exp Ther.* 1979;3:79–81. In Russian].
18. Сидехменова А. В., Алиев О. И., Анищенко А. М., Шаманаев А. Ю., Федорова Е. П., Плотников М. Б. Динамика показателей тромбоцитов, лейкоцитов и функциональной активности эндотелия у молодых крыс линии SHR. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015;30(3):61–65. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65 [Sidekhenova AV, Aliev OI, Anishchenko AM, Shamanaev AYU, Fedorova EP, Plotnikov MB. Dynamics of indicators of platelets, white blood cells, and functional activity of the endothelium in young SHR rats. *The Siberian journal of clinical and experimental medicine.* 2015;30(3):61–65. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65. In Russian].
19. Галаган М. Е., Широколова А. В., Ванин А. Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников. Вопросы медицинской химии. 1991;37(1):67–70 [Galagan ME, Shirokolova AV, Vanin AF. Hypotensive effect of nitric oxide produced from exogenous and endogenous sources. *Questions of medical chemistry.* 1991;37(1):67–70. In Russian].
20. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Гладченко М. П., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при LNAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. 2006;10:72–77 [Pokrovskii MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, Gladchenko MP, Artyushkova EB, Pashin EN et al. Methodical approaches for quantitative assessment of development endothelial dysfunction at L-NAME-the induced model of deficiency of nitric oxide in the experiment. *Kuban Scientific Med J.* 2006;10:72–77. In Russian].
21. Yang Q, He GW, Underwood MJ, Yu CM. Cellular and molecular mechanisms of endothelial ischemia/reperfusion injury: perspectives and implications for postischemic myocardial protection. *Am J Transl Res.* 2016;8(2):76–777.
22. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A et al. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2020;299:263–270. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.017
23. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, Lapp H, Stasch JP, Burnett JC. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase with BAY 58–2667 in experimental heart failure. *BMC Pharmacol.* 2007;7(1):9. doi:10.1186/1471-2210-7-S1-P9
24. Китаева Е. Ю., Шпрах В. В. Антиагреганты в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2017;2(2):109–113 [Kitaeva EYu, Shprakh VV. Antiplatelet agents in the treatment and secondary prevention of ischemic stroke (review of literature). *Bull VSNC SB RAMS.* 2017;2(2):109–113. In Russian.]. doi:10.12737/article_59a614fdad5fa4.11405630

Информация об авторах

Быков Владимир Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник отдела фармакологических исследований ООО «Ифар», старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5145-2184, e-mail: vladimir.b.1989@gmail.com;

Быкова Арина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела фармакологических исследований ООО «Ифар», ORCID: 0000-0002-8495-8560, e-mail: preclin7_dep@iphar.ru;

Алиев Олег Ибрагимович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии кровообращения НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ, ORCID: 0000-0002-6438-5734, e-mail: oal67@yandex.ru;

Станкевич Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, руководитель доклинических исследований ООО «Ифар», ORCID: 0000-0003-1313-4967, e-mail: project_dep@iphar.ru;

Хазанов Вениамин Абрамович — доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ООО «Ифар», ORCID: 0000-0002-8833-785X, e-mail: gen_dir@iphar.ru;

Венгеровский Александр Исаакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5094-3742, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru;

Удут Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru.

Author information

Vladimir V. Bykov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pharmacological Research Department of LLC “Innovative Pharmacological Research”, Assistant of the Department of Pharmacology of the Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-5145-2184, e-mail: vladimir.b.1989@gmail.com;

Arina V. Bykova, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Pharmacological Research of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0002-8495-8560, e-mail: preclin7_dep@iphar.ru;

Oleg I. Aliev, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Circulatory Pharmacology of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-6438-5734, e-mail: oal67@yandex.ru;

Sergey A. Stankevich, Candidate of Medical Sciences, Head of Preclinical Research of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0003-1313-4967, e-mail: project_dep@iphar.ru;

Veniamin A. Khazanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of LLC “Innovative Pharmacological Research”, ORCID: 0000-0002-8833-785X, e-mail: gen_dir@iphar.ru;

Alexander I. Vengerovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology of the Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-5094-3742, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru;

Vladimir V. Udut, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Head of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.133.33-007.64:616.126.5

Первый случай успешного применения низкопрофильного потокоперенаправляющего стента в лечении инфекционной церебральной аневризмы у пациентки с механическим клапаном сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Е. Г. Коломин, Л. В. Рожченко, В. В. Бобинов, С. А. Горощенко, А. Е. Петров, О. А. Фролова, К. А. Самочерных

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коломин Егор Геннадьевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова»,
ул. Маяковская, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: neurokolomin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
29.08.22 и принята к печати 22.11.22.

Резюме

Инфекционные аневризмы (ИА) — это церебральные аневризмы, формирующиеся вследствие инфекционного воспаления стенки артерии. Они являются достаточно редкой патологией и в большинстве случаев — осложнением инфекционного (бактериального) эндокардита левых камер сердца. Своевременная диагностика ИА в догеморрагическом периоде является проблематичной из-за вариабельности клинической картины ИА, стертого или малосимптомного клинического течения, возможности формирования ИА в отдаленном периоде после септических эмболий, даже на фоне проводимой антибактериальной терапии. Представленный клинический случай иллюстрирует первое успешное применение низкопрофильного потокоотклоняющего стента для лечения пациентки молодого возраста с механическим клапаном сердца и ИА левой средней мозговой артерии, развившейся на месте септической эмболии в остром периоде септического бактериального эндокардита, сопровождавшегося ишемическим инсультом. Данное наблюдение демонстрирует эффективность выбранного метода лечения, особенности адекватной предоперационной подготовки, возможные послеоперационные осложнения и детализированную коррекцию антикоагулянтной и дезагрегантной терапии.

