

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

Барбараш О. Л. (Кемерово)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

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

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Герасимова Е. Д.

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

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

O. L. Barbarash (Kemerovo)

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 (USA)
J. A. Steassen (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 Gerasimova E. D.
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:

Content:

- 342 Гуревич А. П., Емельянов И. В.,
Ионов М. В., Ванюркин А. Г.,
Чернявский М. А., Конради А. О.
**Показатели центрального
артериального давления
и характеристики пульсовой волны
при аневризме нисходящего грудного
и брюшного отделов аорты: особенности,
динамика и прогностическое значение**
- 353 Налесник Е. О.
**Ангиотензинпревращающий фермент:
хорошо знакомый незнакомец.
Часть I**
- 371 Ежова А. В., Зайцев В. В.,
Ишмухаметов Г. И., Андреева С. Е.,
Антонова А. П., Даутов Д. Р., Конасов К. С.,
Гуршченков А. В., Гордеев М. Л.,
Костарева А. А., Моисеева О. М.
**Значение традиционных факторов риска
сердечно-сосудистых заболеваний
в фенотипических проявлениях
гипертрофической кардиомиопатии**
- 380 Горячева О. Г.
**Некоторые особенности поражения
органов-мишеней у лиц с хронической
сердечной недостаточностью,
инфицированных вирусом
иммунодефицита человека, в зависимости
от контроля артериального давления**
- 392 Бикбулатова Л. Ф., Лакман И. А.,
Ахмадеева Л. Р., Загидуллин Н. Ш.,
Плечев В. В., Уразбахтина Ю. О.
**Риск развития неблагоприятных
сосудистых событий после каротидной
эндартерэктомии: десятилетний
катамнез**
- 402 Акимова Е. В., Каюмова М. М.,
Гафаров В. В., Бессонова М. И.,
Акимов А. М., Гакова Е. И., Гакова А. А.,
Петелина Т. И. **Личностная тревожность
и ее ассоциации со стрессом на работе
в открытой городской популяции**
- 342 Gurevich A. P., Emelyanov I. E.,
Ionov M. V., Vanyurkin A. G.,
Chernyavskiy M. A., Konradi A. O.
**Central aortic blood pressure and pulse
wave characteristics in patients with
deccending thoracic and abdominal aortic
aneurysm: features, dynamics,
and prognostic significance**
- 353 Nalesnik E. O.
**Angiotensin-converting enzyme:
a well-known stranger. Part I**
- 371 Ezhova A. V., Zaitsev V. V.,
Ishmukhametov G. I., Andreeva S. E.,
Antonova A. P., Dautov D. R., Konasov K. S.,
Gurshchenkov A. V., Gordeev M. L.,
Kostareva A. A., Moiseeva O. M. **Association
between traditional cardiovascular
risk factors and clinical phenotype of
hypertrophic cardiomyopathy**
- 380 Goryacheva O. G.
**Target organ damage in people with
chronic heart failure infected with human
immunodeficiency virus depending
on blood pressure control**
- 392 Bikbulatova L. F., Lakman I. A.,
Akhmadeeva L. R., Zagidullin N. Sh.,
Plechev V. V., Urazbakhtina Yu. O.
**Risk of adverse vascular events after
carotid endarterectomy: a ten-year follow-up**
- 402 Akimova E. V., Kayumova M. M.,
Gafarov V. V., Bessonova M. I.,
Akimov A. M., Gakova E. I., Gakova A. A.,
Petelina T. I. **Personal anxiety and its
associations with work stress in open urban
population**

Содержание:

- 411 Аверьянова И. В., Безменова И. Н.
**Полиморфизм –786Т>С (rs2070744)
гена NOS3 как фактор риска
формирования гемодинамических
нарушений жителей-северян**
- 419 Лопатин Ю. М., Недогода С. В.,
Галявич А. С., Кашталап В. В., Нечаева Г. И.,
Лямина Н. П., Недошивин А. О., Ратова Л. Г.,
Шапошник И. И., Конради А. О. от имени
участников программы КОНСОНАНС.
**Эффективность антигипертензивной
терапии по результатам программы
КОНСОНАНС. Только ли достижение
целевого уровня артериального
давления?**
- 432 Галявич А. С. **История изучения
артериальной гипертензии от Чезальпино
до XXI века**

Content:

- 411 Averyanova I. V., Bezmenova I. N. The
NOS3 gene polymorphism –786T>S
(rs2070744) as the risk factor of the
hemodynamic disorders in Northerners
- 419 Lopatin Yu.M., Nedogoda S. V.,
Galyavich A. S., Kashtalap V. V., Nechaeva GI,
Lyamina N.P., Nedoshivin A. O., Ratova L. G.,
Shaposhnik I. I., Konradi A. O. on behalf of the
participants of the CONSONANCE program.
**The efficacy of antihypertensive
therapy according to the results of the
CONSONANCE program: is achieving the
target blood pressure level the sole criterion?**
- 432 Galyavich A. S. **History of the study
of arterial hypertension from Cesalpino
to the 21st century**



Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной выпуск журнала «Артериальная гипертензия» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и прикладной кардиологии. Главная тема номера — социальные аспекты артериальной гипертензии. Высокие темпы урбанизации, социальная незащищенность, низкий уровень доходов и ряд других характеристик являются атрибутами современного общества и, по мнению отечественных и зарубежных авторов, факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Результаты исследований, представленные в данном номере, отражают эти закономерности. Так, в статье Е. В. Акимовой с соавторами обсуждается роль стресса на работе в формировании психоэмоциональной дисфункции у жителей г. Тюмени как важного кардиоваскулярного фактора риска. В работе И. В. Аверьяновой описаны генетические предикторы, ответственные за метаболизм оксида азота, и их роль в формировании гемодинамических нарушений у молодых лиц, проживающих в экстремальных условиях Севера. Факт наличия депрессии, низкий уровень жизненной активности наряду с курением и низкой приверженностью к лечению продемонстрировали ассоциацию с высокой вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий при проведении каротидной эндартерэктомии, что нашло отражение в исследовании коллег из Уфы.

Следует подчеркнуть, что социальные и психоэмоциональные факторы риска являются одним из важных аспектов в истории изучения артериальной гипертензии. С этой позиции интересна публикация профессора А. С. Галявича, описывающая основные вехи изучения артериальной гипертензии представителями отечественных и зарубежных кардиологических школ.

Дорогие коллеги, надеюсь, что представленный номер журнала вызовет интерес у широкого круга специалистов.

С уважением,

редактор выпуска
д. м. н., профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
директор ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»

О. Л. Барбараш

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.132-007.64:616.12-008.331.1

Показатели центрального артериального давления и характеристики пульсовой волны при аневризме нисходящего грудного и брюшного отделов аорты: особенности, динамика и прогностическое значение

А. П. Гуревич, И. В. Емельянов, М. В. Ионов,
А. Г. Ванюркин, М. А. Чернявский, А. О. Конради
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гуревич Александра Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 670-30-03 (доб. 005725).
E-mail: gurevich_ap@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
05.04.23 и принята к печати 17.04.23.

Резюме

Аневризма аорты (АА) является одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых заболеваний, отличающихся сочетанием малозаметных клинических проявлений и высоким риском осложнений. Предрасполагающие факторы развития АА — возраст, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, воспалительные заболевания аорты — ассоциированы с изменениями сосудистой жесткости. АГ вызывает повышенное напряжение стенки аорты при подъеме пульсовой волны артериального давления (АД) у пациентов с АА. Особый интерес представляют показатели центрального АД и сосудистой жесткости, являющиеся независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий, но малоизученные именно среди пациентов с АА. **Цель обзора** — суммировать представления о взаимосвязях АА с показателями сосудистой жесткости, центральной гемодинамики у пациентов с неоперированной АА, а также после эндоваскулярной изоляции АА. Обсуждены прогностическая точность и применимость отдельных маркеров в отношении прогрессирования АА и исходов оперативного лечения, определены нерешенные вопросы и перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: заболевания аорты, аневризма торакоабдоминального отдела аорты, артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, эндопротезирование аорты, исходы

Для цитирования: Гуревич А. П., Емельянов И. В., Ионов М. В., Ванюркин А. Г., Чернявский М. А., Конради А. О. Показатели центрального артериального давления и характеристики пульсовой волны при аневризме нисходящего грудного и брюшного отделов аорты: особенности, динамика и прогностическое значение. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(4):342–352. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-342-352

Central aortic blood pressure and pulse wave characteristics in patients with descending thoracic and abdominal aortic aneurysm: features, dynamics, and prognostic significance

A. P. Gurevich, I. E. Emelyanov, M. V. Ionov,
A. G. Vanyurkin, M. A. Chernyavskiy, A. O. Konradi
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Aleksandra P. Gurevich,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 670-30-03 (ext. 005725).
E-mail: gurevich_ap@almazovcentre.ru

Received 5 April 2023;
accepted 17 April 2023.

Abstract

Aortic aneurysm (AA) is one of the most formidable cardiovascular diseases, characterized by subtle clinical manifestations and a high risk of complications. Predisposing factors in the development of AA are age, arterial hypertension (HTN), atherosclerosis, and inflammatory aortic diseases. Those are associated with changes in vascular stiffness. HTN causes increased tension in the aortic wall when the pulse wave of blood pressure (BP) rises in patients with AA. Indicators of central BP and vascular stiffness are of particular interest. They present as independent risk factors for cardiovascular events but are poorly studied among patients with AA. **The purpose** of the review is to summarize the ideas about the relationship of AA with the indicators of vascular stiffness and central hemodynamics in patients with non-operated AA, as well as after endovascular AA repair. Here we discuss the predictive accuracy and applicability of individual markers concerning AA progression and surgical treatment outcomes, as well as unresolved issues and prospects for further research.

Key words: aortic diseases, aortic aneurism thoracoabdominal, hypertension, vascular stiffness, pulse wave velocity, aortic blood pressure, endovascular aneurism repair, outcomes

For citation: Gurevich AP, Emelyanov IE, Ionov MV, Vanyurkin AG, Chernyavskiy MA, Konradi AO. Central aortic blood pressure and pulse wave characteristics in patients with descending thoracic and abdominal aortic aneurysm: features, dynamics, and prognostic significance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):342–352. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-342-352

Введение

Аневризма аорты (АА) является одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциирована с высоким риском фатального исхода из-за развития осложнений — расслоения и разрыва аорты [1, 2]. Встречаемость аневризмы нисходящего отдела грудной аорты (АНГА) и аневризмы брюшного отдела аорты (АБА) в общей популяции невелика, однако она увеличивается с возрастом [3] и составляет 1,3% у людей старше 50 лет и 12,4% —

в возрасте 70 лет и старше [4, 5]. В связи с тем, что АА по большей части — бес- или малосимптомное заболевание до наступления серьезных осложнений, раннее выявление пациентов с АА крайне актуально: своевременное оперативное лечение высокоэффективно в предотвращении фатального исхода [6].

Развитие АА связано с различными факторами риска и патологическими состояниями, приводящими к дегенеративным процессам в стенке аорты: артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом,

курением, наследственными дефектами, воспалительными заболеваниями, травматическими повреждениями аорты. Среди всех предрасполагающих к развитию АА факторов АГ — наиболее часто встречающийся: по данным крупных популяционных исследований, до 60–80 % случаев АА может быть связано с АГ [7–10]. Стабильно повышенное артериальное давление (АД) способствует увеличению напряжения в медиальном слое стенки аорты [11], на которую ложится основная нагрузка по противодействию внутриаортальному давлению. Продолжающееся действие высокого напряжения запускает патогенетические механизмы повреждения аортальной стенки, приводящие не только к дилатации аорты [12], но и к повышению ее жесткости.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) вдоль аорты является «золотым стандартом» в оценке сосудистой жесткости. Доказано, что повышенная СРПВ обладает независимой прогностической ценностью по отношению к сердечно-сосудистым осложнениям и смертности не только у пациентов с АГ, но и при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [13]. На фоне повышенной сосудистой жесткости происходит смещение отраженной волны в систолу, что приводит к аугментации систолического АД (САД) в аорте. Характеризующий свойства отраженной пульсовой волны индекс аугментации (AIx) пульсового давления можно определить неинвазивно методом аппланационной тонометрии [14].

В настоящее время активно развиваются эндоваскулярные методы лечения АА: ее брюшного (endovascular aortic repair, EVAR) и нисходящего грудного отделов (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR), в особенности у коморбидных пациентов или пациентов с высоким хирургическим риском [15]. Эндопротезирование аорты — малоинвазивная методика исключения аневризмы из магистрального кровотока. Непосредственные и среднесрочные результаты этих вмешательств подтверждают большую эффективность в снижении крупных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с открытыми методами реконструкции аорты [15]. Однако при длительном наблюдении показано, что изначальные преимущества (T)EVAR постепенно утрачиваются ввиду сохранения повышенного риска сердечно-сосудистых событий у прооперированных пациентов. По данным ряда исследований, летальность в течение 5 лет после (T)EVAR достигает 30 % [15, 16]. Ввиду того, что материал модулей эндопротеза жестче нативной стенки аорты, изменения ее биомеханических свойств после имплантации стент-графта, вероятно, могут оказывать прямое влияние на центральную гемодинамику и, следовательно, на

левые камеры сердца [17–21]. Клиническое и прогностическое значение показателей сосудистой жесткости и центрального АД в отношении прогрессии АА и отдаленных последствий эндоваскулярного лечения АА изучено мало.

Цель настоящего обзора — проанализировать опубликованные научные исследования, посвященные взаимосвязям АНГА и АБА с показателями сосудистой жесткости, центрального АД и их динамикой после эндоваскулярного лечения.

Особенности сосудистой жесткости и показателей центрального артериального давления при аневризме аорты

Клинические исследования, сфокусированные на особенностях СРПВ у пациентов с АА, немногочисленны, а их результаты противоречивы. При этом опубликованные данные касаются лишь аневризм восходящего отдела грудной аорты [22, 23] или АБА (табл. 1), но не АНГА. Следует особо подчеркнуть, что согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний аорты важным является целостный подход, рассмотрение аорты как единого органа. Действительно, во многих случаях (например, при генетических заболеваниях) могут наблюдаться тандемные поражения аорты, о чем свидетельствует рост встречаемости аневризмы грудного отдела аорты у пациентов с АБА [24]. Однако закономерности изменений СРПВ при развитии АНГА практически не изучены.

В 2012 году N. P. E. Kadoglou и соавторы изучали СРПВ у мужчин с АБА ($n = 48$, средний возраст — 71 ± 4 года) и сравнили результаты с контрольной группой условно здоровых индивидов, сопоставимых по возрасту и уровню периферического АД ($n = 31$): искомым показателем оказался значительно выше в группе АБА ($13,11 \pm 3,57$ против $7,97 \pm 2,17$ м/с; $p < 0,001$) [25]. В открытое одноцентровое поперечное исследование I. Durgmus и соавторов (2014) были включены лишь 18 пациентов в возрасте 65–74 лет (11 мужчин) с АБА (усредненный диаметр — 55 ± 12 мм) и 20 человек группы контроля (средний возраст — 66 ± 6 лет, 13 мужчин), сопоставимой по периферическому АД и сопутствующим заболеваниям. Вновь было установлено, что у пациентов с АБА СРПВ оказалась выше ($14,8 \pm 4,9$ против $10,0 \pm 1,7$ м/с; $p = 0,002$) [26]. Относительно недавнее и более масштабное исследование I. Åström Malm и соавторов (2021), включившее 182 мужчин в возрасте $70,4 \pm 3,9$ года с малыми АБА и 102 мужчин в качестве группы контроля, подтвердило эти данные: СРПВ в группе интереса превышала таковое в кон-

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ:
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА И ИНТАКТНОЙ АОРТОЙ**

Авторы	Пациенты с АА vs без АА (n)	СРПВ (M ± SD), м/с	IAx, %	Центральное САД, мм рт. ст.
Kadoglou NPE et al. [25]	48 vs 31	Выше у пациентов с АА (13,11 ± 3,57) vs 7,97 ± 2,17 м/с)	NA	NA
Lee CW et al. [29]	51 vs 51	Ниже у пациентов с АА (12,1 ± 2,7) vs 13,6 ± 3,5 м/с)	Выше у пациентов с АА (26,7 ± 10,8) vs 19,7 ± 22,3%)	Индиферентны (124 ± 17) vs 125 ± 17 мм рт. ст.)
Bailey MA et al. [28]	148 vs 161	Индиферентны (9,55 ± 2,3) vs 9,75 ± 2,3 м/с)	NA	NA
Durmus I et al. [26]	18 vs 20	Выше у пациентов с АА (14,8 ± 4,9) vs 10 ± 1,7 м/с)	Выше у пациентов с АА (33,2 ± 8,9) vs 25,1 ± 7,8%)	Индиферентны (114 ± 29) vs 110 ± 28 мм рт. ст.)
Åström Malm I et al. [27]	182 vs 102	Выше у пациентов с АА (12,3 ± 3,0) vs 10,9 ± 2,5 м/с)	Выше у пациентов с АА (25,1 ± 7,5) vs 20,6 ± 7,0%)	Выше у пациентов с АА (125,6 ± 17,8) vs 120,7 ± 14,4 мм рт. ст.)

Примечание: IAx — индекс аугментации; NA — не изучалось / результаты недоступны; АА — аневризма аорты; САД — систолическое аортальное давление; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

трольной группе (12,3 ± 3,0 против 10,9 ± 2,5 м/с; $p < 0,001$) [27].

С другой стороны, параллельно публиковались и продолжают появляться исследования, демонстрирующие обратную картину. Так, М.А. Bailey и соавторы (2014) в довольно крупном когортном исследовании оценивали СРПВ у 148 пациентов (средний возраст — 73 ± 7,5 года, 128 мужчин) с АБА и сравнивали результаты с контрольной группой (n = 161, средний возраст — 69,7 ± 7,8 года, 120 мужчин): значения СРПВ были индиферентны [28]. В этом же исследовании выявлено, что у 32 (20%) пациентов с АБА диаметром более 50 мм СРПВ была даже ниже, чем у пациентов с малыми АБА (менее 50 мм), в среднем, на 1,11 м/с (95% — доверительный интервал (ДИ) [2,0; 0,2 м/с]; $p = 0,02$) и по сравнению с контрольной группой на 1,07 м/с (95% ДИ [0,2; 1,9 м/с]; $p = 0,02$) [28]. Эти сведения согласуются с ранее полученными С. W. Lee и соавторами в 2013 году, касающимися сосудистой жесткости у пациентов с крупными АБА (средний диаметр АБА — 54 ± 13 мм) [29]. В исследование

был включен 51 пациент с АБА (средний возраст — 75,2 ± 11,6 года, 47 мужчин), а результаты СРПВ сравнивали с подобранными по возрасту и полу индивидами, выступившими группой контроля (n = 51). Авторы установили, что у пациентов с АБА СРПВ была значительно ниже (12,1 ± 2,7 против 13,6 ± 3,5 м/с; $p = 0,009$) [29].

Таким образом, результаты опубликованных за последние два десятилетия работ указывают как на повышение, так и на снижение или отсутствие значимых различий СРПВ при АБА по сравнению с пациентами с интактной аортой. Нельзя исключить, что эти противоречия связаны с особенностями выборки и гетерогенностью индивидуальных характеристик включенных пациентов: размера АА, этиологии заболевания и выраженностью коморбидности. Практический интерес представляет вопрос об ассоциации СРПВ со структурными изменениями аорты среди пациентов с аневризмой. По некоторым данным, величина СРПВ прямо коррелировала с максимальным диаметром АБА ($r = 0,5$; $p = 0,002$) [25]. С другой стороны, авторы последующих ис-

следований наблюдали обратное: чем крупнее АБА, тем ниже СРПВ ($r = -0,15$; $p = 0,008$) [28].

Взаимосвязи АБА и увеличения СРПВ прежде всего можно объяснить лежащими в основе заболевания патофизиологическими процессами, нарушающими нормальную структуру и белковый состав экстрацеллюлярного матрикса. При АБА наблюдается повышение локальной жесткости стенки, продемонстрированное как по результатам биаксиального тестирования с контролируемым натяжением секционного материала, так и по данным механической стимуляции аорты *ex vivo* (артериография под давлением в экспериментах на животных моделях) [30, 31]. Изменения экстрацеллюлярного матрикса (выражающиеся в увеличении содержания коллагена и фибронектина, фрагментации и дезорганизации эластиновой сети, нарушении функции протеогликанов, протеолитических и воспалительных медиаторов) являются основными структурными детерминантами утраты эластичности стенки аневризмы и повышения ее жесткости [32–35]. Увеличение нагрузки на стенку аорты во время систолы в соответствии с законом Лапласа, когда напряжение стенки пропорционально АД и радиусу сосуда, способствует дальнейшему росту локальной жесткости и замыканию порочного круга.

У пациентов с АБА патологическая биомеханика аорты в рамках закона Лапласа сочетается с замещением в меди значительного объема эластина на коллаген [36]. Намного более жесткий, нежели эластин, коллаген, вполне возможно, связан с увеличением глобальной жесткости и ростом СРПВ в исследованиях N. P. E. Kadoglou и соавторов (2012) и I. Durmus и соавторов (2014), I. Åström Malm и соавторов (2021) [25–27]. С другой стороны, размер АБА может оказывать смещающее влияние на расчетные значения СРПВ, за счет чего и была выявлена обратная корреляция между жесткостью аорты и ее диаметром в отдельных исследованиях пациентов с АБА. Данное явление также можно объяснить с биофизической точки зрения: СРПВ описывается уравнением Моэнса–Кортевега [37], уравнение 1.

$$\text{СРПВ} = \sqrt{Eh} / d\rho \quad (1),$$

где \sqrt{Eh} — квадратный корень из произведения модуля упругости стенки аорты Юнга (E) и ее толщины (h),

$d\rho$ — произведение диаметра сосуда (d) и плотности крови (ρ).

Данное уравнение предполагает *изотропность* (однородность упругости) в пределах измеряемого сегмента, однако в условиях аневризматического

расширения аорты *анизотропна*, так как толщина ее стенки изменена. Данный феномен влияет на определение «истинной» СРПВ, и, согласно теоретической базе уравнения (1), снижение СРПВ может отражать увеличение диаметра АА. Эта находка является предпосылкой к переоценке отношения к СРПВ в качестве прогностического маркера у данной категории пациентов. Принимая во внимание вышесказанное, ценность СРПВ как диагностического показателя, специфичного для АА, довольно мала. Однако у пациентов с ранее установленным диагнозом АА СРПВ в перспективе может быть использована как ранний, неинвазивный и не требующий дополнительной радиологической нагрузки маркер прогрессирования заболевания. Дабы определить, является ли тенденция роста СРПВ ответом (а, следовательно, и предиктором) на дальнейшее расширение аневризматического сегмента аорты, необходимы хорошо спланированные и лонгитудинальные исследования на больших когортах пациентов. Это, в свою очередь, позволит внедрить оценку СРПВ в ряд других методик длительного наблюдения пациентов с АА в разрезе обычной клинической практики.

В ряде исследований изучался АІх. Каротидно-феморальная СРПВ и АІх отражают сосудистую жесткость, но если СРПВ считается мерой жесткости преимущественно магистральных артерий, то в формировании АІх вносит вклад жесткость и центральных, и периферических артерий. В отличие от СРПВ, АІх не снижался при более выраженной дилатации аорты у пациентов с АБА, а по сравнению с группами контроля этот индекс оказывался значительно выше; при этом не было найдено различий по уровню центрального САД [26, 29]. Лишь в уже упоминавшемся исследовании I. Åström Malm и соавторов (2021) были продемонстрированы более высокие значения и АІх ($25,1 \pm 7,5$ против $20,6 \pm 7,0\%$; $p < 0,001$), и центрального САД у пациентов с АБА, нежели у пациентов без этого состояния ($125,6 \pm 17,8$ против $120,7 \pm 14,4$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) [27].

Повышение АІх у больных с АБА по сравнению с условно здоровыми добровольцами или пациентами без АА можно объяснить изменением сопротивления в стенке сосуда, появлением дополнительной точки отражения пульсовой волны в зоне аневризмы. Вероятнее всего, это приводит к увеличению скорости и амплитуды отраженной волны и, следовательно, увеличению данных показателей для суммирующей пульсовой волны. Кроме того, при АА снижение скорости потока крови [38], возможно, приводит к компенсаторной вазоконстрикции периферических артерий, вызывающей увеличение отраженной волны и нарастание АІх.

Динамика сосудистой жесткости и показателей центрального артериального давления после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты

Динамика показателей жесткости стенки аорты после эндоваскулярной изоляции АА изучалась, но преимущественно в ранние сроки после выполнения (Т)EVAR (табл. 2). Впервые изменение СРПВ после подобного вмешательства было описано P. Lantelme и соавторами (2009) [39]. Авторы выявили повышение СРПВ у всех обследованных больных через 1 месяц после EVAR ($n = 11$) и предположили, что эти отклонения могут быть связаны с увеличением локальной жесткости аорты [39].

В единственном на данный момент сравнительном исследовании С. Gray и соавторы (2016) провели прямой анализ показателей СРПВ у пациентов через 1 месяц после EVAR и после открытого протезирования. Было отмечено значительное повышение СРПВ именно в первой группе ($12,2 \pm 4,5$ против $9,7 \pm 2,1$ м/с; $p = 0,001$), тогда как во второй сколько-нибудь значимой периоперационной динамики замечено не было [40]. Эти результаты, разумеется, не могут быть распространены на всех пациентов в силу многих вмешивающихся факторов и гетерогенности выборки, поэтому нуждаются в проверке. В когортных исследованиях динамика сосудистой жесткости изучалась K. G. Moulakakis и соавторами (2016) через 6 месяцев после TEVAR [41]. На небольшой выборке пациентов с АНГА ($n = 27$) было показано увеличение СРПВ с 11,9 до 13,9 м/с ($p = 0,03$) [41]. Уже упоминавшаяся исследовательская группа во главе с N. P. E. Kadoglou (2012) проанализировала шестимесячную динамику СРПВ после выполнения EVAR и также выявила значимое повышение показателя ($16,4 \pm 2,3$ против $13,1 \pm 3,6$ м/с; $p < 0,001$) [25]. Годом позже С. W. Lee и соавторы (2013) опубликовали результаты своего исследования на схожей по объему выборке ($n = 51$) после EVAR, однако срок наблюдения составил лишь 1 месяц. Вновь было показано повышение СРПВ по сравнению с исходными значениями ($14,4 \pm 3,8$ против $12,1 \pm 2,7$ м/с; $p < 0,001$) [29].