Ключевые слова: инфекционная церебральная аневризма, инфекционный эндокардит, механический клапан сердца, низкопрофильный потокоперенаправляющий стент, дезагрегантная и антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Коломин Е. Г., Рожченко Л. В., Бобинов В. В., Горощенко С. А., Петров А. Е., Фролова О. А., Самочерных К. А. Первый случай успешного применения низкопрофильного потокоперенаправляющего стента в лечении инфекционной церебральной аневризмы у пациентки с механическим клапаном сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):718–727. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-718-727

First case of successful usage of a low-profile flow-diverting stent for treatment of intracranial infectious aneurysm in patient with a mechanical heart valve. Clinical case and literature review

E. G. Kolomin, L. V. Rozhchenko, V. V. Bobinov, S. A. Goroshchenko, A. E. Petrov, O. A. Frolova, K. A. Samochernykh
 Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
 Egor G. Kolomin,
 Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center,
 12 Mayakovskaya street, St Petersburg, 191014 Russia.
 E-mail: neurokolomin@yandex.ru

*Received 29 August 2022;
 accepted 22 November 2022.*

Abstract

Infectious aneurysms (IA) are cerebral aneurysms that are formed due to the infectious inflammation of the arterial wall. They are a rather rare pathology and in most cases prove to be a complication of infectious (bacterial) endocarditis of the left heart chambers. Timely diagnosis of IA in the pre-hemorrhagic period is problematic due to the variability of the clinical picture of IA, frequent blurred or low-symptomatic clinical course, the possibility of IA formation in the remote period after septic embolism, even despite the background of antibiotic therapy. The presented clinical case illustrates the first successful use of a low-profile flow-diverting stent for the treatment of a young patient with a mechanical heart valve and an infectious aneurysm of the left middle cerebral artery, developed at the site of septic embolism in the acute period of septic bacterial endocarditis accompanied by ischemic stroke. This observation demonstrates the effectiveness of the chosen method of treatment, peculiarities of adequate preoperative preparation, possible postoperative complications and detailed correction of anticoagulant and antiplatelet therapy.

Key words: infectious cerebral aneurysm, infective endocarditis, mechanical heart valve, low-profile flow-diverting stent, antiplatelet and anticoagulant therapy

For citation: Kolomin EG, Rozhchenko LV, Bobinov VV, Goroshchenko SA, Petrov AE, Frolova OA, Samochernykh KA. First case of successful usage of a low-profile flow-diverting stent for treatment of intracranial infectious aneurysm in patient with a mechanical heart valve. Clinical case and literature review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):718–727. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-718-727

Введение

Неврологические осложнения, возникающие у пациентов с инфекционным эндокардитом, не являются редкостью и встречаются в 20–55 % случаев [1–4]. Среди них особое место занимают инфекционные аневризмы (ИА) [5]. Следует отметить, что аневризмы этой этиологии составляют всего от 0,7 до 6,5 % от всех церебральных аневризм [5, 6].

Согласно данным А. F. Ducruet (2010), 65 % ИА формируется вследствие симптомных или асимптомных кардиогенных эмболий клапанными вегетациями у больных с септическим бактериальным эндокардитом с преимущественным поражением дистальных ветвей средней мозговой артерии (СМА), являющейся прямым продолжением внутренней сонной артерии [5, 7]. У пациентов с ИА

наблюдаются различные проявления заболевания: от асимптомного или малосимптомного течения до выраженных неврологических нарушений, обусловленных церебральной эмболией или внутримозговым кровоизлиянием [8]. Разрыв ИА приводит к летальному исходу в 80 % случаев. Однако часто стертая клиническая картина, а также отсутствие настороженности кардиологов в отношении формирующихся ИА нередко затрудняют своевременную диагностику и оптимальное их лечение до развития внутримозгового кровоизлияния [9, 10].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 32 лет, поступила в нейрохирургическое отделение № 3 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с жалобами на слабость в правой руке и ноге.

Согласно данным анамнеза, 2 года назад пациентка перенесла пансинусит, сопровождавшийся в течение 3 месяцев гектической лихорадкой. Лечилась амбулаторно по месту жительства, получала таблетированные антибиотики (курсы амоксицилина по 500 мг 2 раза в день). Через 3 месяца на фоне подъема температуры до 40 °С развился правосторонний глубокий гемипарез (до 2 баллов в руке и ноге), гемигипестезия и сенсомоторная афазия. Госпитализирована в городскую больницу по месту жительства, где диагностирован септический бактериальный эндокардит с поражением митрального клапана, кардиоэмболический ишемический инсульт в бассейне левой СМА, обусловленный отрывом вегетаций с клапана. Получала массивную антибиотикотерапию в течение 4 месяцев, проходила реабилитационное лечение с частичным регрессом неврологического дефицита. Выполнялась только компьютерная томография (КТ) головного мозга без ангиографического обследования сосудов головного мозга.

Спустя полгода пациентка была повторно госпитализирована в городскую больницу в связи с нарастающей сердечной недостаточностью. По результатам проведенной эхокардиографии было выявлено полное разрушение митрального клапана, требовавшего протезирования. Была проведена имплантация искусственного металлического клапана сердца, на постоянный прием назначен варфарин 2 таблетки (5 мг) в сутки. После операции и санаторно-курортного лечения, через год после выполненного протезирования клапана (в ходе повторного обследования через два года после развития острого бактериального эндокардита), впервые выполнена мультиспиральная КТ с ангиографией головного мозга, при которой выявлены умеренные кистозно-глиозные изменения в области островка

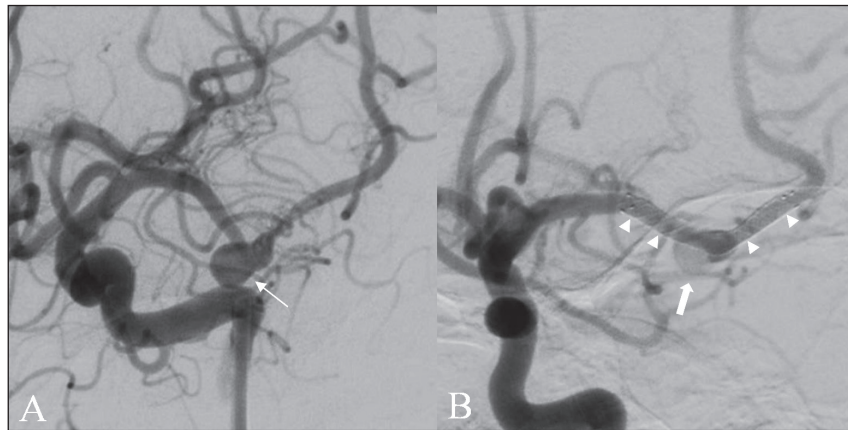
и левой височной доли, тромбоз ранней височной ветви левой СМА, а также фузиформная аневризма М1-М2 сегмента левой СМА, сформировавшаяся в области развилки СМА. Особенностью наблюдения стало выявление корковых анастомозов с левой задней мозговой артерией, артериями правого каротидного бассейна, позволившими скомпенсировать гемодинамику в левом полушарии. В связи с инфекционной этиологией, расположением фузиформной аневризмы на единственной функционально значимой длинной ветви СМА и постоянным приемом антикоагулянтов (варфарин), стратегией лечения было избрано выполнение реконструктивного вмешательства с имплантацией низкопрофильного потокоперенаправляющего стента в область разрушенного аневризмой сегмента теменной ветви СМА.

Следуя необходимости имплантации интракраниального стента, подразумевающей назначение двойной дезагрегантной терапии, невозможностью отмены антикоагулянтной терапии варфарином у пациентки с искусственным клапаном сердца из-за высокого риска тромбоза клапана и кардиоэмболических осложнений, было принято решение о временном переводе перед операцией больной на низкомолекулярный гепарин с отменой варфарина и назначении двойной дезагрегантной терапии.

В предоперационном периоде осуществлен перевод с варфарина на низкомолекулярный гепарин (Фрагмин) 0,4 мл 2 р/д под контролем Хафактора, назначена двойная дезагрегантная терапия в объеме клопидогрел (плавикс) 75 мг и кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты (аспекардол) 100 мг в течение 5 дней до операции под динамическим контролем показателей коагулограммы и агрегационной активности тромбоцитов. Согласно результатам лабораторных исследований, в предоперационном периоде Анти-Ха активность составляла 0,56 МЕ/мл, протромбиновое время 16,8 секунд, протромбин (по Квику) 54,18 %, международное нормализованное отношение (МНО) 1,45, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 32 секунды, фибриноген 3,95 г/л; по данным аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов, отмечалось снижение функциональной активности тромбоцитов до 26 %. Вышеуказанные значения были расценены как оптимальные для осуществления эндоваскулярного вмешательства.

Оперативное вмешательство проводилось под общей анестезией. В ходе операции была достигнута реконструкция несущего аневризму сегмента левой СМА за счет установки низкопрофильного стента Derivo mini из М2 в М1 сегменты левой СМА. На контрольной интраоперационной ангиографии

Рисунок 1. Селективная левосторонняя каротидная ангиография, прямая проекция.
А — до имплантации стента, В — после имплантации стента



Примечание: отмечается контрастирование фузиформной аневризмы М1-М2 сегмента левой средней мозговой артерии (А) (указана тонкой белой стрелкой). Отмечается значительная стагнация контраста в полости аневризмы, что подтверждает достижение первичного реконструктивного эффекта после имплантации стента Derivo mini (В) (белой толстой стрелкой указан мешок аневризмы с признаками стагнацией контраста; стрелки-указатели — положение стента в просвете несущей артерии).

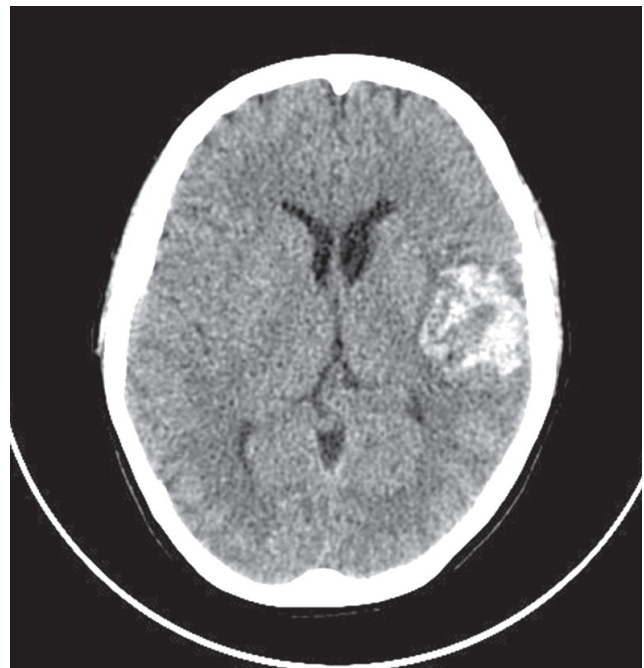
отмечена значительная стагнация контраста в полости аневризмы, что соответствует классу IV A по классификации Н. S. Cekirge & I. Saatci (2016), классу A3 по классификации О'Kelly-Marotta (2010) и подтверждает достижение первичного реконструктивного эффекта (рис. 1).

В послеоперационном периоде через сутки после операции на фоне ясного сознания отмечалось нарастание сенсомоторной афазии и правостороннего гемипареза до 3 баллов, более выраженного в руке. Была выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга, при которой выявлено геморрагическое пропитывание в зоне кистозно-глиозных постинсультных изменений (после острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу 2-летней давности), размерами $\sim 37 \times 31 \times 34$ мм. Смещения срединных структур, признаков гидроцефалии, деформации желудочковой системы нет (рис. 2).