Параметры СРПВ остаются статистически значимо выше исходных не только в раннем послеоперационном периоде, но и в течение как минимум 1 года после операции. В сравнительном исследовании N. P. E. Kadoglou и соавторов (2014) наблюдали две других группы пациентов с АБА, которым была выполнена EVAR политетрафторэтиленовым графтом ($n = 46$) или графтом из полиэфира ($n = 72$) [42]. Через 12 месяцев исследователи обнаружили повышение СРПВ в обеих группах ($\Delta 2,82 \pm 0,25$ м/с, $p = 0,003$; $\Delta 4,12 \pm 0,33$ м/с, $p < 0,001$) [42]. В 2021 году была опубликована еще одна серия наблюдений, где

продемонстрировано, что в группе пожилых пациентов ($n = 19$, средний возраст — 75 лет, 17 мужчин), перенесших процедуру EVAR, СРПВ оказывалась выше предоперационных значений ($12,2 \pm 0,7$ против $11,3 \pm 0,5$ м/с; $p < 0,05$) [43].

В течение последних 15 лет с момента публикации результатов пилотного исследования L. Lantelme и соавторов (2009) остается неясным, что лежит в основе формирования повышения СРПВ: имплантация более жестких, нежели нативная стенка, модулей стент-графта, уменьшение диаметра расширенного отдела аорты после его изоляции из кровотока или же их сочетание. Движение стенки АА после эндопротезирования отражает взаимодействия между всеми компонентами стентированного сосуда, которые развиваются с течением времени, включая истинную податливость самой стенки сосуда, характеристики жесткости стент-графта и системное АД. В ряде работ ранее было показано, что эластичность и комплаенс аорты на уровне самой АА снижаются после EVAR как при оценке с помощью ультразвукового тканевого дуплексного сканирования [44], так и при динамической (ЭКГ-синхронизированной) магнитно-резонансной томографии [45].

Повышение жесткости аорты и нарушение растяжимости артериальной стенки после эндопротезирования сосуда может способствовать снижению его демпфирующей функции, так как ни один из используемых в настоящее время стент-графтов не обладает способностью к продольному расширению в той же степени, что и нативная стенка аорты. Эндопротез состоит из политетрафторэтиленового или полиэфирного материала, прикрепленного к саморасширяющемуся металлическому каркасу, который создает направленную наружу радиальную силу для развертывания устройства внутри аорты. Радиальная пульсация аорты может быть сохранена после имплантации стент-графта с учетом возможного расширения благодаря свойству памяти формы каркаса из нитинола [46]. Однако нативная аорта — менее жесткая в продольном направлении, чем в радиальном [47], и установка стент-графта может вызывать несоответствие способности к растяжению между стентированным и нестентированными отделами аорты. По данным экспериментальных исследований [48], это несоответствие приводит к увеличению продольной деформации, увеличению напряжения в стенке аорты и повышению АД проксимальнее изолированной стент-графтом зоны.

Прямой трансляции этих данных в клинические наблюдения пока что не произошло, но на данном этапе можно лишь высказать осторожное предположение: снижение демпфирующей функции аорты вследствие нарушения растяжимости артериальной

Таблица 2

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ИССЛЕДОВАНИЙ ДИНАМИКИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ
И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ

Авторы	Период наблюдения, месяцы	Количество пациентов, п	Локализация АА	СРПВ (M ± SD), м/с	IAx, %	Центральное САД, мм рт. ст.
Lantelme P et al. [39]	1	11	АБА	↑ СРПВ	NA	NA
Kadoglou NPE et al. [25]	6	48	АБА	↑ СРПВ с 13,1 ± 3,6 до 16,4 ± 2,3 м/с	NA	NA
Lee CW et al. [29]	1	51	АБА	↑ СРПВ с 12,1 ± 2,7 до 14,4 ± 3,8 м/с	Снижение с 26,7 ± 10,8 до 23,4 ± 13,6%	Снижение с 124 ± 17 до 118 ± 15 мм рт. ст.
Kadoglou NPE et al. [42]	12	118	АБА	↑ СРПВ	NA	NA
Moulakakis KG et al. [41]	6	27	АНГА	↑ СРПВ с 11,9 до 13,9 м/с	NA	NA
Gray C et al. [40]	1	19	АБА	↑ СРПВ с 8,8 ± 2,1 до 12,2 ± 4,5 м/с	NA	NA
Holewijn S et al. [43]	12	19	АБА	↑ СРПВ с 11,3 ± 0,5 до 12,2 ± 0,7 м/с	не изменился с 32 до 29%	не изменилось с 143,0 ± 15,2 до 147,0 ± 18,1 мм рт. ст.

Примечание: IAx — индекс аугментации; NA — не изучалось / результаты недоступны; АА — аневризма аорты; АБА — аневризма брюшного отдела аорты; АНГА — аневризма грудного отдела аорты; САД — систолическое аортальное давление; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

альной стенки после эндопротезирования может негативным образом влиять и на показатели центральной гемодинамики, и на глобальную сосудистую жесткость. Однако результаты небольших одногрупповых исследований противоречат данной гипотезе. Если ранее мы упоминали о согласованности научных данных в отношении периоперационного повышения СРПВ у пациентов, перенесших (Т)EVAR, данные о динамике центрального АД в послеоперационном периоде крайне неоднозначны. В одной из работ изучалась динамика неинвазивных показателей АІх и аортального давления методом аппланационной тонометрии у 51 пациента через 1 месяц после EVAR: по результатам этого исследования было показано, что АІх не изменился (с $26,7 \pm 10,8$ до $23,4 \pm 13,6\%$; $p = 0,103$), а центральное САД даже снизилось в сравнении с исходными значениями (со 124 ± 17 до 118 ± 15 мм рт. ст.; $p = 0,013$) [29]. Но уже в более отдаленном наблюдении (12 месяцев) 19 пациентов после EVAR S. Holeyijn и соавторы (2021) не смогли зарегистрировать значимых изменений ІАх и центрального САД ($32,3 \pm 8,9$ против $28,7 \pm 8\%$; $p = 0,157$ и 143 ± 15 против 147 ± 18 мм рт. ст.; $p = 0,09$ соответственно) [43]. Однако вновь стоит отметить, что база знаний по этому вопросу должна быть полнее для установления причинно-следственных связей.

Гемодинамические факторы ремоделирования миокарда после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты

В настоящее время активно изучаются ремоделирование миокарда и изменения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших (Т)EVAR, так как это может повлиять на их функциональный статус и выживаемость после вмешательства [19–21]. В этой связи большое внимание исследователей при изучении последствий эндоваскулярной изоляции АА и имплантации в аорту модулей стент-графта уделяется роли жесткости аорты как модулятора изменения структуры и функции ЛЖ сердца, что может повышать риск развития сердечно-сосудистых событий.

По данным Y. Takeda и соавторов (2014), повышение плечелодыжечной СРПВ у 40 пациентов с АНГА и АБА после процедур TEVAR и EVAR соответственно прямо коррелировало с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) уже через 7 дней после вмешательства ($r = 0,32$; $p < 0,05$) [49]. В одной из работ изучалась динамика ремоделирования миокарда ЛЖ у 8 пациентов (средний возраст — 68 лет, 2 мужчин) после TEVAR [19]. Структурные показатели миокарда измерялись при эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии

с контрастированием через 18 месяцев после операции. Показано, что ИММЛЖ после вмешательства и среднее АД повышались: с 72 до 91 г/м² ($p = 0,017$) и с 86 до 100 мм рт. ст. ($p = 0,036$) соответственно. Важно отметить, что увеличение ИММЛЖ у пациентов прямо коррелировало с повышением среднего АД после вмешательства ($r = 0,786$; $p = 0,021$). По данным мультиспиральной компьютерной томографии, было также отмечено статистически значимое увеличение ИММЛЖ в послеоперационном периоде с 52 до 60 г/м² ($p = 0,043$) [19].

В ретроспективном пятилетнем исследовании A. Kamenskiy и соавторов (2021), включившем 20 пациентов (средний возраст — $34,9 \pm 18,5$ года, 17 мужчин) с АНГА травматического генеза и 42 индивидов в качестве группе контроля, обнаружено повышение ИММЛЖ по сравнению с исходными значениями после TEVAR у пациентов с АНГА с 72 до 85 г/м² ($p < 0,01$), в то время как в контрольной группе не было выявлено динамики структурных характеристик ЛЖ [21]. Интересно, что в группе пациентов с АНГА с течением времени АГ *de novo* выявлена у 50% пациентов, в то время как до операции АГ регистрировалась лишь у 5% участников активной группы. Выявленные изменения и динамику ИММЛЖ можно объяснить тем, что при снижении эластичности аорты из-за имплантации жесткого стент-графта возрастает постнагрузка ЛЖ, отражая неблагоприятное с клинической точки зрения ремоделирование миокарда ЛЖ. Авторы последней работы предположили, что у молодых пациентов со значительно большей ожидаемой продолжительностью жизни имплантация эндопротеза может способствовать более выраженным структурным и функциональным изменениям сердечно-сосудистой системы [21]. Вышеуказанное исследование на данный момент является ключевым относительно вопроса влияния (Т)EVAR на структурное состояние сердца, так как в иных проектах, опубликованных на сегодняшний день, выборки представлены пациентами старшего и пожилого возраста, с множеством факторов риска, коморбидными состояниями, что может оказывать смещение и маскировать эффекты стент-графта *per se*.

Некоторыми исследовательскими группами было высказано предположение, что при проксимальной установке стент-графта ближе к аортальному клапану (TEVAR) риск сердечно-сосудистых осложнений после процедуры может быть выше по сравнению с EVAR [50, 51]. И действительно: уже в 2011 году O. Vardoulis и соавторы продемонстрировали, хотя и на компьютерных моделях, возможную связь более раннего развития систолической АГ при проксимальной локализации протеза [18]. Присутствуют еди-

нические наблюдения, подтверждающие, что большая протяженность стент-графта при комбинированном эндопротезировании торакоабдоминального отдела аорты может быть связана с преждевременным развитием явных сердечно-сосудистых осложнений после процедуры [51].

Вопрос о влиянии показателей сосудистой жесткости и их периоперационной динамике на прогноз после (Т)EVAR остается открытым, что указывает на необходимость дальнейшего пристального изучения. Требуется длительные проспективные наблюдения, направленные на идентификацию прогностического значения повышения сосудистой жесткости после эндопротезирования аорты. Это позволит определить целесообразность внедрения в широкую клиническую практику описанных нами индексов и показателей центральной гемодинамики, сосудистой жесткости для стратификации риска при АА и разработать новые терапевтические подходы к снижению АД под влиянием антигипертензивных препаратов у пациентов с АНГА и с АБА, прошедших процедуру (Т)EVAR.

Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований взаимосвязей параметров центральной гемодинамики, сосудистой жесткости у пациентов с АА неоднозначны. Таковыми можно считать и данные изучения последствий эндоваскулярного лечения АА, в которых демонстрируется разнонаправленная динамика показателей: увеличение СРПВ при неизменных или слегка сниженных центральном АД и IАх. Установлено, что такое повышение СРПВ было связано с ремоделированием миокарда ЛЖ уже в ранние сроки после операции. С учетом вышесказанного перспективны не только исследования «острых» послеоперационных эффектов, но и оценка отдаленных исходов в привязке к функциональному состоянию сердца в когортах пациентов исключительно с АНГА и с АБА.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (соглашение № 23–25–00272 от 12.01.2023). / This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant № 23–25–00272 dated 12.01.2023).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Belov YuV, Stepanenko AB, Gens AP, Savichev DD. Intraoperative ruptures of thoracic aortic aneurysms. *Angiol Sosud Khir.* 2005;11(4):107–114.
2. Хубулава Г. Г., Шихвердиев Н. Н., Пелешок А. С., Кравчук В. Н., Кривопапов В. А., Волков А. М. и др. Острый аортальный синдром: предикторы общей госпитальной летальности. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;61(4):317–322. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-4-317-322 [Khubulava GG, Shikhverdiev NN, Peleshok AS, Kravchuk VN, Krivopalov VA, Volkov AM et al. Acute aortic syndrome: predictors of hospital mortality. *Russ J Thoracic and Cardiovasc Surg.* 2019;61(4):317–322. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-4-317-322. In Russian].
3. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):565–571. doi:10.1016/j.jvs.2012.04.053
4. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(3):240–242. doi:10.1016/j.ejvs.2013.11.007
5. Tyrovolas S, Tyrovola D, Giné-Vázquez I, Koyanagi A, Bernabe-Ortiz A, Rodriguez-Artalejo F et al. Global, regional, and national burden of aortic aneurysm, 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1220–1232. doi:10.1093/eurjpc/zwab015
6. Elefteriades JA, Ziganshin BA. Commentary: preventing the virulent lethality of ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(6):2031–2033. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.02.046
7. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:975–987. doi:10.1586/14779072.2015.1074861
8. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, Payne D, Hall SF, Johnson AP. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2254–2264.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.105
9. Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2008;117(8):1010–1017. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720219
10. Кузнецhevский Ф. В., Осипов А. Х., Евсиков Е. М., Абрамов И. С., Отарова С. М. Распространенность и природа аневризм и расслоений аорты по данным анализа последовательных патологоанатомических вскрытий в течение десяти лет в ГКБ № 15 им. О. М. Филатова. *Российский кардиологический журнал.* 2004;(6):5–13. doi:russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2307 [Kuznechevsky FV, Osipov AK, Evsikov EM, Abramov IS, Otarova SM. Prevalence and clinical features of aorta aneurysm; and dissections: 10-year results of consequent autopsies made at O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15. *Russ J Cardiol.* 2004;(6):5–13. doi:russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2307. In Russian].
11. Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P, Elefteriades JA. Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):677–683. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.02.052
12. Rabkin SW. Accentuating and opposing factors leading to development of thoracic aortic aneurysms not due to genetic or inherited conditions. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:21. doi:10.3389/fcvm.2015.00021
13. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis

- of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
14. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prev.* 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
 15. Белов Ю. В., Абугов С. А., Поляков Р. С., Чарчян Э. Р., Пурецкий М. В., Саакян Ю. М. Сравнение непосредственных и отдаленных результатов эндопротезирования и открытой хирургии при аневризмах грудной аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(2):52–57. doi:10.17116/kardio201710252-57 [Belov YuV, Abugov SA, Poliakov RS, Charchian ER, Pureskiy MV, Saakian Yu M. Comparison of immediate and long-term results of stenting and open surgery for thoracic aortic aneurysm. *Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya.* 2017;10(2):52–57. doi:10.17116/kardio201710252-57. In Russian].
 16. Karthikesalingam A, Bahia SS, Patterson BO, Peach G, Vidal-Diez A, Ray KK et al. The shortfall in long-term survival of patients with repaired thoracic or abdominal aortic aneurysms: retrospective case-control analysis of hospital episode statistics. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(5):533–541. doi:10.1016/j.ejvs.2013.09.008
 17. Ioannou CV, Morel DR, Katsamouris AN, Katranitsa S, Startchik I, Kalangos A et al. Left ventricular hypertrophy induced by reduced aortic compliance. *J Vasc Res.* 2009;46(5):417–425. doi:10.1159/000194272
 18. Vardoulis O, Coppens E, Martin B, Reymond P, Tozzi P, Stergiopoulos N. Impact of aortic grafts on arterial pressure: a computational fluid dynamics study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(5):704–710. doi:10.1016/j.ejvs.2011.08.006
 19. Van Bakel TMJ, Arthurs CJ, Nauta FJH, Eagle KA, Van Herwaarden JA, Moll FL et al. Cardiac remodelling following thoracic endovascular aortic repair for descending aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(6):1061–1070. doi:10.1093/ejcts/ezy399
 20. Hori D, Yuri K, Kusadokoro S, Shimizu T, Kimura N, Yamaguchi A. Effect of endoprostheses on pulse wave velocity and its long-term outcomes after thoracic endovascular aortic repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(10):1134–1141. doi:10.1007/s11748-020-01343-0
 21. Kamenskiy A, Aylward P, Desyatova A, DeVries M, Wichman C, MacTaggart J. Endovascular repair of blunt thoracic aortic trauma is associated with increased left ventricular mass, hypertension, and off-target aortic remodeling. *Ann Surg.* 2021;274(6):1089–1098. doi:10.1097/SLA.0000000000003768
 22. Rooprai J, Boodhwani M, Beauchesne L, Chan KL, Dennie C, Wells GA et al. Central hypertension in patients with thoracic aortic aneurysms: prevalence and association with aneurysm size and growth. *Am J Hypertens.* 2022;35(1):79–86. doi:10.1093/ajh/hpaa183
 23. Boczar KE, Boodhwani M, Beauchesne L, Dennie C, Chan KL, Wells GA et al. Aortic stiffness, central blood pressure, and pulsatile arterial load predict future thoracic aortic aneurysm expansion. *Hypertension.* 2021;77(1):126–134. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16249
 24. Абугов С. А., Аверина Т. Б., Аксельрот Б. А., Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Аракелян В. С. и др. Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(1):7–67 [Abugov SA, Averina TB, Akselrot BA, Akchurin RS, Alekyan BG, Arakelyan VS et al. Clinical guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). *Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya.* 2018;11(1):7–67. In Russian].
 25. Kadoglou NPE, Moulakakis KG, Papadakis I, Ikonomidis I, Alepaki M, Lekakis J et al. Changes in aortic pulse wave velocity of patients undergoing endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2012;19(5):661–666. doi:10.1583/JEVT-12-3916MR.1
 26. Durmus I, Kazaz Z, Altun G, Cansu A. Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(2):421–425.
 27. Åström Malm I, De Basso R, Blomstrand P, Bjarnegård N. Increased arterial stiffness in males with abdominal aortic aneurysm. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;41(1):68–75. doi:10.1111/cpf.12667
 28. Bailey MA, Davies JM, Griffin KJ, Bridge KI, Johnson AB, Sohrabi S et al. Carotid-femoral pulse wave velocity is negatively correlated with aortic diameter. *Hypertens Res.* 2014;37(10):926–932. doi:10.1038/hr.2014.101
 29. Lee CW, Sung SH, Chen CK, Chen IM, Cheng HM, Yu WC et al. Measures of carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index are not reliable in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Hypertens.* 2013;31(9):1853–1860. doi:10.1097/HJH.0b013e328362360a
 30. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta. *J Biomech.* 2006;39(7):1324–1334. doi:10.1016/j.jbiomech.2005.03.003
 31. Raaz U, Zöllner AM, Schellinger IN, Toh R, Nakagami F, Brandt M et al. Segmental aortic stiffening contributes to experimental abdominal aortic aneurysm development. *Circulation.* 2015;131(20):1783–1795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012377
 32. Niestrawska JA, Regitnig P, Viertler C, Cohnert TU, Babu AR, Holzapfel GA. The role of tissue remodeling in mechanics and pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Acta Biomater.* 2019;88:149–161. doi:10.1016/j.actbio.2019.01.070
 33. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, Brownstein AJ, Zafar MA, Ziganshin BA et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the “silent killer” secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(1):1–11. doi:10.1007/s11748-017-0874-x
 34. Middleton RK, Lloyd GM, Bown MJ, Cooper NJ, London NJ, Sayers RD. The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: a protein array study. *J Vasc Surg.* 2007;45(3):574–580. doi:10.1016/j.jvs.2006.11.020
 35. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm—an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2017;27:71–75. doi:10.1016/j.carpath.2017.01.008
 36. García-Herrera CM, Atienza JM, Rojo FJ, Claes E, Guinea GV, Celentano DJ et al. Mechanical behaviour and rupture of normal and pathological human ascending aortic wall. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50(6):559–566. doi:10.1007/s11517-012-0876-x
 37. Vlachopoulos C, O’Rourke M, Nichols WW. McDonald’s blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. London: CRC Press. 2012. doi:10.1201/b13568
 38. Petuchova A, Maknickas A. Computational analysis of aortic haemodynamics in the presence of ascending aortic aneurysm. *Technol Health Care.* 2022;30(1):187–200. doi:10.3233/THC-219002
 39. Latelme P, Dzudie A, Milon H, Bricca G, Legedz L, Chevalier JM et al. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. *J Hypertens.* 2009;27(6):1268–1276. doi:10.1097/HJH.0b013e3283299b22

40. Gray C, Goodman P, Badger SA, O'Malley MK, O'Donohoe MK, McDonnell CO. Endovascular aneurysm repair increases aortic arterial stiffness when compared to open repair of abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg.* 2016;50(5):317–320. doi:10.1177/1538574416647503

41. Moulakakis KG, Kadoglou NPE, Antonopoulos CN, Mylonas SN, Kakisis J, Papadakis I et al. Changes in arterial stiffness and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels after endovascular repair of descending thoracic aorta. *Ann Vasc Surg.* 2017;38:220–226. doi:10.1016/j.avsg.2016.04.025

42. Kadoglou NPE, Moulakakis KG, Papadakis I, Ikonomidis I, Alepaki M, Spathis A et al. Differential effects of stent-graft fabrics on arterial stiffness in patients undergoing endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2014;21(6):850–858. doi:10.1583/14-4772MR.1

43. Holewijn S, Vermeulen JJM, van Helvert M, van de Velde L, Reijnen MMPJ. Changes in noninvasive arterial stiffness and central blood pressure after endovascular abdominal aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2021;28(3):434–441. doi:10.1177/15266028211007460

44. Long A, Rouet L, Vitry F, Albertini JN, Marcus C, Clement C. Compliance of abdominal aortic aneurysms before and after stenting with tissue doppler imaging: evolution during follow-up and correlation with aneurysm diameter. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(1):49–59. doi:10.1016/j.avsg.2008.08.006

45. Van Herwaarden JA, Muhs BE, Vincken KL, van Prehn J, Teutelink A, Bartels LW et al. Aortic compliance following EVAR and the influence of different endografts: determination using dynamic MRA. *J Endovasc Ther.* 2006;13(3):406–414. doi:10.1583/06-1848.1

46. Tremblay D, Zigras T, Cartier R, Leduc L, Butany J, Mongrain R et al. A comparison of mechanical properties of materials used in aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1484–1491. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.023

47. Deplano V, Boufi M, Boiron O, Guivier-Curien C, Alimi Y, Bertrand E. Biaxial tensile tests of the porcine ascending aorta. *J Biomech.* 2016;49(10):2031–2037. doi:10.1016/j.jbiomech.2016.05.005

48. Nauta FJH, Conti M, Marconi S, Kamman AV, Alaimo G, Morganti S et al. An experimental investigation of the impact of thoracic endovascular aortic repair on longitudinal strain. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):955–961. doi:10.1093/ejcts/ezw180

49. Takeda Y, Sakata Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y et al. Endovascular aortic repair increases vascular stiffness and alters cardiac structure and function. *Circ J.* 2014;78(2):322–328. doi:10.1253/circj.cj-13-0877

50. Sultan S, Kavanagh EP, Diethrich E, Costache V, Sultan M, Jordan F et al. A clinical review of early outcomes from contemporary flow modulation versus open, fenestrated and branch technologies in the management of thoracoabdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2018;26(2):209–215. doi:10.1177/1708538117724933

51. Sultan S, Acharya Y, Hazima M, Salahat H, Parodi JC, Hynes N. Combined thoracic endovascular aortic repair and endovascular aneurysm repair and the long-term consequences of altered cardiovascular haemodynamics on morbidity and mortality: case series and literature review. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(10):ytab339. doi:10.1093/ehjcr/ytab339

Информация об авторах

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

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

Ионов Михаил Васильевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

Ванюркин Алмаз Гафурович — научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1214-0150, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

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

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

Mikhail V. Ionov, MD, PhD, Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

Almaz G. Vanyurkin, MD, Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

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

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department for Arterial Hypertension, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175.852:616.12–008.331.1

Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I

Е. О. Налесник

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Контактная информация:

Налесник Елена Олеговна,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
ул. Киевская, д. 111а, г. Томск,
Россия, 634012.
Тел.: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

*Статья поступила в редакцию
13.02.23 и принята к печати 14.03.23.*

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) был открыт в 1956 году и активно изучается до настоящего времени. Он обладает уникальной структурой в виде двух гомологичных доменов, каждый из которых содержит каталитический ион цинка, но обладающих различной субстратной специфичностью. С точки зрения функции АПФ представляет собой металлопептидазу цинка, широко представленную на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток. Ген, кодирующий АПФ, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q23) и имеет длину в 21 000 оснований (т. п. н.), включая 26 экзонов и 25 интронов. Структура АПФ может быть результатом дупликации древнего гена, произошедшей приблизительно 700 миллионов лет назад. Основная функция АПФ — превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, который является основным активным продуктом. Кроме того, АПФ метаболизирует брадикинин, который является сильным сосудорасширяющим средством. АПФ участвует в метаболизме других ангиотензинов, в частности — ангиотензина (1–7), образуя совместно с АПФ2 и другими компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) сложную сбалансированную систему поддержания артериального давления, водно-электролитного баланса и многих других, еще до конца не изученных компонентов системного, тканевого и клеточного гомеостаза. Все больше накапливается данных о необходимости присутствия АПФ для полноценного развития почек, процессов раннего кроветворения, нормальной мужской фертильности, эритропоэза, миелопоэза. Многочисленными оказались функции АПФ при иммунном ответе, внутриклеточной передаче сигналов.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия

Для цитирования: Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):353–370. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370

Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I

E. O. Nalesnik

Research Institute of Cardiology,
Tomsk National Research Medical Center,
Tomsk, Russia

Corresponding author:

Elena O. Nalesnik,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center,
111a Kyiv str., Tomsk, 634012 Russia.
Phone: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

Received 13 February 2023;
accepted 14 March 2023.