Несмотря на развитие геморрагического инсульта, в связи с риском тромбоза металлического клапана сердца проведен постепенный, под контролем коагулограммы и агрегатограммы, переход на прием варфарина 5 мг в сутки и плавикса 75 мг и отменен прием кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (достигнуто оптимальное снижение функциональной активности тромбоцитов до 17% и МНО 2,2).

На фоне проводимой консервативной терапии произошел саногенез геморрагического очага, через 3 недели после кровоизлияния неврологическая симптоматика регрессировала. Больная в компенсированном состоянии была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение невропатолога по месту жительства, с рекомендацией приема варфарина 5 мг

Рисунок 2. МСКТ головного мозга через сутки после операции, аксиальная проекция.
Геморрагическое пропитывание
в зоне кистозно-глиозных постинсультных
изменений левой височной, островковой долей,
размерами $\sim 37 \times 31 \times 34$ мм



в сутки в 18 часов постоянно и клопидогрела (Плавикса) 75 мг утром до 12 часов в течение полугода.

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства в РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» пациентке выполнена контрольная церебральная ангиография — аневризма выключена из кровотока тотально, отмечается полная реконструкция пораженного сегмента артерии без стенозирования интегрированных вет-

Рисунок 3. Селективная левосторонняя каротидная ангиография через 6 месяцев после имплантации стента, прямая проекция



Примечание: Отмечается тотальное выключение аневризмы из кровотока тотально, достигнута полная реконструкция пораженного сегмента артерии без стенозирования интегрированных ветвей, несущей артерии (стрелки-указатели — положение стента Derivo mini в просвете несущей артерии).

вей, несущей артерии, что соответствует классу IA по классификации H. S. Cekirge & I. Saatci (2016), классу D по классификации O'Kelly–Marotta (2010) (рис. 3). Очаговая неврологическая симптоматика полностью регрессировала. После контрольной ангиографии выполнена отмена дезагрегантной терапии (Плавикс 75 мг) с продолжением антикоагулянтной терапии варфарином 5 мг в сутки.

Обсуждение

Первое описание ИА принадлежит W. Church, который в 1869 году представил случай лечения 13-летнего мальчика с левосторонним гемипарезом, обусловленным разрывом аневризмы СМА на фоне инфекционного поражения митрального клапана [11].

Согласно данным S. Ducruet (2010), причиной формирования ИА в 65 % случаев является инфекционный эндокардит [5]. Реже они возникают в результате прямого распространения бактериальной инфекции на сосудистую стенку из близлежащего инфекционного очага при бактериальном менингите, тромбозе кавернозного синуса, орбитальном целлюлите, особенно у пациентов с иммуносупрессией

[5]. ИА, расположенные в каротидном бассейне, в большинстве случаев имеют дистальную локализацию, так как септические эмболы имеют тенденцию к скоплению в местах деления артерий второго и третьего порядка, чаще М2-М4 ветвей СМА, являющейся прямым продолжением внутренней сонной артерии: от 55 до 77 % ИА формируются в бассейне СМА, 18 % — задней мозговой артерии; реже они встречаются на передней мозговой артерии [12–14]. В 25 % случаев они имеют множественный характер [1, 5, 12]. Средний размер аневризм этой этиологии составляет 7,4 мм (диапазон от 1 до 50 мм), при этом наиболее часто такие аневризмы бывают малых размеров (до 5 мм) [15].

Локальное бактериальное воспаление стенки артерии приводит к ее нейтрофильной инфильтрации, секретиции провоспалительных цитокинов с последующей деградацией меди и адвентиции, фрагментации внутренней эластической пластинки и пролиферации интимы. «Ослабление» артериальной стенки в сочетании с постоянным гемодинамическим воздействием создают условия для формирования и роста аневризм [16, 17]. По утверждению Molinari и соавторов (1973), формирование ИА после септической эмболии происходит уже через 7 дней [18]. ИА часто имеют неправильную форму, фузиформное строение, тонкую, ослабленную стенку и широкую или отсутствующую шейку. Такие морфометрические особенности увеличивают вероятность спонтанного или периоперационного аневризматического кровоизлияния [9]. Несмотря на то, что фузиформное строение может служить одним из косвенных признаков инфекционной этиологии аневризмы, мешотчатая форма аневризмы также не является редкостью и встречается в 41 % подобных случаев [5].

Наиболее частыми возбудителями инфекционного эндокардита и, как следствие, причиной формирования ИА являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans* [19]. Реже причинами этих аневризм выступают коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, грамотрицательные возбудители, в том числе НАСЕК-группы и другие возбудители [1, 5, 6, 10, 12, 14]. Незавершенное лечение эндокардита, даже с отрицательными посевами крови, также может стать причиной формирования ИА. В таких случаях специфический возбудитель обычно остается не выявленным [20].

Основным клиническим проявлением ИА является внутримозговое кровоизлияние [15, 21]. Согласно исследованию A. Alawieh и соавторов (2018), разрыв ИА наблюдался у 75 % случаев через 2–5 недель после манифестации эндокардита. В то же время ишемический инсульт вследствие септиче-

ской эмболии наблюдался только у 8,3 % пациентов [15]. В нашем наблюдении имеется редкое сочетание ишемического инсульта с аневризмой — пациентка перенесла ишемический инсульт в результате септической эмболии с митрального клапана в область развилки левой СМА, с окклюзией ранней височной ветви и последующим отсроченным образованием в зоне септической эмболии фузиформной аневризмы на единственной оставшейся теменной ветви СМА.