Abstract

The angiotensin-converting enzyme (ACE) was discovered in 1956 and has been actively studied to date. It has a unique structure of two homologous domains, each containing a catalytic zinc ion. Domains have different substrate specificity. In terms of function, ACE is a zinc metallopeptidase widely present on the surface of endothelial and epithelial cells. The gene encoding ACE is located on the long arm of chromosome 17 (17q23) and is 21 kb long, including 26 exons and 25 introns. The structure of ACE may be the result of an ancient gene duplication that occurred approximately 700 million years ago. The main function of ACE is the conversion of AngI to the vasoconstrictor AngII, which is the main active product. In addition, ACE metabolizes bradykinin, which is a potent vasodilator. ACE is involved in the metabolism of other angiotensins, in particular Ang(1–7), forming, together with ACE2 and other components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), a complex balanced system for maintaining blood pressure, water and electrolyte balance, and many other components of systemic, tissue and cellular homeostasis that have not yet been fully studied. More data are accumulating confirming the role of ACE for the renal development, early hematopoiesis, normal male fertility, erythropoiesis, myelopoiesis. ACE plays important roles in the immune response, intracellular signaling.

Key words: angiotensin-converting enzyme, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension

For citation: Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(4):353–370. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370

Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой одну из наиболее важных гормональных систем в физиологической регуляции артериального давления (АД) посредством почечных и непочечных механизмов. По современным представлениям эта система представлена циркулирующим и тканевыми паттернами и фактически состоит из набора ангиотензиновых пептидов с различными биологическими действиями, опосредованными различными подтипами рецепторов. Классическую РААС можно определить как ось ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ангиотензин II — ангиотензиновые ре-

цепторы 1-го типа (ось АПФ-AngII-AT1R), которая способствует сужению сосудов, потреблению воды, задержке натрия и другим механизмам поддержания АД, а также увеличению окислительного стресса, фиброза, клеточного роста и воспаления при патологических состояниях. Напротив, неклассическая РААС, состоящая в основном из пути AngII — ангиотензин III — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа (ось AngII-AngIII-AT2R) и оси АПФ2 — ангиотензин (1–7) — ангиотензиновые рецепторы 7-го типа (АПФ2-Ang(1–7)-AT7R), обычно противодействует действию стимулированной оси AngII-AT1R за счет увеличения содержания оксида азота (NO) и простагландинов и опосредует вазодилатацию,

задержки натрия, вазоконстрикции (в том числе преимущественному сужению выносящих артериол почек), стимуляции жажды и тяги к соли, усилению активности симпатической нервной системы и высвобождению альдостерона (ALD) из клубочковой зоны надпочечников. Действие стимуляции AT2R обратное действию AT1R, где стимуляция рецептора типа 2 приводит к противовоспалительному, антифиброзному и сосудорасширяющему эффектам [4, 8].

ALD, терминальный гормон РААС, является ключевым регулятором баланса натрия, калия и жидкости в организме [9]. Действуя через минералокортикоидный рецептор (MR), ALD модулирует экспрессию ионных каналов, насосов и обменников в эпителиальных тканях (почках, толстой кишке, слюнных и потовых железах). В конечном итоге это приводит к увеличению трансэпителиальной реабсорбции Na⁺ и воды и экскреции K⁺. MR также обнаружены в неэпителиальных тканях, таких как сетчатка, головной мозг, миокард, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, фибробласты и адипоциты [10]. Поэтому эффекты ALD широко распространены, выходя далеко за рамки его роли в качестве «почечного гормона». В частности, считается, что ALD опосредует воспаление и влияет на энергетический обмен в неэпителиальных тканях [11].

Наши текущие представления охватывают РААС не только как циркулирующую, но и как тканевую систему, чьи белковые и пептидные компоненты экспрессируются практически в каждом органе и чьи действия вовлечены в многочисленные физиологические события, влияющие на почки, нейроны, сердце, поджелудочную железу, сосуды, надпочечники, гипофиз, когнитивные функции, старение, воспалительные и репродуктивные функции и так далее [12]. Одним из основных компонентов классической РААС является АПФ.

Белок АПФ и его структура

АПФ человека является полипептидом с молекулярной массой около 150–180 кДа [13]; зрелый фермент состоит из 1277 аминокислотных остатков [14]. АПФ имеет две внутренние области гомологии, каждая из которых содержит около 612 аминокислот. Они называются N- и C-доменами АПФ. Для человеческого АПФ два домена примерно на 60% гомологичны как в ДНК, так и в аминокислотных последовательностях. Более высокая гомология (89%) наблюдается в 40-аминокислотном «ядерном» участке, составляющем часть каталитического центра фермента [15]. Каждый из двух каталитических доменов содержит цинк-координирующий аминокислотный мотив His-Glu-XX-His, который является структурной особенностью многих пептидаз цинка

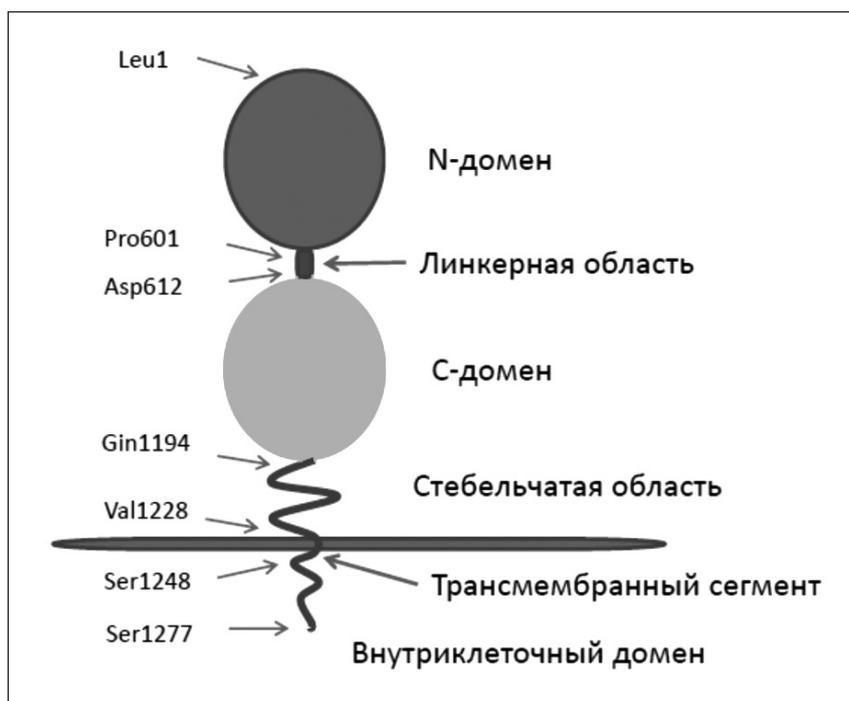
[16]. Точный мотив в АПФ — His-Glu-Met-Gly-His (HEMGN) — с двумя гистидинами, координирующими цинк. Каждый домен является каталитически независимым [17].

Многочисленные исследования позволяют представить зрелый ACE человека, как показано на рис. 2 [18]. N-домен молекулы начинается с Leu1 и продолжается до Pro601 [19]. В этой области H361EMGNH365 и Glu389 координируют связывание цинка. Междоменный линкер состоит примерно из 11 аминокислот от Pro602 до Asp612, за которым следует C-концевой домен от Leu613 примерно до Pro1193 (последняя аминокислота, наблюдаемая в кристаллической структуре домена C) [20]. В этом домене H959EMGNH963 и Glu987 координируют цинк. За C-доменом следует стебель приблизительно от Gln1194 до Arg1227, гидрофобный трансмембранный домен от Val1228 до Ser1248 и внутриклеточный C-концевой хвост от Gln1249 до Ser1277 на конце молекулы. Рентгеновские и электронно-микроскопические исследования показывают наличие глубоких расщелин, связывающих субстрат, которые были обнаружены в области C- и N-доменов [21].

В соматическом АПФ оба домена используют свои первые три аминоконцевые α-спирали, чтобы сформировать похожую на крышку структуру, которая препятствует проникновению субстратов в каталитический сайт, особенно больших [19]. Различия в гидрофобности и заряде в этих, подобных крышкам, структурах между АПФ N- и C-доменами, по-видимому, играют роль в субстратной специфичности. Кроме того, существует разница в активации хлоридов между двумя доменами АПФ, и это отражается в связывании одного хлорида в домене N и двух хлоридов, обнаруженных в домене C. Однако точный кинетический механизм, с помощью которого хлорид влияет на катализ, еще не совсем ясен [22].

Фермент объединен с клеточными мембранами своей C-концевой аминокислотной последовательностью [23]. Хотя большая часть АПФ связана с тканями, циркулирующий АПФ также обнаружен практически во всех жидкостях организма, включая сыворотку, мочу, спинномозговую жидкость, семенную и амниотическую жидкость [24]. Сывороточный АПФ возникает в результате отторжения эндотелиального АПФ в кровотоки [25]. Было показано, что АПФ высвобождается от связи с клеточной мембраной ферментами гидролазами [23]. У людей уровни АПФ в плазме описываются как стабильные у любого человека [26]. У мужчин уровни данного фермента выше, чем у женщин [27]. У детей в возрасте 4–18 лет уровень АПФ выше, чем у взрослых [28].

Рисунок 2. Модель соматического ангиотензинпревращающего фермента человека



Примечание: Asp — аспарагин; Gin — гистидин; Leu — лейцин; Pro — пролин; Ser — серин; Val — валин.

Локализация АПФ и его экспрессия

С точки зрения функции АПФ представляет собой металлопептидазу цинка, широко представленную на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток. АПФ присутствует в высокой концентрации в эпителиальных клетках с щеточными краями, включая проксимальные канальцы почек, кишечника, сосудистых сплетений и плаценты [29]. Экспрессия АПФ наблюдается при дифференцировке моноцитов в макрофаги и при иммунологической активации дендритных клеток [30]. Он производится сосудистым сплетением, в некоторых областях головного мозга [31]. Фактически анализ полимеразной цепной реакции выявил значительную экспрессию мРНК АПФ во всех 72 исследованных авторами тканях человека [32].

Известно, что регуляция ренина физиологически критична, однако значение регулируемой экспрессии АПФ *in vivo* гораздо менее ясно. На экспрессию АПФ сосудистым эндотелием влияет широкий спектр стимулов, особенно при изучении *in vitro* с использованием культивируемых эндотелиальных клеток. Показано, что такие клетки увеличивают экспрессию АПФ в ответ на стероиды, гормоны щитовидной железы, внутриклеточный кальций, внутриклеточный цАМФ, ингибиторы АПФ и другие стимулы [33–34]. Уровни АПФ в сыворотке повышены при гипертиреозе, но, по-видимому, это не влияет на АД [35]. Генетические эксперименты на

мышцах и компьютерное моделирование показывают, что регуляция АПФ *in vivo* очень мало влияет на кровяное давление в покое. Направленная рекомбинация использовалась для создания мышей с одной, двумя, тремя или четырьмя копиями гена АПФ [36]. Уровни АПФ в плазме у таких мышей варьировали от 62 % нормы (один ген АПФ) до 213 % нормы (четыре гена АПФ). Тем не менее данное исследование показало, что системное АД незначительно зависит от количества копий гена АПФ и связанных с этим изменений в экспрессии фермента. О. Smithies с соавторами (2000) пришли к выводу, что изменения экспрессии АПФ мало влияют на АД из-за ренино-опосредованной компенсации уровнем AngI. Только при почти полном ингибировании АПФ (более 90 %) достигается максимальная компенсаторная концентрация ренина / AngI. Затем дальнейшее ингибирование АПФ приводит к снижению уровня AngII и снижению АД [37].

Ген АПФ

У *Homo sapiens* ген, кодирующий АПФ, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q23). Ген имеет длину в 21 000 оснований (т. п. н.) и включает 26 экзонов и 25 интронов [38]. Соматический АПФ включает экзоны 1–12 и 14–26, тогда как АПФ семенников состоит из экзонов 13–26. Структура АПФ может быть результатом дупликации древнего гена. В пользу этой теории говорит гомологичность

обоих каталитических доменов по аминокислотной последовательности, а также идентичность экзонов 4–11 и 17–24 по размеру и фазам кодонов на экзон-интронных границах [38].

Хотя АПФ считается ферментом млекопитающих, гомологи с близкой последовательностью аминокислот и с очень похожей активностью обнаружены у широкого круга видов животных. Белки, родственные АПФ, были биохимически охарактеризованы у млекопитающих, насекомых, беспозвоночных, простейших и бактерий [39]. Присутствие АПФ-подобных генов в таких отдаленных организмах, как прокариоты указывает на то, что цинксодержащие АПФ-подобные ферменты появились на ранней стадии эволюции и в момент времени задолго до того, как кровяное давление стало физиологически значимым [39]. При этом АПФ-подобные ферменты отсутствуют во всех доступных в настоящее время геномах растений. Обнаружение АПФ-подобных генов, содержащих два домена, у таких разных видов, как *Insecta* (комар), *Crustacea* (водяная блоха), *Cnidaria* (звездчатая актиния), предполагает, что событие дубликации могло произойти раньше, чем считалось; общий предок этих видов существовал приблизительно 700 миллионов лет назад [40].

Во многих отношениях наличие двух доменов АПФ является центральной особенностью данного фермента. В целом генетическое дублирование не является экстраординарным событием при эволюции видов. Примерно 1 % генов удваивается и фиксируется каждый миллион лет [41]. Однако большинство генов, подвергшихся генетической редупликации, не дают достаточных преимуществ для отбора и закрепления в геноме [42]. По мере эволюции обе копии гена претерпевают мутации. Такой процесс часто приводит к инактивации одной копии гена (то есть псевдогена). Например, было показано, что у человека и мыши около половины новых копий генов становятся неактивными в течение 7,3 миллиона лет [43]. Если это не происходит, то чаще всего со временем биологическая функция двух генов расходится. Так произошло и с АПФ, так как существует все больше доказательств разных биологических функций двух каталитических доменов. По-видимому, инактивация одного из каталитических участков АПФ должна приводить к значительному снижению эволюционной приспособленности, так как в течение сотен миллионов лет эволюции сохранялась цинксвязывающая и ферментативная активность в обоих доменах АПФ. Наличие двух доменных ортологов АПФ у видов, у которых нет необходимости контролировать АД, подтверждает концепцию, что под-

держание сердечно-сосудистой функции не является критической эволюционной особенностью, поддерживающей два активных каталитических домена АПФ [7].

АПФ присутствует в различных тканях, включая желудочно-кишечный тракт, где некоторые эпителии экспрессируют высокие уровни соматического АПФ [44]. Хотя точная функция АПФ в этой локализации до конца не изучена, неспецифичность расщепления пептидов АПФ предполагает гипотезу о том, что он может играть роль в их переваривании [45]. Локализация АПФ в кишечнике была обнаружена у животных от пиявки до человека; роль в функции кишечника или питания может быть еще одним фактором, поддерживающим двухдоменную структуру АПФ.

Каталитические домены АПФ

АПФ состоит из одного полипептида, который образует два сходных, но не идентичных домена, С- и N-домен. Оба домена обладают каталитической активностью, но имеют разные биохимические свойства и предпочтения в отношении субстрата [7].

Физико-химические особенности доменов

Важно выявить различия между N- и С-доменами АПФ, чтобы понять, почему оба они сохранились. Считается, что и N-, и С-домены гликозилированы, при этом N-домен содержит 10, а С-домен — семь потенциальных сайтов N-гликозилирования. Еще одно различие между двумя доменами заключается в их термостабильности, причем N-домен более стабилен, чем С-домен. В частности, N-домен имеет температуру плавления 70 °С, что на 15° выше температуры плавления С-домена (55 °С) [46].

Существует значительная разница функционирования N- и С-доменов АПФ в зависимости от хлоридов. Это проявляется различиями в каталитической активности, связывании ингибиторов и количестве связанных ионов хлора между двумя каталитическими доменами. Например, концентрация NaCl, необходимая для максимального катализа AngI, составляет 10 мМ для N-домена и 30 мМ для С-домена [47]. В отсутствие хлорида N-домен имеет максимальную активность примерно 13–17%, тогда как С-домен — менее 0,2%. Это связано с различиями структуры доменов. В кристаллической структуре С-домена АПФ визуализируются два иона хлора [19]. Оба иона находятся вне активного центра. Рентгеноструктурное исследование N-домена АПФ показало, только один хлорид находится в положении, эквивалентном положению второго хлорида, присутствующего в С-домене [20].

Субстраты АПФ. Субстратная специфичность доменов

В целом АПФ гораздо более неразборчив в субстратной специфичности, чем ренин. Сообщается, что субстраты АПФ имеют размер от трипептида до 42 аминокислот. АПФ действует как С-концевая дипептидаза для AngI, брадикинина и других малых пептидных гормонов, включая нейротензин, вещество P, энкефалины, N-формил-Met-Leu-Phe, ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) и Ang(1–7) [48]. Существуют выраженные различия в субстратной специфичности доменов.

Ангиотензин I (AngI)

Основной функцией АПФ является превращение неактивного декапептида AngI (или Ang 1–10) в активный октапептид и мощный сосудосуживающий AngII (или Ang 1–8), который является основным активным продуктом АПФ. Например, исследования на мышцах показывают, что АПФ отвечает по меньшей мере за 90% превращения AngI в AngII в крови, почках, сердце, легких и головном мозге [49]. При этом каталитическая активность варьирует между доменами АПФ. Например, каталитическая константа (K_{cat}) для превращения AngI в AngII в три раза выше для С-домена по сравнению с N-доменом [50]. Используя животных с точечными мутациями, инактивирующими С- или N-домен, было продемонстрировано, что большая часть генерации AngII *in vivo* опосредуется через С-домен [17]. Хотя N-домен также способен продуцировать AngII, для достижения нормальной концентрации AngII в плазме требуются супрафизиологические уровни ренина и AngI. Из этих наблюдений возникает вопрос, почему во время эволюции АПФ сохранил N-домен. Очевидный ответ состоит в том, что N-домен может опосредовать превращение других физиологически значимых пептидов помимо AngI.

Брадикинин

Другим важным субстратом АПФ является брадикинин, уровни которого повышаются при отсутствии активности АПФ. Кининовая система, как и РААС, состоит из множества пептидов и рецепторов [51]. Двумя основными активными кининами являются брадикинин и каллидин. Последний представляет собой декапептид и очень быстро превращается в брадикинин под действием аминопептидаз. Брадикинин имеет короткий период полувыведения, составляющий примерно 15 секунд, вследствие действия нескольких металлопротеаз [52]. Нейтральная эндопептидаза и АПФ являются двумя основными ферментами, расщепляющими брадикинин [53]. АПФ метаболизирует брадикинин, который является

сильным сосудорасширяющим средством, образуя неактивный метаболит брадикинин (1–5). Кинины связывают два типа рецепторов, называемых В1 и В2. Рецептор В2 является преобладающим и конститутивно экспрессируется, тогда как рецептор В1 индуцируется повреждением ткани, таким как ишемия и воспаление [54]. В кровеносных сосудах брадикинин связывается с рецептором В2 и индуцирует выработку оксида азота (NO) и высвобождение простаглицлина, что приводит к расширению сосудов и повышению проницаемости сосудов [55]. В почках брадикинин оказывает натрийуретическое действие.

Было показано, что АПФ играет значительную роль в метаболизме брадикинина в крови и в меньшей степени — в почках и сердце [56]. *In vitro* брадикинин гидролизует почти с одинаковой эффективностью обоими каталитическими доменами, однако считается, что *in vivo* брадикинин расщепляется преимущественно N-доменом. Сродство АПФ к брадикинину выше, чем к AngI [57]. Большое количество доказательств продемонстрировало многочисленные сердечно-сосудистые преимущества, связанные с брадикинином как на системном, так и на почечном уровнях [58]. Исследования, проведенные группой доктора А.Н. Danser, предполагают взаимодействие между брадикинином и Ang(1–7). По мнению авторов, антигипертензивные эффекты Ang(1–7) в значительной степени зависят от брадикинина и отражают возможность его усиливать из-за способности Ang(1–7) действовать как ингибитор АПФ [59].

Нейрокинины представляют собой семейство нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, которые играют ключевую роль в передаче боли, регуляции эмоций и изменении воспалительных и иммунных реакций [58]. Результаты их изучения вызвали исследование участия АПФ в патогенезе неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [60], депрессия [61], аффективные расстройства [62].

АПФ2 и ангиотензин (1–7)

Открытие гомолога АПФ — АПФ2 — привело к растущему пониманию того, что пептиды ангиотензина, отличные от Ang II, обладают биологической активностью и имеют физиологическое значение. Обнаруженное сосудорасширяющее действие Ang(1–7) [63], наряду с потенциальным участием АПФ2 как в деградации Ang II, так и в продукции Ang(1–7), добавляет еще один уровень сложности РААС [64] (рис. 1).

Гептапептид Ang(1–7) расщепляется N-доменом АПФ с образованием неактивного фрагмента

Ang(1–5) примерно вдвое быстрее, чем брадикинин, но очень плохо гидролизуются С-доменом. Поскольку связывание Ang(1–7) примерно эквивалентно для обоих доменов, это позволило Ang(1–7) служить антагонистом AngI для расщепления, опосредованного С-доменом. Таким образом, судя по гидролизу AngI, Ang(1–7) ингибирует С-домен с IC₅₀ в 20 раз больше по сравнению с ингибированием N-домена [65]. В целом исследователи пришли к выводу, что Ang(1–7) расщепляется почти одинаково двумя доменами, при этом N-домен имеет более низкую аффинность (силу взаимодействия веществ), но более высокую каталитическую эффективность (k_{cat}) по отношению к Ang(1–7), чем С-домен АПФ. Работы М. С. Chappell с соавторами (1998) продемонстрировали, что введение ингибиторов АПФ увеличивает уровни Ang(1–7) как в кровотоке, так и в почках [66].

Исследования *in vitro* показывают, что каталитическая эффективность АПФ2 для AngII в 400 раз больше, чем для AngI [67]. Это указывает на то, что основная роль АПФ2 заключается в превращении AngII в Ang(1–7), что обеспечивает регуляцию баланса между этими двумя пептидами [68].

Потенциальная роль Ang(1–7) как кардиозащитного пептида с сосудорасширяющим, антиростовым и антипролиферативным действием была признана относительно недавно [69]. Ang(1–7) представляет собой биологически активный пептид, который рассматривается как естественный противовес физиологическим действиям AngII в РААС. Было показано, что Ang(1–7) оказывает ренопротекторное действие при ряде экспериментальных заболеваний почек, включая гипертензию, диабетическую нефропатию, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный фиброз, преэклампсию и острое повреждение почек [70]. Рецептор Mas, связанный с G-белком, был классически описан как основной медиатор почечного Ang(1–7) эффекта, поскольку он обильно экспрессируется в почках [71]. Однако эти результаты были оспорены I. Gaidarov с соавторами (2018), которые не показали четкого взаимодействия между Ang(1–7) и рецептором Mas [72].

Амилоидные пептиды

Еще одним субстратом, в котором отмечается специфическая деструктивная активность для N-домена АПФ, является b-амилоидный пептид 1–42 (Ab1–42). Хотя эндопептидная активность продемонстрирована для обоих С- и N-домена АПФ, было показано, что только N-домен АПФ способен преобразовывать Ab1–42 в менее нейротоксичный пептид Ab1–40 [73]. Эти пептиды (Ab1–40 и Ab1–42) участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера [74]. Хотя многие данные указывают на то, что АПФ не

является основной пептидазой, ответственной за расщепление Ab *in vivo* [75], существуют некоторые генетические данные, предполагающие, что уровни АПФ могут влиять на риск болезни Альцгеймера. Если АПФ присутствует в достаточном количестве *in vivo*, он может предотвращать или уменьшать образование сенильных бляшек, которые являются отличительной чертой болезни Альцгеймера. Было показано, что сверхэкспрессия АПФ в культивируемых клетках способствует деградации Ab1–40 и Ab1–42 [76]. Таким образом, возможно, более высокие уровни АПФ могут способствовать деградации амилоидогенных пептидов.

AcSDKP

Ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) является N-специфическим субстратом АПФ. Он образуется в клетках костного мозга и ингибирует входение плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток в S-фазу клеточного цикла. При этом эффективность превращения субстрата в активном центре фермента для N-домена АПФ в 40 раз больше, чем для С-домена [77]. Помимо влияния на гемопоэз, AcSDKP участвует в других физиологических процессах, включая стимуляцию ангиогенеза [78]. Несколько исследований показали, что AcSDKP ингибирует пролиферацию фибробластов в миокарде, аорте и почках после повреждения [79]. Все больше появляется данных, свидетельствующих о том, что введение AcSDKP приводит к антифибротическим и противовоспалительным эффектам в сердце, легких, головном мозге и почках [80].

GnRH

Исследование *in vitro* опосредованного АПФ расщепления гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) показало, что k_{cat} был по крайней мере в 30 раз выше для N-домена по сравнению с С-доменом [57].

Функции АПФ

Ангиотензин II как продукт АПФ

Основной функцией АПФ долгое время считалась регуляция АД. В настоящее время известны многие другие физиологические роли этого фермента. Отчасти это связано с разнообразием субстратов и продуктов АПФ. Однако даже если рассматривать только один продукт — AngII — физиологические эффекты АПФ необычайно разнообразны. AngII оказывает влияние на почки, сосудистую систему, сердце, нервную систему, обмен веществ, пролиферацию клеток и многие другие процессы [7].

В почках AngII способствует задержке натрия и воды, действуя на уровне почечного микроциркуляторного русла за счет афферентной и эфферентной

вазоконстрикции посредством активации рецептора AT1 [81], на уровне дистального канальца увеличивает реабсорбцию натрия за счет активации обменника Na⁺/H⁺, базолатеральной Na⁺/K⁺-АТФазы и H⁺-АТФазы [82], на уровне восходящего отдела петли Генле, дистального канальца и собирательно-го канала стимулирует выработку активных форм кислорода (ROS) [83]. Воздействие AngII на почки этим не ограничивается. Он стимулирует гипертрофию клеток, фиброз и ремоделирование матрикса почки за счет индукции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), эндотелина-1, матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) и гипоксии [84], а также окислительный стресс и воспаление [85].

Многообразны действия AngII и в сосудистой системе. Он действует на клетки гладкой мускулатуры сосудов, вызывая их сужение за счет опосредованной рецептором AT1 активации G-белков, включая Gq/11, G12 и G13, что приводит к увеличению количества вторичных мессенджеров, включая внутриклеточный кальций, его рецепторы, ROS, Rho-ассоциированную протеинкиназу и другие [86]. AngII вызывает воспаление, фиброз, рост гладкой мускулатуры сосудов путем опосредованной рецептором AT1 активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), JNK-киназы и тирозинкиназ, увеличение внутриклеточного кальция и ROS, увеличение продукции эндотелина-1, TGF- β , основного фактора роста фибробластов (bFGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1). Вместе с тем AngII также способствует вазодилатации гладкомышечных клеток, опосредованной рецептором AT2 при активации пути оксид азота — циклический гуанозинмонофосфат (NO-GMP) или через брадикинин [87]. Активация рецептора AT2 также связана с другими антипролиферативными и противовоспалительными эффектами.

AngII воздействует на миокард, повышая инотропизм как опосредованно, стимулируя симпатическую нервную систему [88], так и непосредственно за счет притока внутриклеточного кальция и изменения фазы плато сердечного потенциала действия [89]. Кроме того, опосредованная AngII локальная стимуляция AT1-рецепторов вызывает гипертрофию миокарда [90]. Однако другие исследования показали, что локальное увеличение продукции ангиотензина II в сердце не приводит к гипертрофии сердца [91] и что стимуляции рецептора AT1 исключительно в почках достаточно, чтобы вызвать гипертензию и гипертрофию сердца [92]. AngII участвует в процессах ремоделирования и вызывает дисфункцию миокарда посредством стимулирования пролиферации фибробластов с развитием фиброза [93], индуцирует апоптоз через AT-рецептор [94]

и воспаление в культивируемых кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках аорты [95].

В центральной нервной системе AngII подавляет барорецепторный рефлекс за счет активации AT-рецепторов [96] и ингибирования активности АПФ2 [97], повышает высвобождение вазопрессина через AT1-рецептор [98]. Через циркумвентрикулярные органы центральной нервной системы AngII влияет на потребление и выделение воды и NaCl [99], вызывает хроническую активацию почечного симпатического нерва, сдвигая почечную функцию в сторону более высоких уровней АД [100]. Воздействуя на гипоталамус, AngII усиливает метаболизм и оказывает анорексигенное действие [101]. Воздействуя на клетки гипофиза, AngII увеличивает высвобождение пролактина и регулирует внутриклеточный уровень Ca²⁺ [102]. Периферическая нервная система, как симпатическая, так и парасимпатическая, отвечает на присутствие AngII повышением возбудимости и высвобождением норадреналина [103], снижением высвобождения ацетилхолина посредством пресинаптического механизма [104].

Метаболические эффекты AngII заключаются в увеличении выработки тепла всем телом и потребления кислорода, а также уменьшают жировую массу тела за счет усиления симпатической активации посредством увеличения экспрессии β 3-адренорецепторов в коричневой и белой жировой ткани [105]. AngII вызывает значительное уменьшение как подкожного, так и висцерального жира [99], приводит к усилению термогенеза бурой жировой ткани и липолиза белой жировой ткани, возможно, через рецептор AT2 [105].

Действие AngII на пищеварительную систему заключается в увеличении секреции бикарбоната и задержке натрия и воды в тонком кишечнике [106], увеличении реабсорбции натрия и воды и модулировании моторики на уровне толстого кишечника [107], развитии воспаления в желудочно-кишечном тракте [108].

Не менее важным оказалось влияние AngII на уровне свертывающей системы. Было показано повышение AngII-агрегации тромбоцитов и ускорение тромбообразования по механизмам, которые включают рецептор AT1, рецептор AT2 и рецептор AT4 [108], активацию тромбоцитов посредством тромбоксана A2 [109], повышение уровня β -тромбоглобулина в плазме, поверхностную экспрессию P-селектина и связывание тромбоцитов с фибриногеном [110]. Кроме того, AngII вызывает преждевременное старение тромбоцитов [111]. Была показана умеренная активация ангиотензином II каскада свертывания с повышением уровня тромбин-антитромбинового комплекса и фрагмента про-

тромбина F1+2 в плазме [112]. На уровне артериол физиологические концентрации AngII стимулируют продукцию PAI-1 эндотелиальными клетками [113], увеличивают экспрессию тканевого фактора, тем самым способствуя тромбозу [113]. Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) и активные формы кислорода, полученные из НАДФН-оксидазы, играют важную роль в опосредовании ускоренного микроваскулярного тромбоза, связанного с гипертензией, вызванной ангиотензином II [114].

Действие AngII на гепатоциты заключается в стимуляции синтеза ангиотензиногена [115], разложении гликогена [116] и стимуляции глюконеогенеза [117]. Кроме того, AngII вызывает гипергликемические эффекты за счет увеличения выработки глюкозы печенью [118], снижает содержание триглицеридов в печени через механизм, зависящий от рецептора AT1 [119], вызывает инфильтрацию воспалительных клеток, окислительный стресс, увеличение экспрессии молекулы межклеточной адгезии и интерлейкина-6 в печени [120], генерирует стеатоз печени через рецептор AT1 [121].

Таким образом, действие только одного продукта АПФ демонстрирует множество эффектов АПФ в различных органах и системах.

Регуляция АД

Лабораторные эксперименты с генномодифицированными животными и сравнение эффектов применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецептора AngII показали, что именно опосредованная АПФ продукция AngII имеет решающее значение в регуляции АД. У мышей, лишенных АПФ, среднее систолическое АД составляет примерно 73 мм рт. ст., тогда как у мышей дикого типа среднее систолическое АД составляет около 110 мм рт. ст. [122]. Эквивалентное снижение АД у животных, лишенных АТГ, ренина или АПФ, указывает на то, что эффект устранения активности АПФ заключается в заметной неспособности вырабатывать AngII. Это является ключевой особенностью, приводящей к низкому кровяному давлению.

Индукция образования брадикинина в моделях гипертензии снижает кровяное давление [123]. Таким образом, АПФ играет важную роль в регуляции АД также и через этот путь. Однако у мышей, лишенных как АПФ, так и рецептора брадикинина B2, АД не отличалось от такового у мышей, лишенных только АПФ [124].

Развитие почек

AngII играет важную роль в развитии почек. Мыши с отсутствием АТГ, АПФ или всех AT1-рецепторов не могут эффективно концентрировать

мочу из-за заметного расширения почечной лоханки, что приводит к недоразвитию мозгового вещества и сосочков почки. В крайних случаях мозговое вещество почки практически отсутствует [123]. У таких мышей также обнаруживают гипертрофию юкстагломерулярных клеток, медиальное утолщение мелких артерий и артериол, интерстициальный фиброз и дилатацию канальцев [125]. Кроме того, у этих животных значительно снижена скорость клубочковой фильтрации, что связано с наличием у них низкого давления [126].

Результаты экспериментов на животных имеют корреляцию с данными, полученными в исследованиях с участием людей, показавших, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности связан с задержкой внутриутробного развития, неонатальной гипотензией, почечной недостаточностью, маловодием и открытым артериальным протоком. В почках новорожденных, подвергшихся воздействию ингибиторов АПФ, обнаруживают юкстагломерулярную гиперплазию, расширение пространства Боумена, расширение почечных канальцев и усиление коркового и медуллярного фиброза. Подобные эффекты у новорожденных также наблюдались при применении антагонистов AT1-рецепторов [127].

АПФ семенников (tАПФ) и его роль

Тестикулярная изоформа АПФ (tАПФ) экспрессируется только в семенниках при развитии половых клеток, локализуясь в гаплоидных удлиняющихся сперматидеях и сперматозоидах [128]. Молекулярная масса tАПФ составляет около 95 кДа и существенно отличается от массы соматического изофермента [129].

Т. Е. Howard с соавторами (1990) показали, что tАПФ — это белок из 732 аминокислот [130]. У человека аминоконцевые 67 аминокислот не обнаруживаются в соматическом АПФ (sАПФ). Остальная часть белка tАПФ (665 аминокислот у человека) полностью идентична С-концевой последовательности sАПФ. Таким образом, в то время как sАПФ состоит из двух каталитических доменов, tАПФ включает только один каталитический домен, а также стебель, С-концевой трансмембранный домен и С-концевой внутрицитоплазматический хвост, который идентичен С-концевой части sАПФ [7].

Помимо развивающихся мужских половых клеток, не было описано никакой другой ткани, вырабатывающей изофермент tАПФ. Было показано, что снижение способности к размножению у самцов мышей напрямую связано с отсутствием АПФ в семенниках [131]. Роль tАПФ уникальна, так как мужская фертильность не восстанавливалась у мы-

шей с нокаутом АПФ, сделанных трансгенными для экспрессии соматического АПФ в сперме [132]. Эта неэквивалентность двух изоферментов АПФ, несмотря на соответствие изофермента семенников С-концевому домену sАПФ, предполагает уникальную функциональную роль изофермента tАПФ. Кроме того, анализ нескольких линий трансгенных мышей позволяет предположить, что AngII не является ключевым продуктом АПФ, необходимым для фертильности [131].

Тестикулярный АПФ действует как дипептидаза и как фактор, высвобождающий GPI-заякоренный белок; обе активности имеют большое значение для оплодотворяющей способности сперматозоидов [133]. Как дипептидаза tАПФ действует в сперматозоидах при эпидидимальном транзите, тогда как другая ферментативная активность, осуществляемая в женских половых путях, отвечает за выделение различных GPI-заякоренных белков с клеточной поверхности зародышевых клеток, необходимых для связывания сперматозоидов с блестящей оболочкой. Следовательно, tАПФ может служить маркером оплодотворяющей способности сперматозоидов. Недавние исследования M. Gianzo и соавторов (2018) [134] дают основания предположить, что tАПФ можно использовать для отбора лучших образцов спермы для получения высококачественных эмбрионов во время процедуры ЭКО. Однако данные о локализации и распространении АПФ при мужском бесплодии весьма скудны.

До сих пор было проведено только несколько количественных исследований, включающих измерения активности ферментов или количества связанного с мембраной tАПФ у пациентов с бесплодием, которые отрицательно коррелировали с подвижностью сперматозоидов [135]. Уровень экспрессии tАПФ на поверхности эякулированных сперматозоидов имеет большое значение для оплодотворения и в клинической практике используется для диагностики мужского бесплодия [136]. Тем не менее тестикулярный АПФ все еще остается загадкой с точки зрения его точной роли в обеспечении функции сперматозоидов.

Раннее кроветворение

В нескольких работах установлено, что АПФ и РААС играют важную роль в развитии гемопоэтических клеток [137]. АПФ является маркером, идентифицирующим ранние лимфомиелоидные гемопоэтические предшественники [138]. АПФ(+) клетки, отсортированные из спланхноплевры, образовывали колонии гемопоэтических клеток более чем в 40 раз чаще, чем АПФ(-) клетки [139]. Эти АПФ(+) мезодермальные предшественники мигри-

руют из спланхноплевры в направлении вентральной аорты, давая ранние внутриаортальные гематопоэтические кластеры. После образования из гемангиобластов гемопоэтические стволовые клетки непрерывно экспрессируют АПФ в гемопоэтических тканях эмбриона, плода и взрослого человека на всех стадиях онтогенеза кроветворения [140]. Наличие АПФ является отличительной чертой практически всех развивающихся кроветворных тканей эмбриона и плода человека: парааортальной спланхноплевры, желточного мешка, аорто-гонадо-мезонефроса, печени и костного мозга.

Помимо маркировки предшественников, АПФ играет важную функциональную роль в нормальном развитии ранних гемопоэтических предшественников [141]. Имеются данные, указывающие на то, что AngII способствует гемопоэтической пролиферации в ранней точке дифференцировки, когда предшественники еще не окончательно детерминированы в специфическую линию [142]. Кроме того, одним из физиологических субстратов АПФ является 4-аминокислотный пептид AcSDKP [143]. Исследования AcSDKP показали, что этот пептид ингибирует рекрутирование примитивных гемопоэтических предшественников в активную пролиферацию [144]. Таким образом, не только вырабатывая AngII, но и расщепляя AcSDKP, АПФ может помочь рекрутировать стволовые клетки в S-фазу.

Эритропоэз

Роль АПФ и AngII в эритропоэзе сложна. Данные экспериментов на культурах тканей *in vitro* дают основания предположить, что AngII связан с продукцией эндогенного эритропоэтина перитубулярными фибробластами почек [145]. Предполагается, что модуляция AngII продукции эритропоэтина происходит посредством активации AT1-рецепторов и/или изменения почечной гемодинамики [146]. Кроме того, AngII является митогеном для эритроидных клеток-предшественников [142]. В целом в различных клинических отчетах наблюдалась связь между активацией РААС и усилением эритропоэза [147].

Миелопоэз

Помимо эритропоэза, АПФ влияет на миелопоэз. Это лучше всего видно у мышей с нокаутом АПФ, у которых повышено количество незрелых миелоцитов и снижено количество зрелых сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге [142]. Мыши с нокаутом АПФ обладают повышенной восприимчивостью к инфекции *Staphylococcus aureus* [148]. Анализ пролиферации и дифференцировки костного мозга *in vitro* показал, что ингибирование АПФ увеличивало количество колониеобразующих

единиц (то есть усиление пролиферации), но замедляло образование зрелых миелоидных клеток (снижение созревания) [142].

Субстанция P(SP) представляет собой пептид, который влияет на развитие костного мозга, стимулируя продукцию нескольких миелоидных факторов роста, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-3, фактор стволовых клеток и гранулоцитарный / моноцитарный колониестимулирующий фактор (CSF), стромальными клетками костного мозга [149]. АПФ является основной пептидазой, ответственной за инактивацию SP, а повышенный уровень SP обнаруживается в костном мозге у мышей с нокаутом АПФ [142]. Фактически АПФ, по-видимому, регулирует миелоидную пролиферацию посредством SP.

В дополнение к разрушению SP АПФ также продуцирует AngII, и именно отсутствие AngII в костном мозге с нокаутом АПФ замедляет созревание миелоидов. Передача сигналов рецептора AT1 необходима для терминальной миелоидной дифференцировки. В исследованиях с использованием гемопоэтических клеток с нокаутом рецептора AT1 Y. Tsubakimoto и соавторы (2009) пришли к выводу, что передача сигналов AT1 необходима для нормального развития макрофагов [150].

Иммунный ответ

Становится все более очевидным, что АПФ и AngII играют важную роль в иммунном ответе. Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I находятся на поверхности всех ядерных клеток и являются биохимическим механизмом, необходимым для отображения продуктов переработки белков (пептидов) на клеточной поверхности. Основная функция молекул МНС класса I заключается в презентации вирусных белков на поверхности инфицированной вирусом клетки, что приводит к активации Т-клеток и разрушению клетки. В ряде работ было показано, что сверхэкспрессия АПФ оказывает значительное влияние на презентацию антигена [151]. В 2008 году этот вопрос был изучен с использованием генетически модифицированных макрофагов и других клеток, предназначенных для сверхэкспрессии АПФ [152]. Авторы показали, что избыточная экспрессия АПФ способна расщеплять предшественников пептидов МНС класса I в эндоплазматическом ретикулуме и таким образом влиять на представление иммунологических пептидов. Кроме того, получены доказательства, что АПФ активируется макрофагами и дендритными клетками после заражения листерией [30]. Однако у людей естественный иммунный ответ состоит из множества различных перекрывающихся реакций, и отсутствуют доказательства того,

что медикаментозное лечение ингибиторами АПФ значительно снижает иммунную функцию [7].

Исследования F. K. Swirski с соавторами (2009) показали, что селезенка является резервуаром для моноцитов и что после острого ишемического повреждения миокарда примерно 40% моноцитов рекрутируется в область повреждения из этого селезеночного пула [153]. Напротив, мыши с нокаутом рецептора AT1A неэффективно мобилизуют моноциты селезенки после повреждения сердца. Дополнительное исследование показало, что моноциты селезенки увеличивают свою подвижность и выход из селезенки в ответ на AngII [154]. Индуцированное повреждением миокарда высвобождение моноцитов из селезенки ингибировалось эналаприлом. Это не было связано с сосудорасширяющим действием блокирования продукции AngII, так как неспецифический сосудорасширяющий гидралазин не обладал эквивалентным эффектом. Авторы пришли к выводу, что одним из преимуществ ингибирования АПФ после инфаркта миокарда является антагонизм опосредованной AngII хемотаксической мобилизации резервуара моноцитов селезенки и, как следствие, уменьшение воспалительного инфильтрата в месте повреждения миокарда [154].

Кроме того, AngII увеличивает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, что является важной ранней стадией воспалительного процесса [155]. Эндогенная продукция AngII, по-видимому, необходима для оптимальной функции Т-клеток на ранних стадиях воспаления [156]. Также хорошо известно, что AngII может вызывать окислительный взрыв в эндотелии, гладких мышцах и макрофагах, Т-клетках [157].

Были получены данные о наличии противоопухолевого ответа, опосредованного АПФ. На моделях генномодифицированных мышей продемонстрировано, что усиленный противоопухолевый иммунный ответ на фоне сверхэкспрессии АПФ был связан с заметным увеличением количества воспалительных клеток, особенно моноцитов и макрофагов, прилипающих к сосудам опухоли и инфильтрирующих саму ткань опухоли. Также исследования *in vitro* показали, что в ответ на иммунную нагрузку макрофаги мышей с высокой экспрессией АПФ продуцируют более высокие количества провоспалительных цитокинов — интерлейкина 12 и оксида азота. Напротив, продукция макрофагами противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 оказалась сниженной. Этот усиленный иммунный ответ был обусловлен ферментативной активностью АПФ, экспрессируемой воспалительными клетками, так как лечение мышей ингибитором АПФ устраняло повышенный адаптивный иммунный ответ [158].

При исследовании противоопухолевого иммунитета было продемонстрировано наличие различных подмножеств макрофагов с очень разными биологическими реакциями. Классически активированные (или M1) макрофаги представляют собой сильно воспалительные клетки, которые, как считается, играют важную роль в защите от острой инфекции и роста опухоли [159]. Напротив, альтернативно активированные (или M2) макрофаги появляются позже при воспалительной реакции. Такие клетки являются ангиогенными, профибротическими и считаются ответственными за подавление иммунного ответа, в том числе за возможность роста опухоли. У мышей со сверхэкспрессией АПФ макрофаги, по-видимому, смещены в сторону фенотипа M1, так как их цитокиновый профиль характеризуется повышенным уровнем интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), оксида азота и снижением продукции интерлейкина 10, что согласуется с описанием свойств макрофагов M1. Таким образом, в ответ на иммунный вызов сверхэкспрессия АПФ миелиномоноцитарными клетками может повлиять на их фенотипическую дифференцировку [7].

Повышенный иммунный ответ мышей со сверхэкспрессией АПФ наблюдался не только на фоне меланомы или лимфомы [160], но и в ответ на заражение *Listeria monocytogenes* или метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* [148]. Как и в случае исследований опухолей, лечение ингибитором АПФ (но не антагонистом рецептора AT1) вызывало ответ на инфекцию, эквивалентный таковому у мышей дикого типа, получавших аналогичное лечение.

Механизмом повышенного врожденного иммунного ответа, присутствующего в модели сверхэкспрессии АПФ, являлось увеличение индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и продукции NO макрофагами [161]. Когда клетки из этих животных заражали листерией, в них наблюдалось заметное увеличение продукции как iNOS, так и NO по сравнению с клетками дикого типа [148].

Передача сигналов с помощью АПФ

I. Fleming (2006) предложил новую роль АПФ в качестве сигнальной молекулы [162]. Автором было показано, что различные внутриклеточные сигнальные молекулы, такие как казеинкиназа 2, митоген-активируемая протеинкиназа 7 и N-концевая киназа с-Jun связываются с внутриклеточным C-концевым хвостом АПФ. Также P. V. Guimarães с соавторами (2011) опубликовали данные, указывающие на то, что связывание Ang II с АПФ может запускать внутриклеточную передачу сигналов кальция [163].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Unger T, Steckelings UM, dos Santos RS. The protective arm of the renin-angiotensin: functional aspects and therapeutic implications. Elsevier: Amsterdam, Netherlands; 2015. ISBN 978-0-12-801485-1. Available from: doi:10.1016/C2013-0-23135-4
2. Mogi M. Effect of renin-angiotensin system on senescence. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(6):520–525. doi: 10.1111/ggi.13927
3. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):100. doi:10.1007/s11906-018-0900-0
4. De Mello WC, Frohlich ED. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal renin-angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:16. doi:10.3389/fendo.2014.00016
5. Inagami T. Biochemical regulation of blood pressure. John Wiley and Sons, New York. 1981;39–73.
6. Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:377–399. doi:10.1146/annurev-physiol-012110-142238
7. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):1–46. doi:10.1124/pr.112.006809
8. De Mello WC. Chemical Communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin II: implications for heart development and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:72. doi: 10.3389/fendo.2015.00072
9. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):R85–R93. doi:10.1530/EJE-13-0263
10. Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49–75. doi:10.1124/pr.115.011106
11. Marzolla V, Armani A, Feraco A, De Martino MU, Fabbri A, Rosano G et al. Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: a promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids.* 2014;91:46–53. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.001
12. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
13. Corvol P, Eyries M, Soubrier F. Peptidyl-dipeptidase A/Angiotensin I converting enzyme, in *Handbook of Proteolytic Enzymes* (Barret A, Rawlings N, Woessner J). Elsevier Academic Press, New York. 2004;332–349.
14. Bernstein KE, Martin BM, Edwards AS, Bernstein EA. Mouse angiotensin-converting enzyme is a protein composed of two homologous domains. *J Biol Chem.* 1989;264(20):11945–11951.
15. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(24):9386–9390. doi:10.1073/pnas.85.24.9386
16. Spyroulias GA, Galanis AS, Pairas G, Manessi-Zoupa E, Cordopatis P. Structural features of angiotensin-I converting enzyme catalytic sites: conformational studies in solution, homology models and comparison with other zinc metalloproteases. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(4):403–429. doi:10.2174/1568026043451294
17. Fuchs S, Xiao HD, Hubert C, Michaud A, Campbell DJ, Adams JW et al. Angiotensin-converting enzyme C-terminal catalytic domain is the main site of angiotensin I cleavage in vivo. *Hyper-*

- tension. 2008;51(2):267–274. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097865
18. Danilov SM, Gordon K, Nesterovitch AB, Lünsdorf H, Chen Z, Castellon M et al. An angiotensin I-converting enzyme mutation (Y465D) causes a dramatic increase in blood ACE via accelerated ACE shedding. *PLoS One*. 2011;6(10):e25952. doi:10.1371/journal.pone.0025952
 19. Acharya KR, Sturrock ED, Riordan JF, Ehlers MR. Ace revisited: a new target for structure-based drug design. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(11):891–902. doi:10.1038/nrd1227
 20. Corradi HR, Schwager SL, Nchinda AT, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design. *J Mol Biol*. 2006;357(3):964–974. doi:10.1016/j.jmb.2006.01.048
 21. Bernstein KE, Welsh SL, Inman JK. A deeply recessed active site in angiotensin-converting enzyme is indicated from the binding characteristics of biotin-spacer-inhibitor reagents. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;167(1):310–316. doi:10.1016/0006-291x(90)91766-1
 22. Woodman ZL, Schwager SL, Redelinghuys P, Chubb AJ, van der Merwe EL, Ehlers MR et al. Homologous substitution of ACE C-domain regions with N-domain sequences: effect on processing, shedding, and catalytic properties. *Biol Chem*. 2006;387(8):1043–1051. doi:10.1515/BC.2006.129
 23. Hooper NM, Turner AJ. Isolation of two differentially glycosylated forms of peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) from pig brain: a re-evaluation of their role in neuropeptide metabolism. *Biochem J*. 1987;241(3):625–633. doi:10.1042/bj2410625
 24. Hooper NM. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. *Int J Biochem*. 1991;23(7–8):641–647. doi:10.1016/0020-711x(91)90032-i
 25. Das M, Hartley JL, Soffers RL. Serum angiotensin-converting enzyme. Isolation and relationship to the pulmonary enzyme. *J Biol Chem*. 1977;252(4):1316–1319.
 26. Dux S, Aron N, Boner G, Carmel A, Yaron A, Rosenfeld JB. Serum angiotensin converting enzyme activity in normal adults and patients with different types of hypertension. *Isr J Med Sci*. 1984;20(12):1138–1142.
 27. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet*. 1992;51(1):197–205.
 28. Bénétteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem*. 1990;36(2):344–346.
 29. Skidgel RA, Erdös EG. Biochemistry of angiotensin converting enzyme, in the renin-angiotensin system. (Robertson JIS, Nicholls MG). Gower Medical Publishers, London. 1993;10(1):10.
 30. Shen XZ, Billet S, Lin C, Okwan-Duodu D, Chen X, Lukacher AE et al. The carboxypeptidase ACE shapes the MHC class I peptide repertoire. *Nat Immunol*. 2011;12(11):1078–1085. doi:10.1038/ni.2107
 31. Strittmatter SM, Lo MM, Javitch JA, Snyder SH. Autoradiographic visualization of angiotensin-converting enzyme in rat brain with [³H] captopril: localization to a striatonigral pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(5):1599–1603. doi:10.1073/pnas.81.5.1599
 32. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1–2):107–110. doi:10.1016/s0014-5793(02)03640-2
 33. Krulowitz AH, Baur WE, Fanburg BL. Hormonal influence on endothelial cell angiotensin-converting enzyme activity. *Am J Physiol*. 1984;247(3 Pt 1):C 163–C 168. doi:10.1152/ajpcell.1984.247.3.C 163
 34. Krulowitz AH, Fanburg BL. Stimulation of bovine endothelial cell angiotensin-I-converting enzyme activity by cyclic AMP-related agents. *J Cell Physiol*. 1986;129(2):147–150. doi:10.1002/jcp.1041290204
 35. Nakamura Y, Takeda T, Ishii M, Nishiyama K, Yamakada M, Hirata Y et al. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(5):931–934. doi:10.1210/jcem-55-5-931
 36. Kregel JH, Kim HS, Moyer JS, Jennette JC, Peng L, Hiller SK et al. Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressures, and cardiovascular homeostasis. *Hypertension*. 1997;29(1Pt2):150–157. doi:10.1161/01.hyp.29.1.150
 37. Smithies O, Kim HS, Takahashi N, Edgell MH. Importance of quantitative genetic variations in the etiology of hypertension. *Kidney Int*. 2000;58(6):2265–2280. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00411.x
 38. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem*. 1991;266(23):15377–15383.
 39. Rivière G. L'enzyme de conversion de l'angiotensine: une protéase conservée au cours de l'évolution. *J Soc Biol*. 2009;203(4):281–293 [Angiotensin-converting enzyme: a protein conserved during evolution. *J Soc Biol*. 2009;203(4):281–293. In French]. doi:10.1051/jbio/2009032
 40. Peterson KJ, Cotton JA, Gehling JG, Pisani D. The Ediacaran emergence of bilaterians: congruence between the genetic and the geological fossil records. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1496):1435–1443. doi:10.1098/rstb.2007.2233
 41. Lynch M, Conery JS. The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science*. 2000;290(5494):1151–1155. doi:10.1126/science.290.5494.1151
 42. Hurles M. Gene duplication: the genomic trade in spare parts. *PLoS Biol*. 2004;2(7): E 206. doi:10.1371/journal.pbio.0020206
 43. Pennisi E. Evolutionary biology. Twinned genes live life in the fast lane. *Science*. 2000;290(5494):1065–1066. doi:10.1126/science.290.5494.1065a
 44. Yoshioka M, Erickson RH, Woodley JF, Gulli R, Guan D, Kim YS. Role of rat intestinal brush-border membrane angiotensin-converting enzyme in dietary protein digestion. *Am J Physiol*. 1987;253(6Pt1):G781–G786. doi:10.1152/ajpgi.1987.253.6.G781
 45. Rivière G, Michaud A, Deloffre L, Vandenbulcke F, Levoe A, Breton C et al. Characterization of the first non-insect invertebrate functional angiotensin-converting enzyme (ACE): leech TtACE resembles the N-domain of mammalian ACE. *Biochem J*. 2004;382(Pt2):565–73. doi:10.1042/BJ20040522
 46. O'Neill HG, Redelinghuys P, Schwager SL, Sturrock ED. The role of glycosylation and domain interactions in the thermal stability of human angiotensin-converting enzyme. *Biol Chem*. 2008;389(9):1153–1161. doi:10.1515/BC.2008.131
 47. Wei L, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. *J Biol Chem*. 1992;267(19):13398–13405.
 48. Skidgel RA, Erdös EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Hypertens A*. 1987;9(2–3):243–259. doi:10.3109/10641968709164184
 49. Erdös EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest*. 1987;56(4):345–348.
 50. Wei L, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Clauser E. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. *J Biol Chem*. 1991;266(14):9002–9008. PMID:1851160

51. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):27–77. doi:10.1124/pr.57.1.2
52. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(1):6–38. doi:10.1254/jphs.srj05001x
53. Duncan AM, Kladis A, Jennings GL, Dart AM, Esler M, Campbell DJ. Kinins in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(4):R 897-R 904. doi:10.1152/ajpregu.2000.278.4.R 897
54. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M et al. New topics in bradykinin research. *Allergy.* 2011;66(11):1397–1406. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02686.x
55. Sharma JN. Hypertension and the bradykinin system. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(3):178–181. doi:10.1007/s11906-009-0032-7
56. Campbell DJ, Alexiou T, Xiao HD, Fuchs S, McKinley MJ, Corvol P et al. Effect of reduced angiotensin-converting enzyme gene expression and angiotensin-converting enzyme inhibition on angiotensin and bradykinin peptide levels in mice. *Hypertension.* 2004;43(4):854–859. doi:10.1161/01.HYP.0000119190.06968.f1
57. Jaspard E, Wei L, Alhenc-Gelas F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides. *J Biol Chem.* 1993;268(13):9496–9503.
58. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(5):309–321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4
59. Tom B, Dendorfer A, Danser AH. Bradykinin, angiotensin-(1–7), and ACE inhibitors: how do they interact? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):792–801. doi:10.1016/s1357-2725(02)00273-x
60. Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, Davis DR, Le Couteur DG, Chan D et al. The ACE deletion polymorphism is not associated with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1999;41(2):103–106. doi:10.1159/00008012
61. Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P et al. The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett.* 2004;363:38–42. doi:10.1016/j.neulet.2004.03.052
62. Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry.* 1996;40(11):1122–1127. doi:10.1016/s0006-3223(95)00597-8
63. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1–7). *Hypertension.* 1997;30(3Pt2):535–541. doi:10.1161/01.hyp.30.3.535
64. Turner AJ. Exploring the structure and function of zinc metallopeptidases: old enzymes and new discoveries. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt3):723–727. doi:10.1042/bst0310723
65. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004;383(Pt1):45–51. doi:10.1042/BJ20040634
66. Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of angiotensin-(1–7) by angiotensin-converting enzyme. *Hypertension.* 1998;31(1Pt2):362–367. doi:10.1161/01.hyp.31.1.362
67. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002;277(17):14838–14843. doi:10.1074/jbc.M200581200
68. Marquez A, Batlle D. Angiotensin-(1–7) for diabetic kidney disease: better than an angiotensin-converting enzyme inhibitor alone? *Kidney Int.* 2019;96(4):815–817. doi:10.1016/j.kint.2019.05.028
69. Ferrario CM, Averill DB, Brosnihan KB, Chappell MC, Iskandar SS, Dean RH et al. Vasopeptidase inhibition and Ang(1–7) in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int.* 2002;62(4):1349–1357. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid559.x
70. Zimmerman D, Burns KD. Angiotensin-(1–7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(6):333–346. doi:10.1042/CS20120111
71. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8258–8263. doi:10.1073/pnas.1432869100
72. Gaidarov I, Adams J, Frazer J, Anthony T, Chen X, Gatlin J et al. Angiotensin-(1–7) does not interact directly with MAS1, but can potently antagonize signaling from the AT1 receptor. *Cell Signal.* 2018;50:9–24. doi:10.1016/j.cellsig.2018.06.007
73. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R et al. Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 2009;284(46):31914–31920. doi:10.1074/jbc.M109.011437
74. Oba R, Igarashi A, Kamata M, Nagata K, Takano S, Nakagawa H. The N-terminal active centre of human angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide. *Eur J Neurosci.* 2005;21(3):733–740. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.03912.x
75. Sun X, Becker M, Pankow K, Krause E, Ringling M, Beyermann M et al. Catabolic attacks of membrane-bound angiotensin-converting enzyme on the N-terminal part of species-specific amyloid-beta peptides. *Eur J Pharmacol.* 2008;588(1):18–25. doi:10.1016/j.ejphar.2008.03.058
76. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37644–37650. doi:10.1074/jbc.M508460200
77. Rousseau A, Michaud A, Chauvet MT, Lenfant M, Corvol P. The hemoregulatory peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro is a natural and specific substrate of the N-terminal active site of human angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 1995;270(8):3656–3661. doi:10.1074/jbc.270.8.3656
78. Myöhänen TT, Tenorio-Laranga J, Jokinen B, Vázquez-Sánchez R, Moreno-Baylach MJ, García-Horsman JA et al. Prolyl oligopeptidase induces angiogenesis both in vitro and in vivo in a novel regulatory manner. *Br J Pharmacol.* 2011;163(8):1666–1678. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01146.x
79. Liao TD, Yang XP, D'Ambrosio M, Zhang Y, Rhaleb NE, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline attenuates renal injury and dysfunction in hypertensive rats with reduced renal mass: council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2010;55(2):459–467. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144568
80. Kumar N, Yin C. The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP: Synthesis, role in ACE inhibition, and its therapeutic potential in hypertension and cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2018;134:268–279. doi:10.1016/j.phrs.2018.07.006
81. Arendshorst WJ, Brännström K, Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(Suppl11):S 149-S 161. PMID:9892156
82. Wang T, Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996;271(1Pt2):F143-R 149. doi:10.1152/ajprenal.1996.271.1.F143

83. Herrera M, Silva GB, Garvin JL. Angiotensin II stimulates thick ascending limb superoxide production via protein kinase C(α)-dependent NADPH oxidase activation. *J Biol Chem.* 2010;285(28):21323–21328. doi:10.1074/jbc.M110.109157
84. Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1189–1199. doi:10.1681/ASN.2010040384
85. Sachse A, Wolf G. Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2439–2446. doi:10.1681/ASN.2007020149
86. Guilluy C, Brégeon J, Toumaniantz G, Rolli-Derkinderen M, Retailleau K, Loufrani L et al. The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure. *Nat Med.* 2010;16(2):183–190. doi:10.1038/nm.2079
87. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e11. doi:10.1017/S1462399411001815
88. Koch-Weser J. Nature of the inotropic action of angiotensin on ventricular myocardium. *Circ Res.* 1965;16:230–237. doi:10.1161/01.res.16.3.230
89. Dempsey PJ, McCallum ZT, Kent KM, Cooper T. Direct myocardial effects of angiotensin II. *Am J Physiol.* 1971;220(2):477–481. doi:10.1152/ajplegacy.1971.220.2.477
90. Dostal DE, Baker KM. Angiotensin and endothelin: messengers that couple ventricular stretch to the Na⁺/H⁺ exchanger and cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 1998;83(8):870–873. doi:10.1161/01.res.83.8.870
91. Xiao HD, Fuchs S, Bernstein EA, Li P, Campbell DJ, Bernstein KE. Mice expressing ACE only in the heart show that increased cardiac angiotensin II is not associated with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H659–H667. doi:10.1152/ajpheart.01147.2007
92. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, Ruiz P, Griffiths R, Kumar AP et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(47):17985–17990. doi:10.1073/pnas.0605545103
93. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991;69(5):1185–1195. doi:10.1161/01.res.69.5.1185
94. Cigola E, Kajstura J, Li B, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro. *Exp Cell Res.* 1997;231(2):363–371. doi:10.1006/excr.1997.3477
95. Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2008;102(4):488–496. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.162800
96. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
97. Xia H, Feng Y, Obr TD, Hickman PJ, Lazartigues E. Angiotensin II type 1 receptor-mediated reduction of angiotensin-converting enzyme 2 activity in the brain impairs baroreflex function in hypertensive mice. *Hypertension.* 2009;53(2):210–216. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123844
98. Qadri F, Culman J, Veltmar A, Maas K, Rascher W, Unger T. Angiotensin II-induced vasopressin release is mediated through alpha-1 adrenoceptors and angiotensin II AT1 receptors in the supraoptic nucleus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(2):567–574. PMID:8246129
99. Grobe JL, Grobe CL, Beltz TG, Westphal SG, Morgan DA, Xu D et al. The brain Renin-angiotensin system controls divergent efferent mechanisms to regulate fluid and energy balance. *Cell Metab.* 2010;12(5):431–442. doi:10.1016/j.cmet.2010.09.011
100. Osborn JL, Camara AK. Renal neurogenic mediation of intracerebroventricular angiotensin II hypertension in rats raised on high sodium chloride diet. *Hypertension.* 1997;30(3Pt1):331–336. doi:10.1161/01.hyp.30.3.331
101. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem.* 2011;286(24):21458–21465. doi:10.1074/jbc.M110.192260
102. Díaz-Torga G, González Iglesias A, Achával-Zaia R, Libertun C, Becú-Villalobos D. Angiotensin II-induced Ca²⁺ mobilization and prolactin release in normal and hyperplastic pituitary cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3):E534–E540. doi:10.1152/ajpendo
103. Osborn JW, Fink GD, Kuroki MT. Neural mechanisms of angiotensin II-salt hypertension: implications for therapies targeting neural control of the splanchnic circulation. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):221–228. doi:10.1007/s11906-011-0188-9
104. Potter EK. Angiotensin inhibits action of vagus nerve at the heart. *Br J Pharmacol.* 1982;75(1):9–11. doi:10.1111/j.1476-5381.1982.tb08752.x
105. de Kloet AD, Krause EG, Scott KA, Foster MT, Herman JP, Sakai RR et al. Central angiotensin II has catabolic action at white and brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1081–E1091. doi:10.1152/ajpendo.00307.2011
106. Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR, Lubel JS. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(4):414–428. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04971.x
107. de los Rios AD, Labajos M, Manteca A, Morell M, Souviron A. Stimulatory action of angiotensin II on water and electrolyte transport by the proximal colon of the rat. *J Endocrinol.* 1980;86(1):35–43. doi:10.1677/joe.0.0860035
108. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension.* 2010;56(6):1089–1095. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158220
109. Farmer JA. Renin angiotensin system and ASCVD. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(3):141–150. doi:10.1097/00001573-200005000-00004
110. Larsson PT, Schwieler JH, Wallén NH. Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11(1):61–69. PMID:10691100
111. Gebhard S, Steil L, Peters B, Gesell-Salazar M, Hammer E, Kuttler B et al. Angiotensin II-dependent hypertension causes reversible changes in the platelet proteome. *J Hypertens.* 2011;29(11):2126–2137. doi:10.1097/HJH.0b013e32834b1991
112. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest.* 1995;95(3):995–1001. doi:10.1172/JCI117809
113. Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, Nakagawa K, Nakahara Y, Kitamura H et al. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1189–1195. PMID:9241756
114. Senchenkova EY, Russell J, Kurmaeva E, Ostanin D, Granger DN. Role of T lymphocytes in angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension.* 2011;58(5):959–965. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173856
115. Klett C, Nobiling R, Gierschik P, Hackenthal E. Angiotensin II stimulates the synthesis of angiotensinogen in hepatocytes by inhibiting adenylyl cyclase activity and stabilizing angiotensinogen mRNA. *J Biol Chem.* 1993;268(33):25095–25107. PMID:8227073

116. Hems DA, Rodrigues LM, Whitton PD. Rapid stimulation by vasopressin, oxytocin and angiotensin II of glycogen degradation in hepatocyte suspensions. *Biochem J.* 1978;172(2):311–317. doi:10.1042/bj1720311
117. Whitton PD, Rodrigues LM, Hems DA. Stimulation by vasopressin, angiotensin and oxytocin of gluconeogenesis in hepatocyte suspensions. *Biochem J.* 1978;176(3):893–898. doi:10.1042/bj1760893
118. Rao RH. Pressor doses of angiotensin II increase hepatic glucose output and decrease insulin sensitivity in rats. *J Endocrinol.* 1996;148(2):311–318. doi:10.1677/joe.0.1480311
119. Ishizaka N, Hongo M, Sakamoto A, Saito K, Furuta K, Koike K. Liver lipid content is reduced in rat given 7-day administration of angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):462–468. doi:10.1177/1470320311415887
120. Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P, Ruiz-Ortega M, Ramalho F, Abalde JG et al. Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(2):G147–G156. doi:10.1152/ajpgi.00462.2007
121. Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Chayama K. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1226–1235. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.018
122. Tsuchida S, Matsusaka T, Chen X, Okubo S, Niimura F, Nishimura H et al. Murine double nullizygotes of the angiotensin type 1A and 1B receptor genes duplicate severe abnormal phenotypes of angiotensinogen nullizygotes. *J Clin Invest.* 1998;101(4): 755–760. doi:10.1172/JCI11899
123. Wang T, Li H, Zhao C, Chen C, Li J, Chao J et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated kallikrein gene therapy reduces hypertension and attenuates its cardiovascular injuries. *Gene Ther.* 2004;11(17):1342–1350. doi:10.1038/sj.gt.3302294
124. Xiao HD, Fuchs S, Cole JM, Disher KM, Sutliff RL, Bernstein KE. Role of bradykinin in angiotensin-converting enzyme knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(6): H1969–H1977. doi:10.1152/ajpheart.00010.2003
125. Niimura F, Labosky PA, Kakuchi J, Okubo S, Yoshida H, Oikawa T et al. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J Clin Invest.* 1995; 96(6):2947–2954. doi:10.1172/JCI118366
126. Hashimoto S, Adams JW, Bernstein KE, Schnermann J. Micropuncture determination of nephron function in mice without tissue angiotensin-converting enzyme. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(3): F445–F452. doi:10.1152/ajprenal.00297.2004
127. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23–28. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.11.001
128. Sibony M, Segretain D, Gasc JM. Angiotensin-converting enzyme in murine testis: step-specific expression of the germinal isoform during spermiogenesis. *Biol Reprod.* 1994;50(5):1015–1026. doi:10.1095/biolreprod50.5.1015
129. El-Dorry HA, Bull HG, Iwata K, Thornberry NA, Cordes EH, Soffer RL. Molecular and catalytic properties of rabbit testicular dipeptidyl carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 1982;257(23):14128–14133. PMID:6754723
130. Howard TE, Shai SY, Langford KG, Martin BM, Bernstein KE. Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of the somatic ACE gene. *Mol Cell Biol.* 1990;10(8):4294–4302. doi:10.1128/mcb.10.8.4294-4302.1990
131. Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Sibony M, Magyar PL, Welch JE et al. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(5):2552–2557. doi:10.1073/pnas.95.5.2552
132. Kessler SP, Rowe TM, Gomos JB, Kessler PM, Sen GC. Physiological non-equivalence of the two isoforms of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 2000;275(34):26259–26264. doi:10.1074/jbc.M004006200
133. Deguchi E, Tani T, Watanabe H, Yamada S, Kondoh G. Dipeptidase-inactivated tACE action in vivo: selective inhibition of sperm-zona pellucida binding in the mouse. *Biol Reprod.* 2007;77(5):794–802. doi:10.1095/biolreprod.107.060004
134. Gianzo M, Urizar-Arenaza I, Muñoz-Hoyos I, Larreategui Z, Garrido N, Casis L et al. Human sperm testicular angiotensin-converting enzyme helps determine human embryo quality. *Asian J Androl.* 2018;20(5):498–504. doi:10.4103/aja.aja_25_18
135. Pencheva M, Keskinova D, Rashev P, Koeva Y, Atanassova N. Localization and distribution of testicular angiotensin I converting enzyme (ACE) in neck and mid-piece of spermatozoa from infertile men in relation to sperm motility. *Cells.* 2021;10(12):3572. doi:10.3390/cells10123572
136. Aleksinskaya MA, Nikolaeva MA, Danilov SM, Elistratova OS, Sukhikh GT. Quantitative study of testicular angiotensin-converting enzyme on the surface of human spermatozoa. *Bull Exp Biol Med.* 2006;141(1):36–39. doi:10.1007/s10517-006-0087-2
137. Hubert C, Savary K, Gasc JM, Corvol P. The hematopoietic system: a new niche for the renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(2):80–85. doi:10.1038/ncpcardio0449
138. Taviani M, Robin C, Coulombel L, Péault B. The human embryo, but not its yolk sac, generates lympho-myeloid stem cells: mapping multipotent hematopoietic cell fate in intraembryonic mesoderm. *Immunity.* 2001;15(3):487–495. doi:10.1016/s1074-7613(01)00193-5
139. Sinka L, Biasch K, Khazaal I, Péault B, Taviani M. Angiotensin-converting enzyme (CD 143) specifies emerging lympho-hematopoietic progenitors in the human embryo. *Blood.* 2012;119(16):3712–3723. doi:10.1182/blood-2010-11-314781
140. Jokubaitis VJ, Sinka L, Driessen R, Whitty G, Haylock DN, Bertocello I et al. Angiotensin-converting enzyme (CD 143) marks hematopoietic stem cells in human embryonic, fetal, and adult hematopoietic tissues. *Blood.* 2008;111(8):4055–4063. doi:10.1182/blood-2007-05-091710
141. Zambidis ET, Park TS, Yu W, Tam A, Levine M, Yuan X et al. Expression of angiotensin-converting enzyme (CD 143) identifies and regulates primitive hemangioblasts derived from human pluripotent stem cells. *Blood.* 2008;112(9):3601–3614. doi:10.1182/blood-2008-03-144766
142. Lin C, Datta V, Okwan-Duodu D, Chen X, Fuchs S, Alsabeh R et al. Angiotensin-converting enzyme is required for normal myelopoiesis. *FASEB J.* 2011;25(4):1145–1155. doi:10.1096/fj.10-169433
143. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest.* 1996;97(3):839–844. doi:10.1172/JCI118484
144. Waeckel L, Bignon J, Liu JM, Markovits D, Ebrahimiyan TG, Vilar J et al. Tetrapeptide AcSDKP induces postischemic neovascularization through monocyte chemoattractant protein-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):773–779. doi:10.1161/01.ATV.0000203510.96492.14
145. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojannis JG. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1995;43(1):53–59. PMID:7697936
146. Benóhr P, Harsch S, Proksch B, Gleiter CH. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98(4):e124–e131. doi:10.1159/000081556

147. Benöhr P, Harsch S, Proksch B, Gleiter CH. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98(4):e124-e131. doi:10.1159/000081556
148. Okwan-Duodu D, Datta V, Shen XZ, Goodridge HS, Bernstein EA, Fuchs S et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in mouse myelomonocytic cells augments resistance to *Listeria* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem.* 2010;285(50):39051–39060. doi:10.1074/jbc.M110.163782
149. Rameshwar P, Gascón P. Substance P (SP) mediates production of stem cell factor and interleukin-1 in bone marrow stroma: potential autoregulatory role for these cytokines in SP receptor expression and induction. *Blood.* 1995;86(2):482–490. PMID:7541664.
150. Tsubakimoto Y, Yamada H, Yokoi H, Kishida S, Takata H, Kawahito H et al. Bone marrow angiotensin AT1 receptor regulates differentiation of monocyte lineage progenitors from hematopoietic stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1529–1536. doi:10.1161/ATVBAHA.109.187732
151. Eisenlohr LC, Bacik I, Bennink JR, Bernstein K, Yewdell JW. Expression of a membrane protease enhances presentation of endogenous antigens to MHC class I-restricted T lymphocytes. *Cell.* 1992;71(6):963–972. doi:10.1016/0092-8674(92)90392-p
152. Shen XZ, Lukacher AE, Billet S, Williams IR, Bernstein KE. Expression of angiotensin-converting enzyme changes major histocompatibility complex class I peptide presentation by modifying C termini of peptide precursors. *J Biol Chem.* 2008;283(15):9957–9965. doi:10.1074/jbc.M709574200
153. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–616. doi:10.1126/science.1175202
154. Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, Lee WW, Ueno T, Cortez-Retamozo V et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res.* 2010;107(11):1364–1373. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.227454
155. AbdAlla S, Lother H, Langer A, el Faramawy Y, Qwitterer U. Factor XIIIa transglutaminase crosslinks AT1 receptor dimers of monocytes at the onset of atherosclerosis. *Cell.* 2004;119(3):343–354. doi:10.1016/j.cell.2004.10.006
156. Silva-Filho JL, Souza MC, Henriques Md, Morrot A, Savino W, Nunes MP et al. AT1 receptor-mediated angiotensin II activation and chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol.* 2011;48(15–16):1835–1843. doi:10.1016/j.molimm.2011.05.008
157. Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012;110(10):1364–1390. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243972
158. Becker JC, Houben R, Schrama D, Voigt H, Ugurel S, Reisfeld RA. Mouse models for melanoma: a personal perspective. *Exp Dermatol.* 2010;19(2):157–164. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00986.x
159. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):953–964. doi:10.1038/nri1733
160. Shen XZ, Li P, Weiss D, Fuchs S, Xiao HD, Adams JA et al. Mice with enhanced macrophage angiotensin-converting enzyme are resistant to melanoma. *Am J Pathol.* 2007;170(6):2122–2134. doi:10.2353/ajpath.2007.061205
161. Shiloh MU, MacMicking JD, Nicholson S, Brause JE, Potter S, Marino M et al. Phenotype of mice and macrophages deficient in both phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase. *Immunity.* 1999;10(1):29–38. doi:10.1016/s1074-7613(00)80004-7
162. Fleming I. Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circ Res.* 2006;98(7):887–896. doi:10.1161/01.RES.0000217340.40936.53
163. Guimarães PB, Alvarenga ÉC, Siqueira PD, Paredes-Gamero EJ, Sabatini RA, Morais RL et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling. *Hypertension.* 2011;57(5):965–972. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171

Информация об авторе

Налесник Елена Олеговна — научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000–0002–2665–9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.

Author information

Elena O. Nalesnik, Research Associate, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000–0002–2665–9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.127

Значение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в фенотипических проявлениях гипертрофической кардиомиопатии

А. В. Ежова, В. В. Зайцев, Г. И. Ишмухаметов,
С. Е. Андреева, А. П. Антонова, Д. Р. Даутов,
К. С. Конасов, А. В. Гурщенков, М. Л. Гордеев,
А. А. Костарева, О. М. Моисеева

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

Контактная информация:

Ежова Анастасия Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: nastya_ez_1997@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
06.06.23 и принята к печати 07.07.23.*

Резюме

Несмотря на то, что принципы диагностики гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) четко сформулированы в действующих рекомендациях, в реальной клинической практике приходится сталкиваться с большим числом коморбидных пациентов, где диагноз ГКМП не столь очевиден. **Цель исследования** — проанализировать клиничко-демографические характеристики пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом ГКМП. **Материалы и методы.** В регистр включено 1168 пациентов в период с 2010 по 2021 годы, которым выставлен предварительный или окончательный диагноз ГКМП. 280 человек исключены из исследования. Пациенты, включенные в регистр, были разделены на две группы: 1) пациенты, соответствующие критериям ГКМП — 578 человек (57,0%); 2) пациенты так называемой «серой зоны», имеющие толщину стенки левого желудочка 15–19 мм и сопутствующую артериальную гипертензию (АГ) — 310 (30,0%) человек. **Результаты.** В группе пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, 326 (56,4%) человек отнесены к возрастной группе 31–59 лет и 35,5% — к группе старше 60 лет. В группе «серой зоны» пациенты старшей возрастной группы составили 52,9% ($n = 164$), $p < 0,001$. Предшествующий анамнез АГ имели 69,2% пациентов первой группы и 96,1% — второй. У родственников пациентов первой группы чаще встречалась внезапная сердечная смерть — 3,5 против 0,6% во второй группе, $p < 0,05$. Семейный анамнез ГКМП прослеживался у 6,2% в первой группе против 0,3% во второй группе, $p < 0,001$. В первой группе доля пациентов с обструктивной формой ГКМП составила 54,5 против 37,7% во второй группе, $p < 0,001$. С помощью логистической регрессии оценивалась правильность классификации пациентов ГКМП. Процент правильных диагнозов составил 94,1% (Wald test = 78,317, $p < 0,0001$). **Заключение.** Традиционные факторы риска, такие как АГ и сахарный диабет, не только маскируют ГКМП, но и утяжеляют ее течение, потенцируя гипертрофию миокарда и приводя к развитию желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий. Наиболее важными показателями при классификации пациентов с подозрением на ГКМП была толщина стенки левого желудочка по эхокардиографическим данным и наличие АГ, диспропорциональной степени структурных изменений миокарда.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, регистр, диагностика, артериальная гипертензия

Для цитирования: Ежова А. В., Зайцев В. В., Ишмухаметов Г. И., Андреева С. Е., Антонова А. П., Даутов Д. Р., Конасов К. С., Гуриченко А. В., Гордеев М. Л., Костарева А. А., Моисеева О. М. Значение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в фенотипических проявлениях гипертрофической кардиомиопатии. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):371–379. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-371-379

Association between traditional cardiovascular risk factors and clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy

A. V. Ezhova, V. V. Zaitsev, G. I. Ishmukhametov,
S. E. Andreeva, A. P. Antonova, D. R. Dautov,
K. S. Konasov, A. V. Gurshchenkov, M. L. Gordeev,
A. A. Kostareva, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anastasiia V. Ezhova,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–49.
E-mail: nastya_ez_1997@mail.ru

Received 6 June 2023;
accepted 7 July 2023.