Причиной более высокой частоты разрыва ИА по сравнению с аневризмами другой этиологии являются быстро формирующиеся структурные изменения в стенке артерии на фоне инфекционного воспалительного процесса, а стремительное увеличение размеров этих аневризм при повторных ангиографиях является крайне неблагоприятным фактором и может указывать на высокие риски разрыва [22]. Многими исследователями отмечено, что разрыв ИА чаще приводит к внутримозговому (47,4 %), чем к субарахноидальному (38,6 %) кровоизлиянию [5, 15, 17, 23]. По мнению P.J. Peters (2006) и других исследователей, размер ИА не является прогностическим фактором ее разрыва, и аневризмы малого размера в той же степени подвержены разрыву, что и аневризмы большего размера [12, 2, 23]. S. Kanno и S. V. Thomas (2009) обнаружили, что ИА небольших размеров рвались чаще, чем большие аневризмы. В свою очередь аневризмы более крупных размеров медленно увеличивались в размерах и чаще вызывали симптомы масс-эффекта, чем кровоизлияние [23].

Асимптомное течение инфекционных церебральных аневризм встречается в 10–20 % случаев [24]. Существует и другое мнение, согласно которому большинство ИА протекают бессимптомно и могут исчезать на фоне проводимой антимикробной терапии, оставаясь при этом не диагностированными [22, 25].

Учитывая отсутствие рандомизированных исследований, естественное течение ИА остается недостаточно изученным. У пациентов с эндокардитом без разрыва аневризмы смертность составляла 30 %, а частота летальных исходов у больных с разрывом аневризмы приближалась к 80 % [10]. Согласно исследованию A. Alawieh и соавторов (2018), за последние два десятилетия общая смертность пациентов с ИА значительно снизилась и составляет от 12,1 до 36,5 %, [15], что может быть связано с улучшением своевременной диагностики и лечения ИА. Диагноз церебральной аневризмы инфекционной этиологии основывается на данных нейровизуализации, подтверждающих наличие аневризмы и указания в анамнезе на предшествующее инфекцион-

ное заболевание, которое могло стать причиной ее формирования [26].

По данным отечественных национальных рекомендаций (2021), а также рекомендаций Американской ассоциации кардиологов (2016) [20, 27], всем пациентам с инфекционным эндокардитом при появлении жалоб на сильную, непрекращающуюся головную боль, появление очагового неврологического дефицита, менингеальных знаков, подозрении на внутричерепное кровоизлияние следует в первую очередь исключить наличие аневризмы. В то же время часть исследователей рекомендует выполнение нейровизуализационных исследований всем пациентам с инфекционным эндокардитом левых камер сердца, вне зависимости от наличия неврологической симптоматики [1, 5, 28, 29]. Учитывая зачастую небольшие размеры таких аневризм, среди методов нейровизуализации «золотым стандартом» остается дигитальная субтракционная ангиография [15], хотя, по мнению S. Bartakke (2002), КТ-ангиография при диагностике церебральных аневризм обладает чувствительностью и специфичностью, сравнимой с дигитальной субтракционной ангиографией [24]. Однако при размере аневризм менее 3 мм чувствительность этой методики значительно снижается [12, 15, 30, 31]. Так как эти аневризмы могут формироваться в отдаленном периоде после септических эмболий, даже на фоне правильно подобранной антибактериальной терапии выполнение повторных ангиографических исследований через 2–4 недели после первичной отрицательной СКТ-ангиографии является оправданным [6, 12, 23]. В нашем наблюдении диагностика ИА была осуществлена спустя 2 года после перенесенного септического эндокардита, что является существенным недостатком в обследовании данной пациентки.

Окончательный диагноз ИА подтверждается при гистологическом исследовании резецированной ткани клапана сердца, по результатам культурального посева периферической крови. Однако, по данным литературы, посев крови является положительным лишь у 35,6 % обследованных пациентов, что может быть обусловлено забором крови после начала антибактериальной терапии [5, 19].

В связи с достаточно низкой частотой распространности ИА на данный момент не существует единых стандартизированных подходов к их лечению. Предлагаемые стратегии лечения включают антимикробную терапию, микрохирургическое лечение, эндоваскулярное лечение или сочетание этих методик [5, 12, 15, 19, 20].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации от 2016 года, при выявлении ИА у пациентов с активным острым септическим

эндокардитом все больные должны получать антимикробную терапию [20]. Минимальная продолжительность парентеральной антимикробной терапии составляет не менее 4–6 недель [10, 20, 23, 32]. Выбор антибактериальной терапии должен основываться на результатах культурального посева крови или ткани иссеченного клапана сердца. В случае отрицательных результатов этих исследований терапия назначается эмпирически [10, 23, 32].

На фоне проведения антимикробной терапии рекомендуется выполнение еженедельных контрольных нейровизуализационных исследований, ввиду крайне динамичного течения ИА [20]. Они могут исчезнуть при проведении антимикробной терапии, уменьшиться или увеличиться в размере или оставаться без изменений. Кроме того, существует вероятность появления новых аневризм [5, 15, 19, 20, 23, 33].

В последние годы эффективность только консервативной терапии ИА все больше подвергается сомнению [5, 15, 19, 20, 23, 34]. ИА, даже расположенные на одном сосуде у одного и того же пациента, могут в течение одно и того же периода времени реагировать на консервативное лечение по-разному [33, 38].

При обнаружении ИА больной должен быть немедленно консультирован с нейрохирургом. Если на фоне антибактериальной терапии при еженедельных ангиографических исследованиях размер аневризмы увеличивается, не изменяется или появляются аневризмы новой локализации [12], то ИА следует считать резистентными к антибактериальной терапии и ставить вопрос о хирургическом их лечении, так как увеличение размеров аневризмы и изменение ее формы могут указывать на высокие риски разрыва [20]. И даже несмотря на уменьшение размеров ИА, при остаточном функционировании аневризмы риски разрыва сохраняются [2, 5, 12, 23].

По данным исследования Brust и соавторов (1990), включавшего 20 пациентов с ИА, в половине случаев на фоне консервативной терапии аневризмы исчезли или уменьшились в размере, во второй половине наблюдений изменений размера аневризмы либо не отмечалось, либо имело место его увеличение [35]. Аналогичные результаты в 1995 году представил Corr с соавторами [36], сообщивший об опыте консервативного ведения 18 пациентов с ИА. В описанной серии автор указывает, что полное исчезновение аневризм произошло у 33 % пациентов, уменьшение размера — у 17 %, увеличение размера — у 17 %, а у 33 % пациентов отсутствовали какие-либо изменения размеров аневризм. Исходя из этого, можно сделать вывод, что только треть пациентов с ИА была излечена антимикробной те-

рапией, а две трети потребовали хирургического лечения. Согласно исследованию Park и соавторов (2017), включавшему в себя 25 пациентов с 33 ИА, в 52 % наблюдений отмечено полное исчезновение аневризм на фоне консервативного лечения, в 48 % случаев аневризмы потребовали дальнейшего хирургического лечения [37]. В 2019 году Ragulojan и соавторы опубликовали метаанализ 131 публикации, включающий 499 пациентов с 665 ИА [34]. Исследование показало, что среди аневризм, для которых изначально была выбрана консервативная тактика лечения, 9,8 % ИА разорвались в период проведения консервативного лечения, 56,2 % потребовали оперативного лечения, либо их естественное течение привело к смерти пациента. В ходе исследования, опубликованного в 2015 году A. Singla, был сделан аналогичный отрицательный вывод относительно эффективности консервативного лечения. Авторами сообщается о летальном исходе у 26 % пациентов, получавших консервативное лечение, по сравнению с 15 % летальностью в хирургической группе [38].

Таким образом, использование антимикробной терапии как монотерапии ИА ассоциировано с высокими рисками внутричерепного кровоизлияния и, как следствие, с высокими показателями летальности [15, 34]. Абсолютным показанием к неотложному хирургическому лечению остается разрыв ИА, а сроки хирургического лечения ИА, резистентных к антимикробной терапии, требуют уточнения [15].

Выбор метода хирургического лечения является сложным и напрямую зависит от соматического статуса пациента, наличия и тяжести внутричерепного кровоизлияния, локализации аневризмы, ее строения, размеров, а также от оценки необходимости проведения кардиохирургического лечения в дальнейшем.

Wilson и соавторы (2016) сравнили эффективность и безопасность микрохирургических и эндоваскулярных методик лечения ИА [20]. Микрохирургические вмешательства использовались до середины 90-х годов прошлого столетия при лечении ИА, однако бурное развитие эндоваскулярных методов лечения благодаря появлению отделяемых спиралей, ассистирующих и потокотклоняющих стентов, привело к изменению тактики лечения [15]. Преимуществами внутрисосудистого лечения являются малоинвазивность вмешательства, доступность проведения операции под местной анестезией, а также возможность одномоментного лечения множественных аневризм различной локализации, меньшие манипуляционные риски, чем при открытом хирургическом вмешательстве, а также возможность проведения кардиохирургического вмешательства в ранние сроки после операции на аневризме (толь-

ко в том случае, если морфометрия аневризмы не требует имплантации стента для ее радикального исключения, так как этот метод предполагает назначения двойной дезагрегантной терапии) [38]. Согласно исследованиям последних лет, эндоваскулярный метод является приоритетным в лечении аневризм инфекционной природы, поскольку связан со значительно более низкой летальностью [15, 39].

Микрохирургические вмешательства при таких аневризмах не утратили своей актуальности и выполняются в случаях наличия дислокационного синдрома, обусловленного внутричерепной гематомой, а также при невозможности выполнения эндоваскулярного вмешательства [12, 15, 20].

Современный арсенал эндоваскулярного лечения ИА включает реконструктивные методы, а именно: окклюзию аневризмы отделяемыми спиралями с реконструкцией несущего аневризму сосуда ассистирующим или потокотклоняющим стентом, и деконструктивные: выключение аневризмы и несущего ее сосуда с помощью жидких эмболизирующих агентов (N-бутил цианоакрилат или Опух), отделяемых спиралей и баллонов. Подобные вмешательства выполняются только при отсутствии возможности сохранения несущего аневризму сосуда и сопровождаются высокими рисками ишемических осложнений в послеоперационном периоде. Микрохирургическое лечение, проводимое с выключением аневризмы вместе с несущим ее сосудом, имеет те же риски [15, 20].

Несмотря на то, что существует теоретический риск септических осложнений, вызванных внедрением инородного тела в просвет инфицированного сосуда при эндоваскулярной операции, на данный момент нет ни одного зарегистрированного случая такого осложнения [5, 12, 23].

Применение потокотклоняющих стентов при лечении пациентов с аневризмами инфекционного генеза ограничивается 5 клиническими наблюдениями, среди которых нет ни одного описания имплантации низкопрофильного потокотклоняющего стента [40, 41, 42, 43, 44]. Нами представлен первый опыт применения низкопрофильного потокотклоняющего стента для лечения ИА в отдаленном периоде после перенесенного септического эндокардита и протезирования митрального клапана сердца.

Заключение

ИА, сопровождающиеся высокой летальностью и инвалидизацией среди лиц трудоспособного возраста, требуют определения подходов к их диагностике и лечению. Современные возможности неинвазивных нейровизуализационных исследова-

ний позволяют выявить наличие ИА еще на ранних этапах ее формирования и определить адекватную стратегию их лечения.

Развитие методов эндоваскулярного лечения позволяет осуществлять выключение аневризмы с реконструкцией сегмента несущей ее артерии даже на сосудах малого калибра, благодаря появлению низкопрофильных потокотперенаправляющих стентов.