Abstract

Despite the fact that the principles of diagnosing hypertrophic cardiomyopathy (HCM) are clearly defined in current guidelines, in real clinical practice one has to deal with a large number of comorbid patients where the diagnosis of HCM is not so obvious. **Objective.** To analyze the clinical and demographic characteristics of patients referred to the Almazov National Medical Research Center with the diagnosis of HCM. **Design and methods.** The registry included 1168 patients who were provisionally or definitively diagnosed with HCM in the period from 2010–2021. Out of them, 280 patients were excluded from the study. The patients included in the registry were divided into two groups: 1) patients meeting the criteria for HCM — 578 people (57,0%); 2) patients of the so-called “gray zone” with the left ventricular wall thickness of 15–19 mm and concomitant arterial hypertension (HTN) — 310 (30,0%) people. **Results.** In the first group of patients with HCM criteria, 326 (56,4%) patients were aged 31–59 years and 35,5% in the group older than 60 years. In the 2nd group there were 52,9% (n = 164) patients older than 60 years, $p < 0,001$. 69,2% of patients in the first group and 96,1% of the 2nd group had a previous history of HTN. In relatives of patients of the first group, sudden cardiac death was more common — 3,5 versus 0,6% in group 2, $p < 0,05$. Family history of HCM was observed in 6,2% in group 1 versus 0,3% in group 2, $p < 0,001$. In the first group, the obstructive form of HCM was more common — 54,5 versus 37,7% in the second group, $p < 0,001$. Using logistic regression, the correctness of the classification of patients with HCM was assessed. The percentage of correct diagnoses was 94,1% (Wald test = 78,317, $p < 0,0001$). **Conclusions.** Traditional risk factors, such as HTN and diabetes mellitus, not only make it difficult to diagnose HCM, but also aggravate its clinical presentation: myocardial hypertrophy, ventricular arrhythmias, and atrial fibrillation. The most important indicators in the classification of patients with suspected HCM were the thickness of the left ventricular wall according to echocardiographic data and the presence of HTN disproportionate to the degree of structural changes in the myocardium.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, registry, diagnosis, arterial hypertension

For citation: Ezhova AV, Zaitsev VV, Ishmukhametov GI, Andreeva SE, Antonova AP, Dautov DR, Konasov KS, Gurshchenkov AV, Gordeev ML, Kostareva AA, Moiseeva OM. Association between traditional cardiovascular risk factors and clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):371–379. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-371-379

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), ранее рассматриваемая как редкая патология, в настоящее время считается наиболее распространенным генетически обусловленным заболеванием сердца. При оценке распространенности на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев данная патология встречается в общей популяции населения в 0,2%, но с учетом клинических данных и результатов генетического тестирования, в том числе и у членов семьи, распространенность ГКМП может достигать 0,5% [1]. Однако только 6% пациентов имеют ее клинические проявления [2]. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте вне зависимости от пола и расовой принадлежности. Данные наиболее крупного регистра SHaRe (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) наглядно демонстрируют неуклонный рост пациентов с ГКМП в возрасте старше 60 лет с 9,2% в 2000 году до 31,8% после 2010 года [3, 4]. Возраст постановки диагноза зависит от пола, генотипа (саркомер-положительный или саркомер-отрицательный) и патологического варианта гена. В многочисленных регистрах, данные которых опубликованы за последние три десятилетия, постоянно акцентируется внимание на преобладании мужчин (от 55 до 70%) в когорте пациентов с ГКМП [5]. Напротив, женщины, включенные в регистры, на момент постановки диагноза оказываются значительно старше мужчин с ГКМП [5, 6]. Отличительной особенностью ГКМП по-прежнему остается крайняя гетерогенность клинических и фенотипических проявлений. Постоянный рост заболеваемости ГКМП связан не столько с истинным увеличением числа пациентов, сколько с совершенствованием диагностических возможностей, так как ежегодное увеличение количества трансторакальных ЭхоКГ-исследований позволяет объективизировать даже минимальную клиническую симптоматику на 6–11% [7]. В реальной клинической практике диагноз ГКМП устанавливается при появлении симптомов заболевания или выявлении электрокардиографических (ЭКГ), а также ЭхоКГ изменений в рамках профилактических осмотров или обследования ближайших родственников пациента с ГКМП. В соответствии с определением диагноз ГКМП может быть установлен при увеличении толщины стенки левого желудочка $\geq 1,5$ см на основании ЭхоКГ данных или результатов магнитно-резонансной томографии сердца при отсутствии других причин [8, 9]. Гипертрофия миокарда в диапазоне 13–14 мм может иметь диагностическое значение, если она выявлена у членов семьи пациента с ГКМП или подтверждена положительным генетическим тестом.

В большинстве скрининговых исследований наличие системной артериальной гипертензии (АГ) было достаточным условием, чтобы объяснить выявленные ЭКГ и ЭхоКГ изменения сопутствующей АГ и, следовательно, исключить диагноз ГКМП. Однако широкая распространенность АГ в общей популяции населения, особенно у лиц пожилого возраста, затрудняет интерпретацию клинико-инструментальных данных [10, 11]. Мы предположили, что традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут влиять на фенотипические проявления ГКМП.

Цель исследования — проанализировать клинико-демографические характеристики пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом ГКМП.

Материалы и методы

На основании ретроспективного анализа медицинской базы данных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 2010 по 2021 годы в регистр включено 1168 пациентов, которым по результатам обследования был выставлен предварительный или окончательный диагноз ГКМП.

При обращении всем пациентам для верификации диагноза ГКМП проведены физикальный осмотр, семейный скрининг, стандартное лабораторное и инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ), а также стратификация риска внезапной сердечной смерти (ВСС).

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- соответствие критериям ГКМП [9].

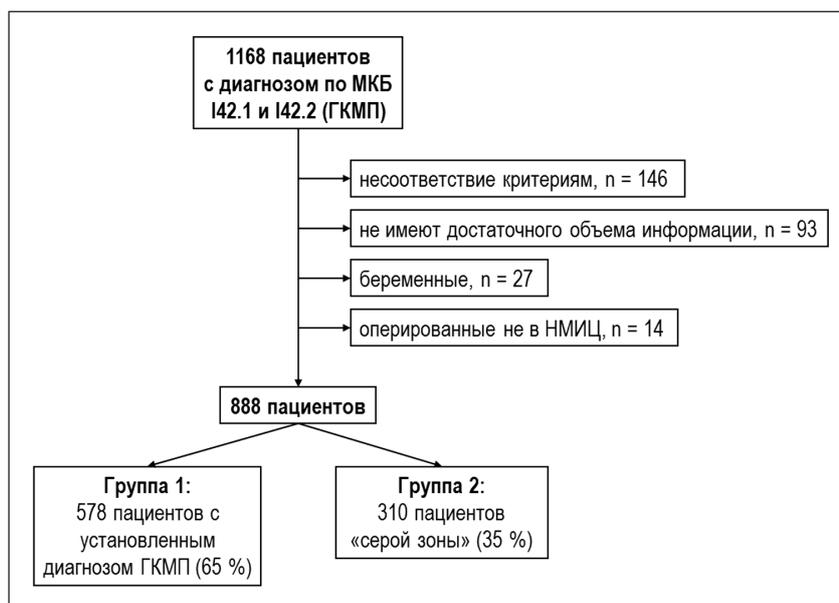
Критерии исключения из регистра:

- наличие верифицированных фенокопий ГКМП;
- беременность на момент обращения;
- указание в анамнезе на перенесенную септальную миоэктомию и/или септальную спиртовую абляцию;
- отсутствие необходимых для анализа данных.

Таким образом, из исследования исключены 14 пациентов (1,2%) после септальной редукции, выполненной не в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 27 пациенток (2,3%), наблюдавшихся в связи с беременностью, а также 93 пациента (8,0%), не имеющие достаточного для анализа объема данных в информационной системе. Кроме того, после предварительного анализа исключены 146 (14,1%) пациентов, не имевших убедительных критериев ГКМП (рис. 1).

Пациенты, включенные в регистр, были разделены на две группы: первая группа — пациенты, соответствующие критериям ГКМП — 578 (57,0%)

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; МКБ — международная классификация болезней; НМИЦ — национальный медицинский исследовательский центр.

человек; вторая группа — пациенты так называемой «серой зоны», имеющие толщину стенки левого желудочка 15–19 мм и сопутствующую АГ при неизвестном анамнезе длительности АГ и/или ее степени — 310 (30,0%) человек. Риск ВСС вычислялся по калькулятору HCM Risk-SCD Calculator Европейского общества кардиологов (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 11.0 (Statsoft Inc., США) и пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Deskриптивные показатели, имеющие приблизительно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Количественные признаки, имевшие распределение, отличное от нормального, описывались медианой, нижним и верхним квартилями (25-м и 75-м процентилями) в виде Me ($Q1$; $Q3$). Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик в сравниваемых группах использовался непарный U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Построение прогностических моделей выполняли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа клинического профиля проведено сравнение пациентов первой и второй групп. Паци-

енты различались по гендерному составу: в группе, удовлетворяющей критериям ГКМП, было 290 (50,2%) мужчин и 288 (49,8%) женщин, во второй группе отмечено преобладание лиц женского пола — 194 (62,6%) и 116 (37,4%) соответственно ($p < 0,001$). Все пациенты были разделены на три возрастные группы: до 30 лет, 31–59 лет и старше 60 лет. В группе, удовлетворяющей критериям ГКМП, 326 (56,4%) человек отнесены к возрастной группе 31–59 лет и 35,5% — к группе старше 60 лет. В группе «серой зоны» количество пациентов старшей возрастной группы составило 164 (52,9%) человека, $p < 0,001$. Следует отметить, что в первой группе женщины были значительно старше ($56,7 \pm 14,0$ года) включенных в регистр мужчин ($50,2 \pm 12,3$ года, $p < 0,001$), в отличие от второй группы.

При анализе жалоб пациентов и данных объективного осмотра не выявлено значимых различий по частоте таких клинических проявлений, как одышка, боли в области сердца, перебои в работе сердца, пресинкопальные и синкопальные состояния (табл. 1). Хотя группы и различались по частоте АГ в анамнезе, больше половины пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, также имели АГ. Нарушения углеводного обмена преимущественно регистрировались у пациентов второй группы. Не установлено различий между группами по частоте развития фибрилляции предсердий.

Анализируя анамнез жизни, между пациентами двух групп выявлены статистически значимые различия по встречаемости ВСС у родственников первой линии родства. В качестве критериев оценки были

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Клинические проявления	Первая группа, n = 578	Вторая группа, n = 310	p
Возраст, годы (M ± σ)	53,4 ± 13,6	59,4 ± 11,9	< 0,001
АГ, n (%)	400 (69,2%)	298 (96,1%)	< 0,001
ФП, n (%)	130 (22,5%)	58 (18,7%)	0,219
СД и НТГ, n (%)	74 (12,8%)	49 (20%)	0,004
Одышка, n (%)	407 (70,4%)	227 (73,2%)	0,420
Боли в грудной клетке, n (%)	318 (55,0%)	167 (53,9%)	0,798
Перебои в работе сердца, n (%)	238 (41,2%)	128 (41,3%)	0,969
Пресинкопальные и синкопальные состояния, n (%)	186 (32,2%)	83 (26,8%)	0,243
Отеки нижних конечностей, n (%)	39 (6,7%)	33 (10,6%)	0,058

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НТГ — нарушение толерантности к углеводам; СД — сахарный диабет; ФП — фибрилляция предсердий.

выбраны случаи ВСС у родственников моложе 40 лет без установленного диагноза либо ВСС в любом возрасте при установленном диагнозе ГКМП. В первой группе чаще встречалась ВСС у родственников — 20 (3,5%) случаев против 2 (0,6%) во второй группе, $p < 0,05$. Семейный анамнез ГКМП прослеживался у 6,2% в первой группе против 0,3% во второй группе, $p < 0,001$. При сравнении риска ВСС между группой пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, и группой пациентов «серой зоны» статистически значимых различий не установлено: 4,55 [2,79; 13,40] в первой группе против 2,64 [1,55; 10,2] во второй, $p > 0,05$.

При сравнительном анализе ЭКГ не выявлено значимых отличий между двумя группами по ширине комплекса QRS, интервалу QT и наличию патологического зубца Q ($p > 0,05$). Наряду с этим, в группе пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, отмечено увеличение числа пациентов с неустойчивой и/или устойчивой желудочковой тахикардией по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: 115 (19,9%) по сравнению с 44 (14,2%) пациентами из так называемой «серой зоны» ($p = 0,011$). Принципиальных различий между группами по частоте развития атриовентрикулярных нарушений не установлено ($p = 0,282$).

Большой риск ВСС среди пациентов первой группы нашел отражение и в большем числе имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД): 31 (5,4%) пациент против 5 (1,6%) во второй группе ($p < 0,001$). Аналогичная направленность сохраняется и в подгруппе пациентов, кому показана имплантация ИКД, но не выполнена: 120 (21,0%) в первой группе против 24 (7,7%) во второй группе, $p < 0,001$.

В первой группе доля пациентов с обструктивной формой ГКМП была выше: 315 (54,5%) против 115 (37,7%) пациентов во второй группе, $p < 0,001$. В большинстве случаев обструкция регистрировалась в покое: в 263 (45,5%) случаях в первой группе против 84 (27,1%) во второй ($p < 0,001$). При оценке локализации обструкции значимых различий между двумя группами получено не было. В первой группе чаще выявлялось переднее систолическое движение митрального клапана: у 257 (47,6%) пациентов против 99 (31,9%) во второй группе, $p < 0,001$. Сравнительный анализ ЭхоКГ показателей представлен в табл. 2. Следует отметить, что подгруппа пациентов до 30 лет имела максимальную толщину стенки левого желудочка $23,3 \pm 7,4$ мм, тогда как у пациентов старше 60 лет средняя толщина стенки составляла $19,9 \pm 3,9$ мм ($p < 0,001$). У пациентов > 60 лет выявлено увеличение индекса объема левого предсердия, которое нельзя объяснить только ГКМП: $48,8 \pm 15,5$ по сравнению с $40,4 \pm 15,5$ мл/м² у пациентов < 30 лет ($p < 0,001$). Данный феномен может быть ассоциирован с возрастными структурными изменениями миокарда ($p < 0,0003$), а также с широкой распространенностью АГ в исследуемой популяции. Однако между максимальной толщиной стенки левого желудочка и анамнезом АГ выявлены достаточно слабые связи: $19,4 \pm 4,7$ в подгруппе без АГ и $20,2 \pm 6,6$ мм в подгруппе с АГ ($p = 0,035$).

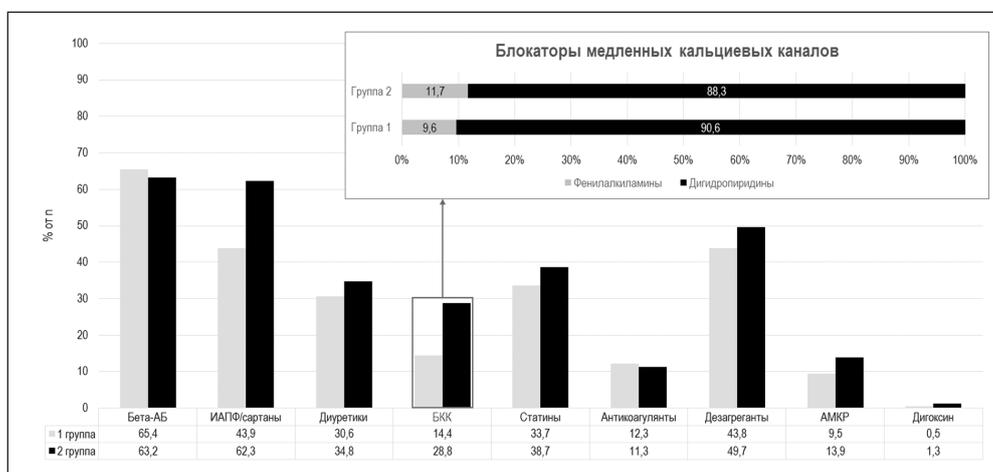
В связи с наличием сопутствующей патологии с помощью логистической регрессии дополнительно оценивалась правильность предпринятой нами классификации ГКМП. Процент правильных диагнозов составил 94,1% (Wald test = 78,317, $p < 0,0001$). Толщина стенки левого желудочка по ЭхоКГ-данным и наличие АГ отмечены как наиболее значи-

ДАННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Показатели по ЭхоКГ	Первая группа, n = 590	Вторая группа, n = 310	p
Индекс объема ЛП, мл/м ²	47 [37; 60]	42 [36; 52]	0,002
КДР ЛЖ, мм	45 [41; 49]	46 [42; 49]	0,009
КСР ЛЖ, мм	26 [24; 29]	27 [24; 30]	0,009
КДО, мл	95 [78; 114]	100 [80; 117]	0,060
КСО, мл	28 [22; 39]	30 [23; 39]	0,068
ФВ (Simpson),%	65 [60; 70]	65 [60; 70]	0,697
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	22 [20; 24]	17 [16; 18]	< 0,0001
Максимальный градиент в покое, мм рт. ст.	37 [16; 76]	24 [13; 52]	< 0,0001
Максимальный градиент при провокации, мм рт. ст.	47 [19; 81]	39 [16; 64]	0,035
Митральная недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	79 (33,4%)	80 (25,3%)	0,230
РСДЛА, мм рт. ст.	36 [30; 42]	35 [30; 42]	0,431
ПЖ, четырехкамерная, мм	31 [28; 35]	30 [28; 34]	0,898
Толщина стенки ПЖ, мм	5 [4; 5]	4 [4; 5]	0,009

Примечание: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; ФВ — фракция выброса; ЭхоКГ — эхокардиография.

Рисунок 2. Профиль терапии на момент первичного обращения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России



Примечание: АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов; БетаАБ — бета-адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

мые факторы, влияющие на правильность диагноза ГКМП (табл. 3).

При анализе структуры базовой терапии отличия между группами в основном касались терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / сартанами и блокаторами кальциевых каналов, которая направлена на коррекцию сопутствующей патологии (рис. 2).

Обсуждение

В последние годы возраст пациентов на момент верификации диагноза ГКМП совпадает с процессом глобального старения населения. Нельзя исключить, что широкое внедрение ЭхоКГ в реальную клиническую практику и повышение осведомленности как врачей, так и пациентов в отношении диагноза ГКМП будут способствовать росту случайно вы-

МОДЕЛЬ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Показатель	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	Ехр (В)	95%-й доверительный интервал для Ехр (В)	
						нижняя	верхняя
Возраст пациента	0,007	0,011	0,437	0,509	1,007	0,986	1,029
Пол	0,305	0,256	1,420	0,233	1,356	0,822	2,239
Максимальная толщина стенки ЛЖ	-1,205	0,093	167,783	0,000	0,300	0,250	0,360
СД + НТГ	0,216	0,317	0,464	0,496	1,241	0,667	2,311
АГ	4,675	0,510	83,932	0,000	107,253	39,448	291,600
Константа	17,739	1,606	121,982	0,000	50577294,205		

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛЖ — левый желудочек; НТГ — нарушение толерантности к углеводам; СД — сахарный диабет.

явленных форм заболевания среди старшей возрастной группы. Данный факт подтверждает реестр SHaRe, где средний возраст пациентов с ГКМП после 2010 года на момент постановки диагноза составил 51 ± 16 лет [4]. Аналогичные возрастные тенденции зафиксированы и в нашем регистре среди лиц, удовлетворяющих критериям ГКМП.

С учетом увеличения возраста пациентов с ГКМП постепенно стираются возрастные различия между мужчинами и женщинами [12]. Данная тенденция четко прослеживается на примере пациентов так называемой «серой зоны». Однако в группе пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, женщины были значительно старше мужчин, как и в ранее опубликованном исследовании [6]. При анализе Американской административной базы данных установлено, что женщины с ГКМП чаще имеют АГ, сахарный диабет и склонны к развитию желудочковой тахикардии [12], что можно объяснить негативным влиянием сопутствующей патологии на процессы структурных изменений миокарда. Напротив, в нашем регистре гендерных различий по распространенности АГ нарушений углеводного обмена и желудочковой тахикардии не выявлено. Однако отмечено увеличение частоты фибрилляции предсердий у мужчин ($\chi^2 = 5,81$; $p = 0,016$), что ранее не регистрировалось при анализе большего числа пациентов с ГКМП [6].

В отличие от Европейского регистра кардиомиопатий (EURObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy registry), в котором доля пациентов с АГ составляла 37% [13], в нашем исследовании предшествующий анамнез АГ имели 69,2% пациентов первой группы. При этом распространенность сахарного диабета без учета нарушений толерантности к глюкозе (9,7%) была сопоставима с европейской когортой (10%). Столь большая заболеваемость АГ обусловлена прежде всего возрастом включенных в регистр пациентов, который в подгруппе пациентов с АГ составил $57,6 \pm 10,8$ года по сравнению с $44,1 \pm 14,5$ года без АГ.

Большая доля больных с обструктивной формой ГКМП (45,5%) в нашем регистре в группе пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, противоречит общей тенденции, продемонстрированной в регистре SHaRe, где градиент > 30 мм рт. ст. встречался у 28% пациентов [3]. По мнению исследователей регистра SHaRe, низкий процент обструктивных форм связан с увеличением когорты возрастных пациентов с неклассической формой ГКМП, отсутствием патологических вариантов в генах, кодирующих саркомерные белки, и менее выраженной гипертрофией миокарда. Эти тенденции наглядно демонстрирует вторая группа нашего регистра, где

доля обструктивной формы не превышала 27,1%. Напротив, в группе пациентов, удовлетворяющих критериям ГКМП, больший процент обструктивных форм связан как с кардиохирургической направленностью НМИЦ им. В. А. Алмазова, так и с более высоким процентом больных с АГ, имеющих вследствие многофакторной природы патологического процесса более выраженную гипертрофию миокарда.

Анализ настоящего регистра наглядно демонстрирует, что сопутствующая АГ приводит к увеличению риска развития желудочковых нарушений ритма ($\chi^2 = 15,5$; $p = 0,0005$) и фибрилляции предсердий ($\chi^2 = 8,63$; $p = 0,013$), потенцируя риск ВСС и системных тромбоэмболий у пациентов с ГКМП. Однако доля пациентов с ИКД в нашем регистре крайне мала. Вместе с тем количество пациентов с диагнозом ГКМП, кому показана, но не выполнена имплантация ИКД, в процентном отношении приближается к доле пациентов с ИКД в регистре SHaRe (21%) [4].

Заключение

В последние годы активно высказывается гипотеза о сложной молекулярно-генетической природе ГКМП, которая объясняет широкую фенотипическую вариабельность заболевания [14]. Совершенствование методов визуализации сердца и генетического тестирования привел к появлению большого количества пациентов (по данным ряда авторов, до 40%), относящихся к старшей возрастной группе и имеющих несаркомерные мутации [15]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на фенотипические проявления ГКМП в сочетании с расширенным генетическим скринингом, что позволит сформулировать новые подходы к дифференциальной диагностике заболевания.

Выводы

1. ГКМП все чаще диагностируется у пациентов с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как АГ и сахарный диабет, которые не только маскируют основное заболевание, но и утяжеляют его течение, потенцируя гипертрофию миокарда и приводя к развитию желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий.

2. Наиболее важными показателями при классификации пациентов с подозрением на ГКМП на сегодняшний день остается толщина стенки левого желудочка по эхокардиографическим данным и наличие АГ, диспропорциональной степени структурных изменений миокарда.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации № 122012000074–3. / This study has been supported by the Ministry of Health of Russian Federation, No. 122012000074–3.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018;6(5):376–378. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004
2. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(7):655–668.
3. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation.* 2018;138(14):1387–1398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
4. Canepa M, Fumagalli C, Tini G, Vincent-Tompkins J, Day SM, Ashley EA et al. SHaRe Investigators. Temporal trend of age at diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of the international sarcomeric human cardiomyopathy registry. *Circ Heart Fail.* 2020;13(9):e007230. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007230
5. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: interaction with genetics and environment. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):264–273. doi:10.1007/s11897-021-00526-x
6. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):e012041. doi:10.1161/JAHA.119.012041
7. Pearlman AS, Ryan T, Picard MH, Douglas PS. Evolving trends in the use of echocardiography: a study of medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(23):2283–2291. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.048
8. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):3022–3055. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.044
9. Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А., Александрова С. А., Берсенева М. И., Гордеев М. Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541 [Gabusenko SA, Gudkova AY, Koziołova NA, Alexandrova SA, Berseneva MI, Gordeev ML et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541. In Russian].
10. De la Rosa A, Shah M, Shiota T, Siegel R, Rader F. Comparing echocardiographic characteristics in genotype positive-phenotype positive hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(3):340–348. doi:10.1093/ehjci/jeab217
11. Чумакова О. С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический*

архив. 2020;92(9):63–69. doi:10.26442/00403660.2020.09.000558 [Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):63–69. doi:10.26442/00403660.2020.09.000558. In Russian].