Представленный клинический случай иллюстрирует первое успешное применение низкопрофильного потокотперенаправляющего стента для лечения пациентки с ИА левой СМА, развившейся на месте септической эмболии в остром периоде септического бактериального эндокардита в развилку левой СМА, сопровождавшейся ишемическим инсультом. Данное наблюдение демонстрирует эффективность выбранного метода лечения, особенности адекватной предоперационной подготовки, возможные послеоперационные осложнения и детализированную коррекцию антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентки с геморрагической трансформацией зоны ишемии головного мозга в послеоперационном периоде имплантации потокотперенаправляющего стента у больной с механическим клапаном сердца, не представленной ни в одном клиническом руководстве по нейрохирургии, сосудистой хирургии и кардиологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P et al. ENDOcardite en REAnimation Study Group. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1474–1481. doi:10.1097/CCM.0b013e3182120b41
2. Røder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Møller N, Skinhøj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med.* 1997;102(4):379–386. doi:10.1016/s0002-9343(97)00090-9
3. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(6):1745–1755. doi:10.1016/S0022-5223(95)70038-2
4. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781–2787. doi:10.1001/archinte.160.18.2781
5. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev.* 2010;33(1):37–46. doi:10.1007/s10143-009-0233-1

6. Kanno S, Iyer R, Thomas SV, Furtado SV, Rajesh BJ, Kesavadas C et al. Intracranial infectious aneurysms: presentation, management and outcome. *J Neurol Sci.* 2007;256(1–2):3–9. doi:10.1016/j.jns.2007.01.044
7. Горощенко С. А., Асатурян Г. А., Иванов А. Ю., Петров А. Е., Рожченко Л. В. Результаты хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии. Современные проблемы науки и образования. 2016;9(6):56–66 [Goroshchenko SA, Asaturyan GA, Ivanov AY, Petrov AE, Rozhchenko LV. Results of surgical treatment of middle cerebral artery aneurysm. *Mod Probl Sci Educat. Surgery.* 2016;9(6):56–66. In Russian].
8. Trivedi MP, Carroll C, Rutherford S. Infective endocarditis complicated by rupture of intracranial mycotic aneurysm during pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(2):182–187. doi:10.1016/j.ijoa.2007.07.007
9. Biondi A. Intracranial aneurysms associated with other lesions, disorders or anatomic variations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16(3):467–482. doi:10.1016/j.nic.2006.05.004
10. Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin.* 1993;11(2):419–440.
11. Church W. Aneurysm of the right cerebral artery in a boy of thirteen. *Trans Pathol Soc London.* 1869;20:109.
12. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(11):742–748. doi:10.1016/S1473-3099(06)70631-4
13. Regelsberger J, Elsayed A, Matschke J, Lindop G, Grzyska U, van den Boom L et al. Diagnostic and therapeutic considerations for “mycotic” cerebral aneurysms: 2 case reports and review of the literature. *Cent Eur Neurosurg.* 2011;72(3):138–143. doi:10.1055/s-0031-1279756
14. Sommerville RL, Allen EV, Edwards JE. Bland and infected arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore).* 1959;38:207–221. doi:10.1097/00005792-195909000-00001
15. Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS, Spiotta AM. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(7):708–716. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013603
16. Miller DV, Oderich GS, Aubry MC, Panetton JM, Edwards WD. Surgical pathology of infected aneurysms of the descending thoracic and abdominal aorta: clinicopathologic correlations in 29 cases (1976 to 1999). *Hum Pathol.* 2004;35(9):1112–1120. doi:10.1016/j.humpath.2004.05.013
17. Fowler VG, Scheld VM, Bayler AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practices of infectious diseases.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2010:1067–1112.
18. Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, Satran R. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology.* 1973;23(4):325–332. doi:10.1212/wnl.23.4.325
19. Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Hasan D et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysm: a review of the literature and single center experience. *Biomed Res Int.* 2013;2013:151643. doi:10.1155/2013/151643
20. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O’Gara PT, Lockhart PB et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Vascular graft infections, mycotic aneurysms, and endovascular infections: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(20):412–460. doi:10.1161/CIR.0000000000000457
21. Frazee JG, Cahan LD, Winter J. Bacterial intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1980;53(5):633–641. doi:10.3171/jns.1980.53.5.0633
22. Fusco MR, Stapleton CJ, Griessenauer CJ, Thomas AJ, Ogilvy CS. Endovascular treatment of intracranial infectious aneurysms in eloquent cortex with super-selective provocative testing: Case series and literature review. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(2):148–152. doi:10.1177/1591019915617326
23. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care.* 2009;11(1):120–129. doi:10.1007/s12028-009-9208-x
24. Bartakke S, Kabde U, Muranjan MN, Bavdekar SB. Mycotic aneurysm: an uncommon cause for intracranial hemorrhage. *Indian J Pediatr.* 2002;69(10):905–907. doi:10.1007/BF02723719
25. van der Meulen JH, Weststrate W, van Gijn J, Habbema JD. Is cerebral angiography indicated in infective endocarditis? *Stroke.* 1992;23(11):1662–1667. doi:10.1161/01.str.23.11.1662
26. Hung SC, Tai CT. Infective endocarditis complicated with thalamic infarction and mycotic aneurysm rupture: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1998;61(1):53–58.
27. Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств». Утверждены Минздравом РФ от 24.12.2021 г. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/54_2 [Clinical guidelines “Infectious endocarditis and intracardiac device infection”. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on December 24, 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/54_2. In Russian].
28. Fukuda W, Daitoku K, Minakawa M, Fukui K, Suzuki Y, Fukuda I. Management of infective endocarditis with cerebral complications. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(3):229–236. doi:10.5761/ates.0a.13.02265
29. Duval X, Jung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F et al; IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):497–504. W175. doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006
30. Yoon DY, Lim KJ, Choi CS, Cho BM, Oh SM, Chang SK. Detection and characterization of intracranial aneurysms with 16-channel multidetector row CT angiography: a prospective comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(1):60–67.
31. Walkoff L, Brinjikji W, Rouchaud A, Caroff J, Kallmes DF. Comparing magnetic resonance angiography (MRA) and computed tomography angiography (CTA) with conventional angiography in the detection of distal territory cerebral mycotic and oncotic aneurysms. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(5):524–528. doi:10.1177/1591019916653247
32. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
33. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology.* 2002;222(2):389–396. doi:10.1148/radiol.222010432. PMID: 11818604
34. Ragulojan R, Grupke S, Fraser JF. Systematic review of endovascular, surgical, and conservative options for infectious intracranial aneurysms and cardiac considerations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):838–844. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.035

35. Brust JC, Dickinson PC, Hughes JE, Holtzman RN. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Ann Neurol*. 1990;27(3):238–246. doi:10.1002/ana.410270305

36. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(4):745–748.