12. Butzner M, Leslie D, Cuffee Y, Hollenbeak CS, Sciamanna C, Abraham TP. Sex differences in clinical outcomes for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the USA: a retrospective observational study of administrative claims data. *BMJ Open*. 2022;12(3):e058151. doi:10.1136/bmjopen-2021-058151

13. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J et al. Cardiomyopathy registry investigators group. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;9(1):42–53. doi:10.1093/ehjqcco/qcac006

14. Maron BA, Wang RS, Shevtsov S, Drakos SG, Arons E, Wever-Pinzon O et al. Individualized interactomes for network-based precision medicine in hypertrophic cardiomyopathy with implications for other clinical pathophenotypes. *Nat Commun*. 2021;12(1):873. doi:10.1038/s41467-021-21146-y

15. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620

Информация об авторах

Ежова Анастасия Викторовна — клинический ординатор по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4440-4819, e-mail: nastya_ez_1997@mail.ru;

Зайцев Вадим Витальевич — аспирант по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1905-2575, e-mail: zaytsev_vv@almazovcentre.ru;

Ишмухаметов Глеб Ильдарович — аспирант по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9496-6508, e-mail: ishmukhametov_gi@almazovcentre.ru;

Андреева София Евгеньевна — аспирант по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7306-9525, e-mail: andreeva_se@almazovcentre.ru;

Антонова Анна Петровна — клинический ординатор по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0000-3504-0449, e-mail: mortimer.evans@yandex.ru;

Даутов Дмитрий Рафагатович — клинический ординатор по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2428-2375, e-mail: dautov_dr@almazovcentre.ru;

Конасов Константин Станиславович — клинический ординатор по специальности «кардиология» кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0002-0159-7251, e-mail: konasov_ks@almazovcentre.ru;

Гуршченков Александр Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач — сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8494-0646, e-mail: gurshchenkov_av@almazovcentre.ru;

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела кардиоторакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5362-3226, e-mail: gordeev_ml@almazovcentre.ru;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru.

Author information

Anastasiya V. Ezhova, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4440-4819, e-mail: nastya_ez_1997@mail.ru;

Vadim V. Zaitsev, MD, Postgraduate Student in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1905-2575, e-mail: zaytsev_vv@almazovcentre.ru;

Gleb I. Ishmukhametov, MD, Postgraduate Student in Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1905-2575, e-mail: zaytsev_vv@almazovcentre.ru;

Sofia E. Andreeva, MD, Postgraduate Student in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-7306-9525, e-mail: andreeva_se@almazovcentre.ru;

Anna P. Antonova, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0000-3504-0449, e-mail: mortimer.evans@yandex.ru;

Dmitry R. Dautov, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2428-2375, e-mail: dautov_dr@almazovcentre.ru;

Konstantin S. Konasov, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0002-0159-7251, e-mail: konasov_ks@almazovcentre.ru;

Alexander V. Gurshchenkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8494-0646, e-mail: gurshchenkov_av@almazovcentre.ru;

Mikhail L. Gordeev, MD, PhD, DSc, Chief Researcher research department of Cardiothoracic surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5362-3226, e-mail: gordeev_ml@almazovcentre.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Non-Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331:616.9

Некоторые особенности поражения органов-мишеней у лиц с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в зависимости от контроля артериального давления

О. Г. Горячева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Горячева Ольга Георгиевна,
ФГБОУ ВО ПГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера
Минздрава России,
ул. Братьев Игнатовых, д. 2,
Пермь, Россия.
Тел.: 8 (342) 221–67–84.
E-mail: o.goryacheva@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.12.22 и принята к печати 13.02.23.*

Резюме

Цель исследования — изучить особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в зависимости от контроля артериального давления (АД) в рамках одномоментного клинического исследования. **Материалы и методы.** В условиях многопрофильного стационара проведено обследование 240 больных с ВИЧ-инфекцией. Диагноз ХСН подтверждался определением в плазме крови уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиографическими критериями и совокупностью клинических признаков. В дальнейшем были выбраны больные с ХСН и повышенным АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (40 человек) и с АД от 91/61 до 139/89 мм рт. ст. (76 человек). Всем больным проведено изучение в сыворотке крови уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), цистатина С для оценки фильтрационной функции почек, а также неинвазивная артериография с определением дневного АД в течение 3 часов с применением медицинского оборудования TensioMed ArterioGraph 24 (Великобритания). Полученные данные обрабатывались с применением программы Statistica 13.0 (Россия). **Результаты.** У больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, имеющих артериальную гипертензию (АГ), повышение АД было ассоциировано с субклиническим поражением артерий, проявляющимся увеличением индексов аугментации и скорости пульсовой волны, а также повышением концентрации TIMP-1 в сыворотке крови. Повышение АД сопровождалось снижением фильтрационной функции почек, что подтверждалось более высоким уровнем цистатина С сыворотки крови и более низкой скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной на основании цистатина С по формуле СКД-EPiCys. Поражение сердечной мышцы у этих пациентов ассоциировано с более частой диастолической дисфункцией левого желудочка, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и расширением левого предсердия, с большей частотой клапанных пороков сердца, тромбоцитопенией и дефицитом сывороточного железа в анамнезе, а также приемом

ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. **Заключение.** У больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН, имеющих АГ, АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. ассоциировано с субклиническим поражением артериальной стенки, фильтрационного аппарата почек и миокарда, в большей степени по типу диастолической дисфункции, ГЛЖ и дилатации левого предсердия. Применение ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы чаще встречается у лиц с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Ключевые слова: артериальное давление, хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Горячева О.Г. Некоторые особенности поражения органов-мишеней у лиц с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в зависимости от контроля артериального давления. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(4):380–391. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-380-391

Target organ damage in people with chronic heart failure infected with human immunodeficiency virus depending on blood pressure control

O. G. Goryacheva
Perm State Medical University Named
After Academician E. A. Wagner,
Perm, Russia

Corresponding author:
Olga G. Goryacheva,
Perm State Medical University Named
After Academician E. A. Wagner,
2 Ignatov Brothers str., Perm, Russia.
Phone: 8 (342) 221–67–84.
E-mail: o.goryacheva@mail.ru

Received 12 December 2022;
accepted 13 February 2023.

Abstract

Objective. To study target organ damage in patients with chronic heart failure (CHF) infected with the human immunodeficiency virus (HIV), depending on the control of blood pressure (BP) in a single-stage clinical study. **Design and methods.** We examined 240 patients with HIV infection in a multidisciplinary hospital. The diagnosis of CHF was confirmed by the plasma level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP), echocardiographic criteria, and clinical signs. Subsequently, patients with CHF and elevated BP $\geq 140/90$ mm Hg (40 people) and with BP from 91/61 to 139/89 mm Hg (76 people) were selected. In all patients we assessed serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and cystatin C to assess renal filtration function. We also performed non-invasive arteriography with the determination of daytime BP for 3 hours using TensioMed ArterioGraph 24 (Great Britain). The data were processed using the Statistica 13.0 program. **Results.** In patients with CHF and HIV infection BP $\geq 140/90$ mm Hg was associated with subclinical arterial disease, manifested by an increase in augmentation indices and pulse wave velocity, as well as an increase in serum level of TIMP-1. It was also accompanied by a decrease in the renal filtration function, which was confirmed by a higher serum level of cystatin C and a lower glomerular filtration rate calculated on the basis of cystatin C using the CKD-EPIcys. Myocardial remodeling in patients with CHF, HIV and elevated BP $\geq 140/90$ mm Hg is presented by a more frequent left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy (LVH), and left atrial dilatation. In patients with CHF and HIV infection, BP $\geq 140/90$ mm Hg is associated with a higher incidence of heart failure, thrombocytopenia and a history of serum iron deficiency, as well as the intake of protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Conclusions.** In patients with HIV infection

and CHF, an increase in BP \geq 140/90 mm Hg is associated with the subclinical damage of arterial wall, kidneys and myocardium (mainly diastolic dysfunction, LVH and left atrial dilatation). The use of protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors is more common in individuals with elevated BP \geq 140/90 mm Hg.

Key words: blood pressure, chronic heart failure, HIV infection

For citation: Goryacheva OG. Target organ damage in people with chronic heart failure infected with human immunodeficiency virus depending on blood pressure control. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):380–391. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-380-391

Введение

ВИЧ-инфекция продолжает сохранять характер пандемии, являясь социально значимым заболеванием. Так, в 2020 году количество зарегистрированных случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в мире достигло значения более 38 миллионов [1]. В последние годы продолжительность жизни лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, значительно возросла. Не секрет, что у больных с ВИЧ-инфекцией описано множество разнообразных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у них встречается в два раза чаще, чем у лиц без ВИЧ [2]. В литературе имеются данные о распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди ВИЧ-инфицированных в различных странах, что составляет от 8% в Польше [3] до 51% в Южно-Африканской Республике [4]. Своевременная диагностика и лечение АГ способствуют предотвращению развития таких опасных состояний, как метаболический синдром, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Встречаются литературные данные, демонстрирующие определенные факторы риска развития АГ у лиц, живущих с ВИЧ, например — активацию иммуновоспалительного синдрома и использование антиретровирусной терапии (АРТ) более 36 месяцев [1, 5]. Однако в литературе недостаточно раскрыты данные, отражающие поражения органов-мишеней у больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от уровня артериального давления (АД).

Цель исследования — изучить особенности поражения органов-мишеней у больных с ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в зависимости от контроля АД в рамках одномоментного клинического исследования.

Материалы и методы

Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (GCP). На протяжении 2019–2022 годов автором выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование — обследованы 240 пациентов многопрофильного стационара,

инфицированные ВИЧ. У 160 из них были выявлены признаки ХСН. Критериями включения в данное исследование являлось наличие ВИЧ-инфекции с уже уточненной ХСН (увеличение NT-proBNP $>$ 125 пг/мл; наличие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка, клиническая симптоматика ХСН). Критериями невключения в исследование были злокачественные новообразования, негативное девиантное поведение, а также наличие острого коронарного синдрома давностью менее 3 месяцев, инсульт или транзиторная ишемическая атака в последние 3 месяца, острая сердечная недостаточность или острая декомпенсация ХСН, а также отказ пациента от подписания информированного добровольного согласия.

Всем больным проведен одинаковый объем обследования — изучение в плазме крови уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиография, неинвазивная ангиография с помощью медицинского оборудования TensioMed ArterioGraph 24 (Великобритания), оценка тяжести сердечной недостаточности по Шкале оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева и тесту шестиминутной ходьбы. В рамках клинических рекомендаций выполнялись определение уровня CD4 лимфоцитов в крови и определение вирусной нагрузки. Всем больным в стационаре проведено лабораторное обследование в объеме общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением печеночной и почечной функции, липидограммы, а также коагулограмма. Концентрации NT-proBNP, цистатина С и С-реактивного белка определяли с помощью комплектов реактивов «Вектор Бест», Россия, методом иммуноферментного анализа на медицинском анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Для оценки коллагенового матрикса выполнено определение тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), для чего автором были приобретены реактивы компании Sanlong Biotech Co., Ltd, Китай, с помощью которых также выполнен иммуноферментный анализ. Структурно-функциональное состояние сердца определялось методом эхокардиографии на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) лично автором по методи-

ке, рекомендованной Европейским и Американским обществами эхокардиографии. Фракция выброса левого желудочка (%) определялась методом Simpson. Диастолическую дисфункцию левого желудочка автор выявляла по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового доплера, а также тканевой доплерографии. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) подтверждалась при увеличении индекса массы миокарда левого желудочка у мужчин более 115 г/м^2 , у женщин — более 95 г/м^2 .

Для участия в исследовании были выбраны больные с ХСН и цифрами среднесуточного АД от 91/61 мм рт. ст. ($n = 116$). АД определялось с помощью традиционной тонометрии механическим тонометром В. Well (Швейцария), а также с помощью ангиографа «ТензиоМед» с включенной опцией мониторинга АД на заданный промежуток времени (3 часа) в дневное время. За повышенное АД принимались случаи регистрации среднесуточного АД выше или равного 140/90 мм рт. ст. За нормальное АД принимались значения, которые, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [7], определены как оптимальное АД, нормальное АД и высокое нормальное АД, что составило значения систолического АД от 91 до 139 мм рт. ст., диастолического АД — от 61 до 89 мм рт. ст. В дальнейшем больные были распределены на две группы. Первую группу составили лица с нормальным АД (76 человек), вторую — с повышенным АД (40 человек). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программе Statistica 13.0 (Россия). Изначально проводился анализ распределений признаков по Колмогорову–Смирнову и Шапиро–Уилку. При нормальном распределении количественных признаков рассчитывались среднеарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), а при ненормальном распределении признаки представлялись в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей ($Me [LQ; UQ]$). Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявления признака и частоты выявления признака в процентах (%). При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. При попарном сравнении групп применялись критерии Манна–Уитни и χ^2 -квадрат. Для корреляционного анализа использовались методы Спирмена и Чупрова.

Результаты

Повышенные значения АД наблюдались в 25 % случаях у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН. Срав-

нение клинико-anamnestических характеристик пациентов в зависимости от уровня АД по группам обследуемых представлено в табл. 1. Все пациенты были сравнимы по возрасту, полу, вредным привычкам, индексу массы тела, функциональному классу ХСН. При этом полученные результаты демонстрируют, что у лиц с повышенным АД чаще, чем у лиц с нормальным АД, определяются клапанные пороки сердца в анамнезе ($p = 0,049$), тромбоцитопения ($p = 0,033$). А у лиц с нормальным АД чаще имел место прием антиретровирусной терапии (АРТ) ($p = 0,046$).

В табл. 2 представлены основные показатели инструментальных методов диагностики, отражающие диагностические критерии ХСН и АГ у больных с ВИЧ-инфекцией по группам, в зависимости от уровня АД. Так, у больных с повышенным АД чаще встречались диастолическая дисфункция, удлинение времени изоволюмического расслабления левого желудочка, ГЛЖ и увеличение объема левого предсердия. При этом у больных с нормальными цифрами АД значения фракции выброса левого желудочка (%) были ниже.

В табл. 3 представлены данные лабораторных исследований пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от уровня АД. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении в сыворотке крови больных с повышенным АД таких показателей, как ТИМР-1 сыворотки крови, цистатин С сыворотки крови, а также скорость клубочковой фильтрации, определенная по уровню концентрации цистатина С сыворотки крови.

В табл. 4 отдельно вынесены показатели неинвазивной артериографии. Полученные результаты демонстрируют высокую чувствительность индексов аугментации аорты, плечевой артерии, а также увеличение скорости пульсовой волны на аорте и плечевой артерии в группе больных с повышенным АД на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции. Данные показатели являются индексами жесткости, ригидности артериальной стенки. Впрочем, как и лабораторный показатель ТИМР-1, который, по литературным данным [6], значительно изменяет свою концентрацию при ГЛЖ, высокой ригидности артериальной стенки и является маркером ингибирования деградации коллагена в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов. Полученные данные могут свидетельствовать о повышении жесткости артериальной стенки у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, на фоне присоединения АГ. Так, в работе J. Hansson и соавторов, где в исследование включен 891 пациент с ВИЧ-инфекцией, доказана связь массы левого желудочка, толщины стенки левого желудочка и отрицательная связь с систолической функцией левого желудочка на фоне АГ (2021).

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (n = 116)**

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	p
Возраст, лет (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅)	36,5 [32,5; 40,0]	37,0 [34,0; 40,0]	0,277
Пол, мужской, n (%)	49 (64,47)	21 (47,72)	0,519
Курение, n (%)	48 (63,157)	31 (70,45)	0,095
Алкоголизм, n (%)	29 (38,157)	23 (52,27)	0,450
Наркопотребление, n (%)	58 (76,315)	30 (68,18)	0,154
ИМТ	19,84 [17,80; 21,50]	19,56 [17,13; 22,09]	0,682
ИМТ < 18,5 кг/м ² , n (%)	10 (13,157)	9 (20,45)	0,560
САД офисное, мм рт. ст.	121,50 [115,00; 131,00]	150,00 [146,00; 157,00]	< 0,001*
ДАД офисное, мм рт. ст.	72,05 [67,50; 78,00]	99,00 [83,000; 106,000]	< 0,001*
ИБС в анамнезе, n (%)	18 (23,68)	11 (27,50)	0,358
ИМ в анамнезе, n (%)	4 (5,26)	0 (0,00)	0,269
АКШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,31)	0 (0,00)	0,583
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	17 (22,37)	16 (40,00)	0,049*
ФП в анамнезе, n (%)	3 (3,94)	0 (0,00)	0,211
ИИ или ТИА в анамнезе, n (%)	3 (3,94)	0 (0,00)	0,211
СД, n (%)	5 (6,57)	0 (0,00)	0,472
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	30 (39,47)	17 (42,50)	0,509
ЛАГ, n (%)	34 (44,73)	21 (52,50)	0,432
Анемия, n (%)	65 (85,52)	32 (80,00)	0,118
Тромбоцитопения, n (%)	33 (43,42)	25 (62,50)	0,033*
Асцит, n (%)	16 (21,05)	12 (30,00)	0,486
Гидроторакс, n (%)	10 (13,15)	12 (30,00)	0,099
Перикардиальный выпот, n (%)	19 (25,00)	24 (60,00)	0,553
АРТ, n (%)	14 (18,42)	4 (10,00)	0,046*
Неподавленная вирусная нагрузка, n (%)	39 (62,9)	21 (61,6)	0,306

Примечание: АД — артериальное давление; АКШ — аортокоронарное шунтирование; АРТ — антиретровирусная терапия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИИ — ишемический инсульт; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФП — фибрилляция предсердий; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ (n = 116)

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	p
ЧСС покоя, уд./мин	83,000 [73,000; 98,000]	75,000 [70,000; 93,000]	0,149
ТШХ, м	400,000 [350,000; 420,000]	400,000 [200,000; 450,000]	0,638
ШОКС, баллов	6,065 [5,00; 7,00]	6,000 [4,000; 7,000]	0,382
ФК ХСН	2,000 [2,000; 3,000]	2,000 [2,000; 3,000]	0,056
ФВ ЛЖ, %	53,890 ± 11,199	60,194 ± 12,172	0,035*
DT, мс	80,500 [71,000; 102,000]	120,500 [77,000; 163,000]	0,668
Е/А ЛЖ	1,14 [0,95; 1,36]	1,466 [0,99; 1,62]	0,288
IVRT ЛЖ, мс	82,00 [65,00; 100,00]	93,00 [74,00; 115,00]	0,040*
Е/е'	6,920 [4,900; 14,125]	8,85 [5,63; 18,32]	0,277
ДД ЛЖ, n (%)	27 (43,54)	24 (60,00)	0,011*
ИОЛП, мл/м ²	42,200 [28,410; 52,280]	45,70 [33,60; 61,60]	0,209
Увеличение объема ЛП, n (%)	19 (30,64)	29 (87,87)	< 0,001*
ИММЛЖ, г/м ²	129,50 [105,30; 127,13]	151,00 [120,000; 175,000]	0,479
ГЛЖ, n/%	33 (43,421)	30 (90,9)	0,001*

Примечание: DT — время замедления потока раннего диастолического наполнения; е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца; IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка; АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; Е/А ЛЖ — максимальная скорость раннего/позднего наполнения левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП — индексированный объем левого предсердия; ЛП — левое предсердие; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В табл. 5 имеются лабораторные показатели, описывающие изменения системы крови в зависимости от уровня АД. Согласно полученным данным, у больных с АГ ниже содержание сывороточного железа и тромбоцитов.

В табл. 6 представлены особенности медикаментозной терапии пациентов с ВИЧ и ХСН в стационаре. Были просчитаны возможности взаимодействия всех групп лекарственных препаратов, которые пациенты принимали на день включения в исследование, и повышения АД. Это такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянты, ингибиторы протонной помпы, статины, нестероидные противовоспалительные препараты, цефалоспорины, защищенные пенициллины, карбапенемы, аминокликозиды, макролиды, противогрибковые, нитромидазолы, сульфаниламиды, препараты железа, антиангинальные, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы

интегразы. Получены статистически значимые данные о более частом употреблении пациентами с АГ ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина, что закономерно. Кроме этого, выявлено, что среди гипертоников значимо больше тех, кто постоянно принимает нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы в составе АРТ.

Обсуждение

В соответствии с клиническими рекомендациями по АГ у взрослых, изданными в Российской Федерации в 2020 году, предрасполагающими факторами для развития АГ являются возраст, избыточная масса тела, наследственная предрасположенность, избыточное потребление натрия, злоупотребление алкоголем и гиподинамия. При этом модифицирующими факторами, способствующими увеличению сердечно-сосудистого риска, являются социальная депривация, ожирение, отсутствие физической активности, психологический стресс, семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунные и другие воспалительные

**ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ,
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (n = 116)**

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	p
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,000 [4,300; 5,900]	5,050 [4,500; 6,000]	0,435
ОХС, ммоль/л	3,690 [3,600; 4,100]	3,500 [3,050; 3,750]	0,338
ЛПНП, ммоль/л	3,670 [2,040; 5,300]	2,100 [1,700; 2,400]	0,331
ЛПОНП, ммоль/л	0,625 [0,550; 0,700]	0,595 [0,545; 0,650]	0,115
ЛПВП, ммоль/л	1,485 [1,770; 1,200]	0,550 [0,500; 0,650]	0,063
ТГ, ммоль/л	1,350 [1,200; 1,500]	1,350 [1,200; 1,500]	0,076
Мочевина, ммоль/л	5,350 [3,800; 8,100]	4,80 [3,00; 10,90]	0,699
Общий белок	68,00 [58,00; 75,00]	67,00 [62,00; 71,00]	0,978
АЛТ, ед/л	30,000 [18,00; 56,00]	30,00 [16,00; 63,00]	0,577
АСТ, ед/л	47,500 [25,500; 91,500]	60,00 [35,00; 78,00]	0,066
Альфа-амилаза, ед/л	66,000 [57,000; 123,000]	33,00 [31,00; 69,00]	0,671
Na ⁺ , ммоль/л	141,75 [138,00; 144,00]	140,00 [137,00; 142,60]	0,322
K ⁺ , ммоль/л	4,050 [3,800; 4,500]	3,80 [3,60; 4,50]	0,091
Билирубин общий, мкмоль/л	12,00 [10,00; 29,30]	13,00 [10,50; 17,50]	0,891
Креатинин, ммоль/л	88,00 [71,00; 114,00]	97,00 [66,00; 147,00]	0,326
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м ²	91,00 [60,00; 108,00]	80,00 [55,00; 119,00]	0,437
Прокальцитонин, нг/мл	6,90 [0,76; 8,36]	1,08 [0,00; 3,20]	0,298
Фибриноген, мг/л	116,90 [65,00; 375,00]	137,950 [61,700; 570,550]	0,312
CD4 кл/мкл	225,00 [35,00; 470,00]	165,00 [69,00; 300,00]	0,779
CD4 < 200 кл/мкл	13 (20,96)	11 (33,33)	0,189
СРБ сыворотки, мг/л	18,70 [3,85; 88,00]	12,00 [0,00; 31,00]	0,203
СРБ > 5 мг/л	18 (29,03)	7 (21,2)	0,441
NT-proBNP плазмы крови, пг/мл	424,5 [223,30; 951,70]	469,80 [283,980; 1138,50]	0,099
NT-proBNP плазмы крови > 1500пг/ мл, n/%	12 (19,35)	7 (21,21)	0,814
ST-2 сыворотки, пг/мл	116,900 [94,600; 134,800]	96,900 [74,400; 117,600]	0,119
TIMP-1 сыворотки, пг/мл	31,10 [17,70; 46,80]	19,00 [14,50; 41,20]	0,016*
Цистатин С сыворотки крови, мкг/мл	1,370 [0,690; 1,860]	2,010 [1,070; 4,970]	0,013*
СКФ по цистатину С мл/мин/1,73м ²	51,00 [35,00; 122,00]	33,00 [10,00; 76,00]	0,002*

Примечание: СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CD — кластер дифференциации антигенов; СРБ — С-реактивный белок; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназа-1; АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ОХС — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ МЕТОДОМ НЕИНВАЗИВНОЙ АРТЕРИОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АППАРАТА “TENSIOMED ARTERIOGRAPH 24” (n = 116)

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	P
МАР, мм рт. ст.	90,00 [84,00; 95,00]	116,00 [103,00; 119,00]	< 0,001*
РР, мм рт. ст.	49,00 [42,00; 54,00]	58,00 [51,00; 63,00]	< 0,001*
АIXао, %	6,80 [1,10; 16,50]	20,10 [19,50; 37,60]	< 0,001*
АIX br mean, ед.	-60,9[-7,22; -41,80]	-34,50 [-83,60; -35,80]	< 0,001*
РРао	36,00 [30,00; 42,00]	53,00 [48,00; 54,00]	< 0,001*
РWао, м/с	7,20 [6,90; 8,80]	7,50 [7,30; 8,90]	< 0,001*

Примечание: АIX br mean — индекс аугментации в плечевой артерии; АIXао — индекс аугментации в аорте; МАР — среднее артериальное давление; РР — пульсовое давление; РРао — пульсовое давление в аорте; РWао — скорость распространения пульсовой волны в аорте; АД — артериальное давление; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Все показатели рассчитаны аппаратом TensioMed.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	P
СОЭ, мм/ч	41,00 [25,00; 60,00]	40,00 [18,00; 59,000]	0,777
Сывороточное железо, мкмоль/л	2,900 [1,100; 5,800]	1,550 [1,100; 4,900]	< 0,001*
Тромбоциты, тыс/мкл	162,00 [100,00; 261,00]	137,00 [102,00; 203,00]	0,016*
Эритроциты, млн/мкл	3,35 [3,00; 3,80]	3,30 [3,00; 3,50]	0,565
Гемоглобин, г/л	88,50 [75,00; 109,00]	103,00 [79,00; 115,00]	0,237
Гематокрит, %	31,00 [24,00; 34,400]	26,20 [21,00; 33,00]	0,590
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	3,90 [3,60; 5,10]	6,30 [4,20; 9,30]	0,912

Примечание: АД — артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

заболевания, большие психические расстройства, фибрилляция предсердий, ГЛЖ, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна, а также лечение инфекций при наличии ВИЧ [7]. Повышенные уровни АД при контроле в медицинском учреждении или вне его имеют независимую прямую связь с развитием фатальных сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности [8]. В данном одномоментном скрининговом клиническом исследовании с включением пациентов, инфицированных ВИЧ, с уже установленным диагнозом ХСН удалось выявить некоторые особенности поражения органов-мишеней — миокарда, почек и сосудистой стенки, на фоне повышенного АД. В лите-