37. Park W, Ahn JS, Park JC, Kwun BD, Lee DH. Treatment strategy based on experience of treating intracranial infectious aneurysms. *World Neurosurg*. 2017;97:351–359. doi:10.1016/j.wneu.2016.09.119

38. Рожченко Л. В., Иванов А. Ю., Дрягина Н. В., Петров А. Е., Горощенко С. А., Раджабов С. Д. и др. Коррекция тромбоемболических осложнений при эндоваскулярных эмболизациях. *Трансляционная медицина*. 2016;3(1):98–105. doi:10.18705/2311-4495-2016-3-1-98-105 [Rozhchenko LV, Ivanov AYU, Dryagina NV, Petrov AE, Goroshchenko SA, Radzhabov CD et al. Correction of thromboembolic complications in endovascular embolization. *Translat Med*. 2016;3(1):98–105. In Russian].

39. Singla A, Fargen K, Blackburn S, Neal D, Martin TD, Hess PJ et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):741–746. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011834

40. Appelboom G, Kadri K, Hassan F, Leclerc X. Infectious aneurysm of the cavernous carotid artery in a child treated with a new-generation of flow-diverting stent graft: case report. *Neurosurgery*. 2010;66(3):623–624; discussion E 624. doi:10.1227/01.NEU.0000365370.82554.08

41. Hartmann A, Hoffmann K-T, Sander C, Sander C, Quäschling U, Schob S. Superior cerebellar artery aneurysm: spontaneous subarachnoid hemorrhage and stent-assisted coil occlusion of a ruptured aneurysm at the superior cerebellar artery origin and of an unruptured small basilar artery bifurcation aneurysm, bacterial endocarditis, early major aneurysm recurrence with oculomotor palsy, and treatment of the “mycotic” aneurysm by flow diverter implantation, with resolution of the aneurysm and good clinical recovery. In: Henkes H, Lylyk P, Ganslandt O. editors. *The aneurysm casebook: a guide to treatment selection and technique*. Cham: Springer International Publishing. 2018;1–10. doi:10.1007/978-3-319-70267-4_56-1

42. Imamura H, Sakai N, Alexander MJ. Flow-diverter stenting of intracavernous internal carotid artery mycotic aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):81–82. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.026

43. Kobets AJ, Scoco A, Nakhla J, Brook AL, Kinon MD, Baxi N et al. Flow-diverting stents for the obliteration of symptomatic, infectious cavernous carotid artery aneurysms. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2018;14(6):681–685. doi:10.1093/ons/oxp166

44. Samples DC, Ravindra VM, Thoms DJ, Tarasiewicz I, Grandhi R. Successful flow diversion treatment of ruptured infectious middle cerebral artery aneurysms with the use of pipeline flex with shield technology. *Interv Neuroradiol*. 2021;27(2):225–229. doi:10.1177/1591019921990506

Информация об авторах

Коломин Егор Геннадьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0002–3904–2393;

Рожченко Лариса Витальевна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, РНХИ им. проф. А. Л. По-

ленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0002–0974–460X;

Бобинов Василий Витальевич — научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0003–0956–6994;

Горощенко Сергей Анатольевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0001–7297–3213;

Петров Андрей Евгеньевич — врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0002–3112–6584;

Фролова Ольга Андреевна — врач-терапевт РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0002–4952–2219;

Самочерных Константин Александрович — доктор медицинских наук, директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0001–5295–4912.

Author information

Egor G. Kolomin, neurosurgeon of the neurosurgical department no. 3, junior researcher at the research laboratory of surgery of cerebral and spinal vessels of Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–3904–2393;

Larisa V. Rozhchenko, MD, PhD, head of research laboratory of surgery of cerebral and spinal vessels, neurosurgeon of the neurosurgical department No. 3, Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–0974–460X;

Vasily V. Bobinov, researcher of research laboratory of surgery of cerebral and spinal vessels, neurosurgeon of the neurosurgical department No. 3, Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0003–0956–6994;

Sergey A. Goroshchenko, MD, PhD, senior researcher of research laboratory of surgery of cerebral and spinal vessels, neurosurgeon of the neurosurgical department No. 3, Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0001–7297–3213;

Andrey E. Petrov, neurosurgeon and head of the neurosurgical department no. 3 of Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–3112–6584;

Olga A. Frolova, therapist of Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–4952–2219;

Konstantin A. Samochernykh, MD, PhD, DSc, Professor, Director of Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0001–5295–4912.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2023 год
на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ														
	АБОНЕМЕНТ на _____ журнал										36876				
											Индекс издания				
	«Артериальная гипертензия»										Количество комплектов				
	(наименование издания)														
	на 202__ год по месяцам														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	Куда														
	(почтовый индекс)						(адрес)								
Кому															
(фамилия, инициалы)															
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА														
	ПВ	место	СП тер.	на _____ журнал										36876	
														Индекс издания	
	«Артериальная гипертензия»														
	(наименование издания)														
	стои- мость	подписки				руб.				коп.		Количество комплектов			
		переадресовки				_____ руб. _____ коп.									
	на 202__ год по месяцам														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Куда															
(почтовый индекс)						(адрес)									
Кому															
(фамилия, инициалы)															