ратуре имеются описания различных морфотипов пациентов с АГ и ВИЧ-инфекцией, но ни один из них не включает в себя уже доказанную ХСН. Так, в работе G. N. D. Cunha и соавторов (2018) длительный срок ВИЧ-инфекции, длительный период АРТ и широкое запястье коррелировали с АГ. В южноафриканской популяции [4] факторами, связанными с АГ, оказались возраст, пол, инсульт в анамнезе и продолжительность посещения клиники. В работе K. N. Mutengo и соавторов (2022) внимание уделено сбоям в работе эпителиальных натриевых каналов как основному патогенетическому механизму в развитии АГ у лиц, живущих с ВИЧ. Потенциальными механизмами развития АГ у ВИЧ-инфицированных

**ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НАЗНАЧЕННЫЕ ПАЦИЕНТАМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПРОХОДЯЩИМ ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРЕ (n = 116)**

Показатель	Пациенты с нормальным АД (n = 76)	Пациенты с повышенным АД (n = 40)	p
ИАПФ, n (%)	27 (35,52)	27 (67,50)	0,001*
АРА, n (%)	5 (6,57)	9 (22,5)	0,012*
Диуретики, n (%)	27 (35,52)	12 (30,00)	0,549
Бета-блокаторы, n (%)	13 (17,10)	2 (5,00)	0,064
АМКР, n (%)	27 (35,52)	9 (22,50)	0,149
Антикоагулянты, n (%)	2 (2,63)	3 (7,50)	0,219
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	23 (30,26)	9 (22,50)	0,373
НПВС, n (%)	35 (46,05)	12 (30,00)	0,094
Цефалоспорины, n (%)	58 (76,31)	28 (70,00)	0,460
Защищенные пенициллины, n (%)	12 (15,78)	2 (5,00)	0,090
Карбапенемы, n (%)	6 (7,89)	4 (10,00)	0,701
Аминогликозиды, n (%)	6 (7,89)	1 (2,50)	0,246
Макролиды, n (%)	43 (56,57)	18 (45,00)	0,235
Флуконазол, n (%)	16 (21,05)	5 (12,50)	0,255
Нитромидазолы, n (%)	17 (22,36)	6 (15,00)	0,344
Ко-тримоксазол, n (%)	36 (47,36)	13 (32,50)	0,123
Препараты железа, n (%)	9 (11,84)	6 (15,00)	0,630
Антиангинальные, n (%)	8 (10,52)	3 (7,50)	0,596
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, n (%)	4 (5,26)	11 (27,50)	0,007*
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, n (%)	14 (18,42)	3 (7,50)	0,113
Ингибиторы протеазы, n (%)	0 (0,00)	8 (20,00)	0,001*
Ингибиторы интегразы, n (%)	3 (3,94)	0 (0,00)	0,203

Примечание: АД — артериальное давление; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

может являться ВИЧ-ассоциированное хроническое воспаление, в том числе непосредственно в эндотелии и мышечной стенке крупных артерий, а также иммуносупрессия [3, 11]. Гликопротеин 120 в эпителиальных натриевых каналах является мишенью вируса иммунодефицита, нарушение функции этого белка непосредственно приводит к прямому вирус-опосредованному повреждению эндотелия. Гликопротеин 120 выступает как агонист воспалительных цитокинов наряду с фактором некроза опухоли альфа, интерлейкинами 6 и 8, поэтому при воспалении он значительно повреждается. Прием АРТ более 3 лет способствует повышению массы тела, активации адипоцитов, что ведет к снижению концентрации инсулина и формированию инсулинорезистентности, повышению уровня глюкозы

и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в результате чего значительно увеличивается проходимость ионов натрия через эпителиальные каналы, возникает раздражение эндотелия, вазоконстрикция, повышение сосудистой проницаемости, атеросклероз, после чего развивается АГ [10]. В европейской популяции [3] распространенность АГ среди ВИЧ-инфицированных составила от 8 до 34% в разных возрастных группах, мужчины заболевали чаще, чем женщины. При этом между АГ и АРТ не наблюдалось связи, а АГ развивалась у лиц с низким значением CD4. Кроме того, у польских пациентов с ВИЧ-инфекцией курение коррелировало с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и смешанной дислипидемией. По данным китайских исследователей [5, 9], подавленная вирусная на-

грузка является главным фактором риска развития АГ у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. В работе латиноамериканских коллег [1] доказано, что у ВИЧ-инфицированных с АГ превалирует систолическая АГ в 11,9–35% случаев, а факторами риска развития АГ у ВИЧ-инфицированных являются возраст, продолжительность ВИЧ-инфекции, использование АРТ, наличие АГ у кровных родственников, низкий уровень CD4+Т-лимфоцитов, малоподвижный образ жизни, индекс массы тела > 25 кг/м², высокие значения окружности талии, уровень триглицеридов > 150 мг/дл, гипергликемия > 100 мг/дл, общий холестерин > 200 мг/дл, высокие значения CD4+Т-лимфоцитов, африканская раса, женский пол, наличие хронической болезни почек, стресс, депрессия, низкая социальная и низкая интеллектуальная активности, липодистрофия и курение. Доказана роль класса ингибиторов протеаз в развитии АГ, их взаимодействие с кальциевыми каналами, а также классовое взаимодействие с блокаторами кальциевых каналов, приводящее к уменьшению эффективности последних [12]. В данном исследовании употребление ингибиторов протеаз наряду с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы также было значимым у пациентов с повышенным АД. Ингибиторы протеаз способствуют развитию ишемической болезни сердца, липодистрофии, инсулинорезистентности, дислипидемии и инфаркта миокарда [1]. По данным европейских авторов [10], развитию АГ у ВИЧ-инфицированных способствуют генетическая предрасположенность, образ жизни, сопутствующие заболевания, такие как ожирение, изменения в составе тела, связанные с АРТ, а также иммунодефицит, воспаление и эффекты АРТ. Полученная в данной работе комбинация признаков, изменения которых значимы для повышения АД у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, может представлять собой новый морфотип пациента, проживающего на территории Пермского края, включающий увеличение объема левого предсердия, ГЛЖ, диастолическую дисфункцию левого желудочка, клапанные пороки сердца в анамнезе, увеличение уровня цистатина С и снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С, тромбоцитопению и снижение сывороточного железа, повышение жесткости сосудистой стенки.

ГЛЖ и повышение жесткости сосудистой стенки кроме инструментальных методов исследования подтверждались увеличением концентрации ТИМР-1 в сыворотке крови. Известно, что ТИМР-1 является маркером локального и системного фиброза. Имеются данные о его значительном повышении в ткани келоидного рубца [17], в сыворотке крови при фиброзе печени [18], тяжелом легочном фиброзе

[19]. Представлены данные о его повышении в сыворотке крови у больных с аортальным стенозом и фибрилляцией предсердий, что авторы связывают с интенсификацией процесса фиброобразования кардиомиоцитов и повышением жесткости фиброзного кольца аортального клапана [20]. Описано повышение концентрации ТИМР-1 при состояниях, сопровождающихся поражением микроциркуляторного русла — заболеваниях пародонта [21] и диабетической ретинопатии [22]. Присутствуют литературные данные о ТИМР-1 как лабораторном маркере жесткости артериальной стенки — так, в работе М. Rajzer и соавторов [23] показана значимость ТИМР-1 как маркера фиброза, непосредственно вовлеченного в процесс формирования жесткости артериальной стенки и миокарда, показаны положительные результаты лечения больных с АГ, которые коррелируют со снижением показателей артериальной жесткости, в том числе и с уровнем ТИМР-1 в сыворотке крови. В нашей работе также показано увеличение концентрации ТИМР-1 наряду с характерными изменениями индексов аугментации и развитием ГЛЖ, что может свидетельствовать о повышении жесткости артериальной стенки и развитии ГЛЖ у больных с ВИЧ-инфекцией при присоединении АГ.

Анемия как самое распространенное гематологическое осложнение ВИЧ-инфекции является одним из ключевых показателей ее тяжести и предиктором смерти от ее осложнений [14]. Анемия и тромбоцитопения часто проявляются вместе; так, по данным метаанализа А. Marchionatti, М. М. Parisi, анемия встречается в популяции ВИЧ-инфицированных в 7,2–84% случаев, а тромбоцитопения — в 4,5–26,2% случаев. Распространенность тромбоцитопении и анемии усугубляется количеством CD4+Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл и повышенной вирусной нагрузкой; при этом, в целом, АРТ оказывает благотворное влияние, снижая частоту тромбоцитопении и анемии, за исключением схемы АРТ на основе зидовудина, которая усугубляет анемическое состояние [15]. Остается дискуссионным вопрос о роли тромбоцитопении и дефицита сывороточного железа в патогенезе АГ у ВИЧ-инфицированных с ХСН, однако эти нарушения чаще встречаются в группе больных с повышенным АД.

Выводы

У больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией при наличии АГ:

1. Чаще имеет место субклиническое поражение артерий, проявляющееся увеличением индексов аугментации и скорости пульсовой волны, а также повышением концентрации ТИМР-1 в сыворотке крови.

2. Значительнее выражено поражение фильтрационной функции почек, что подтверждалось более высоким уровнем цистатина С сыворотки крови и более низкой скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной на основании цистатина С по формуле СКД-EPiсус.

3. Поражение сердечной мышцы ассоциировано с более частой диастолической дисфункцией левого желудочка, ГЛЖ и расширением левого предсердия.

4. В анамнезе чаще встречались клапанные пороки сердца, тромбоцитопения и дефицит сывороточного железа.

5. При анализе АРТ в данной группе пациентов статистически значимо выше количество лиц, принимающих ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Финансирование / Financing

Исследование полностью финансировалось из личных средств автора. / The study was fully funded from the author's personal funds.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Lima MAC, Cunha GHD, Galvão MTG, Rocha RP, Franco KB, Fontenele MSM. Systemic arterial hypertension in people living with HIV/AIDS: integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(6):1309–1317. doi:10.1590/0034-7167-2016-0416
- Feinstein MJ, Steverson AB, Ning H, Pawlowski AE, Schneider D, Ahmad FS et al. Adjudicated heart failure in HIV-infected and uninfected men and women. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(21):e009985. doi:10.1161/JAHA.118.009985
- Rogalska-Płońska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, Stempkowska J, Kocbach P, Kowalczyk-Kot A et al. Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. *Kardiol Pol.* 2017;75(12):1324–1331. doi:10.5603/KP.a2017.0148
- Okyere J, Ayebe C, Owusu BA, Dickson KS. Prevalence and factors associated with hypertension among older people living with HIV in South Africa. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1684. doi:10.1186/s12889-022-14091-y
- Xu Y, Chen X, Wijayabahu A, Zhou Z, Yu B, Spencer EC et al. Cumulative HIV viremia copy-years and hypertension in people living with HIV. *Curr HIV Res.* 2020;18(3):143–153. doi:10.2174/1570162X18666200131122206
- Сафарова А. Ф., Ахметов Р. Е., Виллевалде С. В. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки. *Клиническая фармакология и терапия.* 2011;20(3):71–74 [Safarova AF, Akhmetov RE, Villevalde SV. The role of myocardial fibrosis in the development of left ventricular remodeling and modern methods of its assessment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;20(3):71–74. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava JD, 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. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–1913. doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8
- Van Zoest RA, van den Born BH, Reiss P. Hypertension in people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(6):513–522. doi:10.1097/COH.0000000000000406
- Cunha GHD, Lima MAC, Galvão MTG, Fecine FV, Fontenele MSM, Siqueira LR. Prevalence of arterial hypertension and risk factors among people with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e3066. doi:10.1590/1518-8345.2684.3066
- Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(8):530–540. doi:10.1016/j.jash.2017.06.004
- Jackson IL, Okonta JM, Ukwe CV. HIV and hypertension-related knowledge and medication adherence in HIV seropositive persons with hypertension. *J Public Health (Oxf).* 2022;44(1):e79–e87. doi:10.1093/pubmed/fdaa221
- Mutengo KH, Masenga SK, Mwesigwa N, Patel KP, Kirabo A. Hypertension and human immunodeficiency virus: a paradigm for epithelial sodium channels? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:968184. doi:10.3389/fcvm.2022.968184
- Abioye AI, Andersen CT, Sudfeld CR, Fawzi WW. Anemia, iron status, and HIV: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1334–1363. doi:10.1093/advances/nmaa037
- Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *Int Health.* 2021;13(2):98–109. doi:10.1093/inthealth/ihaa036. PMID: 32623456
- Hansson J, Lind L, Hulthe J, Sundström J. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):297–303. doi:10.1097/HJR.0b013e3283213108
- Simon F, Bergeron D, Larochelle S, Lopez-Vallé CA, Genest H, Armour A et al. Enhanced secretion of TIMP-1 by human hypertrophic scar keratinocytes could contribute to fibrosis. *Burns.* 2012;38(3):421–427. doi:10.1016/j.burns.2011.09.001
- Nie QH, Duan GR, Luo XD, Xie YM, Luo H, Zhou YX et al. Expression of TIMP-1 and TIMP-2 in rats with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(1):86–90. doi:10.3748/wjg.v10.i1.86
- Wang BL, Tu YY, Fu JF, Zhong YX, Fu GQ, Tian XX et al. Unbalanced MMP/TIMP-1 expression during the development of experimental pulmonary fibrosis with acute paraquat poisoning. *Mol Med Rep.* 2011;4(2):243–248. doi:10.3892/mmr.2011.425
- Fragao-Marcues M, Miranda I, Martins D, Barroso I, Mendes C, Pereira-Neves A et al. Atrial matrix remodeling in atrial fibrillation patients with aortic stenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):468. doi:10.1186/s12872-020-01754-0
- de Brouwer P, Bikker FJ, Brand HS, Kaman WE. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res.* 2022;57(2):235–245. doi:10.1111/jre.12957
- Jayashree K, Yasir M, Senthilkumar GP, Ramesh Babu K, Mehalingam V, Mohanraj PS. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic

retinopathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):869–873. doi:10.1016/j.dsx.2018.05.006

23. Rajzer M, Wojciechowska W, Kameczura T, Olszanecka A, Fedak D, Terlecki M et al. The effect of antihypertensive treatment on arterial stiffness and serum concentration of selected matrix metalloproteinases. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):760–770. doi:10.5114/aoms.2016.58825

24. Masenga SK, Elijovich F, Koethe JR, Hamooya BM, Heimbürger DC, Munsaka SM et al. Hypertension and metabolic syndrome in persons with HIV. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(10):78. doi:10.1007/s11906-020-01089-3

Информация об авторе

Горячева Ольга Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3336–229X, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.

Author information

Olga G. Goryacheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University Named After Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0002–3336–229X, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331:616.9

Риск развития неблагоприятных сосудистых событий после каротидной эндартерэктомии: десятилетний кагамнез

Л. Ф. Бикбулатова¹, И. А. Лакман², Л. Р. Ахмадеева¹,
Н. Ш. Загидуллин¹, В. В. Плечев¹, Ю. О. Уразбахтина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия.

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологии», Уфа, Россия

Контактная информация:

Лакман Ирина Александровна,
ФГБОУ ВО «Уфимский университет
науки и технологии»,
ул. З. Валиди, д. 32, Уфа,
Россия, 450076.
E-mail: Lackmania@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
15.01.23 и принята к печати 13.02.23.*

Резюме

Значительный атеросклеротический стеноз сонных артерий может спровоцировать ишемический инсульт и служит одним из факторов, учитываемых для определения показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). **Цель исследования** — выявление факторов риска развития неблагоприятных сосудистых событий (НСС) после перенесенной КЭЭ в среднесрочные (5 и 7 лет) и долгосрочный (10 лет) периоды. **Материалы и методы.** 257 пациентам были проведены реконструктивные операции на сонных артериях с 2007 по 2010 год, в период 1–1,5 года после операции были оценены регулярность приема назначенных лекарственных препаратов, активность жизнедеятельности по индексу Бартел, шкале FIM, шкалам тревоги, депрессии и оценки психического статуса (MMSE), а также липидный профиль. Отслеживались долгосрочные конечные точки (смерть или острое нарушение мозгового кровообращения) в течение 5–10 лет после хирургического вмешательства. 129 пациентов выпали на разных этапах, 47 умерли за исследуемый период (из них 30 умерло от сердечно-сосудистых заболеваний), у 37 был инсульт. В качестве инструмента анализа выживаемости использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** Пожилой возраст (старше 60 лет) на момент операции увеличивает риск смерти и наступления НСС в период до 5, 7 и 10 лет после ее проведения в 1,106 (1,245) раза, в 1,137 (1,247) и 1,182 (1,182) раза соответственно; фактор курения увеличивает риск смерти в течение 5, 7 и 10 лет после ее проведения в 2,963, в 2,419 и в 2,44 раза соответственно; наличие диагностированной депрессии в соответствии со шкалой HADS (часть II) увеличивает риск смерти после проведения КЭЭ в период до 5 лет в 1,176 раза; возрастание коэффициента атерогенности на каждую единицу относительно среднего значения (3,0) приводит к росту риска смертельного исхода или наступления НСС в период 5 лет после проведенной операции в 1,915 (2,159) раза, в период 7 лет — в 1,966 (2,183) и в период 10 лет — в 1,991 (2,264) раза; каждый дополнительный балл индекса Бартел относительно среднего значения (95 баллов) снижал риск смерти или наступления НСС в 5-летний период на 7 (9,5) % по сравнению с базовым, в 7- и 10-летние периоды — на 4,5 (9) и 10 (10,5) % соответственно; уменьшение приверженности к лекарственной терапии увеличивает риск смертельного исхода в период до 7 лет — в 1,406 раза, до 10 лет — в 1,426 раза; отсутствие регулярного приема ацетилсалициловой кислоты увеличивает для пациента риск НСС в 5-летний период после проведения

операции в 3,278 раза, в 7-летний период — в 2,892 раза, в 10-летний период — в 2,837 раза; каждый дополнительный балл по шкале MMSE от среднего значения (28 баллов) уменьшает риск смерти в период до 10 лет после КЭЭ по сравнению с базовым риском в 1,51 раза, женский пол увеличивает риск наступления НСС в период до 5, 7 и 10 лет в 4,762, в 3,952 и 3,484 раза соответственно. **Заключение.** Выделены факторы риска развития НСС после перенесенной КЭЭ при длительном наблюдении, которые могут быть использованы при составлении системы персонифицированных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, неблагоприятные сосудистые события, анализ выживаемости, модель Кокса

Для цитирования: Бикбулатова Л. Ф., Лакман И. А., Ахмадеева Л. Р., Загидуллин Н. Ш., Плечев В. В., Уразбахтина Ю. О. Риск развития неблагоприятных сосудистых событий после каротидной эндартерэктомии: десятилетний катамнез. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):392–401. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-392-401

Risk of adverse vascular events after carotid endarterectomy: a ten-year follow-up

L. F. Bikbulatova¹, I. A. Lakman², L. R. Akhmadeeva¹, N. Sh. Zagidullin¹, V. V. Plechev¹, Yu. O. Urazbakhtina²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Corresponding author:

Irina A. Lakman,
Ufa University of Science
and Technology,
32 Z. Validi str., Ufa, 450076 Russia.
E-mail: Lackmania@mail.ru

Received 15 January 2023;
accepted 13 February 2023.

Abstract

Significant atherosclerotic stenosis of the carotid arteries can provoke ischemic stroke and is one of the factors considered when assessing eligibility for carotid endarterectomy (CEE). **Objective.** To identify risk factors for the development of adverse vascular events (AVE) after undergoing CEA in the medium-term (5 and 7 years) and long-term (10 years) follow-up. **Design and methods.** In total, 257 patients underwent reconstructive surgery on the carotid arteries in the period from 2007 to 2010, and at 1–1,5-year follow-up after the operation, we assessed the regularity of taking prescribed medications, vital activity according to the Barthel index, FIM scale, scales of anxiety, depression and mental status assessment (MMSE); and lipid profile. Long-term endpoints (death or acute cerebrovascular accident) were registered for 5–10 years after surgery. During follow-up, 129 patients dropped out at different stages of the study, 47 died during the study period (30 died from cardiovascular disease), 37 had a stroke. Cox's proportional hazards model was used as a tool for survival analysis. **Results.** Older age (over 60 years) at the time of surgery increases the risk of death and the onset of AVE in the period up to 5, 7 and 10 years after surgery by 1,106 (1,245) times, 1,137 (1,247) and 1,182 (1,182) times, respectively; smoking increases the risk of death within 5, 7 and 10 years by 2,963, 2,419 and 2,44 times; the presence of diagnosed depression in accordance with the HADS scale (part II) increases the risk of death after CEE in the period up to 5 years by 1,176 times. An increase in the atherogenicity coefficient by each unit relative to the average value (3,0) leads to an increase in the risk of death or the onset of AVE in the period of 5 years after the operation by 1,915 (2,159) times, in the period of 7 years — by 1,966 (2,183), and in 10 years — by 1,991 (2,264) times. Each additional point of the Barthel index relative to the mean value (95 points) reduced the risk of death or the onset of AVE

in a 5-year period by 7 (9,5) % compared to the baseline, in 7 and 10-year periods by 4,5 (9) and 10 (10,5) %, respectively. A decrease in adherence to drug therapy increases the risk of death in the period up to 7 years — by 1,406 times, in 10 years — by 1,426 times. The lack of regular intake of acetylsalicylic acid increases the risk of AVE in the 5-year period after the operation by 3,278 times, in 7 years — by 2,892 times, in 10 years — by 2,837 times; each additional point of the MMSE scale from the mean value (28 points) reduces the risk of death in the period up to 10 years after CEE compared with the baseline risk by 1,51 times, the female gender increases the risk of AVE in the period up to 5, 7 and 10 years by 4,762, 3,952 and 3,484 times, respectively. **Conclusions.** Risk factors for the development of AVE after long-term follow-up after CEE have been identified, which can be used for the personalized preventive measures.

Key words: carotid endarterectomy, adverse vascular events, survival analysis, Cox model

For citation: Bikbulatova LF, Lakman IA, Akhmadeeva LR, Zagidullin NSh, Plechev VV, Urazbakhtina Yu O. Risk of adverse vascular events after carotid endarterectomy: a ten-year follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):392–401. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-392-401

Введение

Атеросклероз носит системный характер, и одной из самых опасных локализаций атеросклеротических бляшек являются крупные магистральные артерии, например — сонные. Значительный (> 50%) стеноз сонных артерий может спровоцировать ишемический инсульт и служит одним из факторов, учитываемых для определения показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Как известно, целью проведения КЭЭ является профилактика неблагоприятных сосудистых событий (НСС) (инсульт, транзиторной ишемической атаки, смерти); в связи с этим актуальной задачей становится долгосрочный прогноз выживаемости и наступления НСС после данного оперативного вмешательства. Существуют несколько вариантов КЭЭ, в частности — «классическая» и эверсивная [1].

Однако КЭЭ не является панацеей: атеросклеротический процесс продолжает прогрессировать в постоперационном периоде, и можно ожидать неблагоприятные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), которые могут быть как следствием системного атеросклероза, так и локального прогрессирования атеросклероза в сонной артерии в зоне вмешательства [2]. В ряде работ выявлены факторы риска, которые могут ускорять наступление НСС в период до трех лет после проведения КЭЭ. В частности, в работе А. Н. Казанцева и соавторов (2019) были проанализированы конечные точки у 1035 пациентов после КЭЭ и были определены следующие предикторы риска развития НСС: фракция выброса левого желудочка < 39%, наличие нестабильной бляшки в сонной артерии, наличие окклюзии сонной артерии, длительность пережатия артерии более 40 минут во время хирургического вмешательства и наличие аорто- или маммарнокоронарного шунтирования в анамнезе [3]. Для углубленного анализа выживаемости необходимо использовать создание кривых Каплана–Майера в течение длительного периода времени после вме-

шательства. Так, предиктивный анализ появления рестеноза, контралатерального каротидного развития болезни, инсульта и смерти в периоды 2, 5 и 10 лет, проведенный с использованием регрессии Кокса, описан в работе [4]. Авторами было выявлено, что на увеличение риска появления рестеноза в долгосрочной перспективе влияет наличие артериальной гипертонии, женский пол и проведение КЭЭ в возрасте < 65 лет. На основе проведенного анализа также было выявлено, что риск развития контралатеральной атеросклеротической болезни в период до 10 лет повышается у курящих людей, риск развития инсульта увеличивает наличие неврологической очаговой симптоматики и почечной недостаточности, уменьшает его постоянная медикаментозная терапия с приемом статинов. В работе E. D. Avgerinos и соавторов (2015) на основе данных о проведенных КЭЭ у 1639 пациентов было показано, что способ хирургического вмешательства не оказывает влияние на развитие НСС в долгосрочной перспективе [5]. По данным тех же авторов, при анализе 5- и 10-летней выживаемости и развития НСС у пациентов, перенесших КЭЭ, выявили, что на долгосрочную выживаемость положительно влияет регулярный прием статинов и то, что проведение КЭЭ позволяет снизить риск инсульта в относительно долгосрочной перспективе, но не снижает вероятность появления таких событий, как инсульт или рестеноз, которые требуют серьезных сосудистых вмешательств [6]. Таким образом, опубликованы данные о различных факторах риска наступления НСС у больных с атеросклерозом, перенесших КЭЭ, и во многих исследованиях указывается различная продолжительность катамнеза послеоперационно наблюдения.

Цель исследования — выявление и количественная оценка факторов риска развития НСС после перенесенной КЭЭ в среднесрочные (5 и 7 лет) и долгосрочные (10 лет) периоды.

Материалы и методы

Дизайн исследования представлен на рисунке. У 257 пациентов были проведены операции КЭЭ в период с 2007 по 2010 годы в стационарах города Уфы по методу эверсионной или классической КЭЭ. Отслеживались долгосрочные НСС (смерть или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 10 лет после хирургического вмешательства. В качестве метода отслеживания использовались устный опрос и выкопировка данных из медицинской документации пациентов. В общей сложности, в базу данных внесены сведения о 257 больных, из них со 129 была потеряна связь на разных этапах, 47 умерли за исследуемый период (30 из них умерло по причине сердечно-сосудистых заболеваний), у 37 было ОНМК.

Оценку долгосрочной выживаемости (5, 7 и более 10 лет) больных после перенесенной КЭЭ проводили с использованием инструментов анализа выживаемости. В анализе используется функция выживания: $S(t) = P(T \geq t)$, которая определяет вероятность того, что пациент проживет как минимум t единиц времени после проведенного оперативного вмешательства. Помимо определения переменной, отвечающей за период времени от проведения операции до наступления события (смерти или повторного ОНМК) или отсутствия данных осложнений в рассматриваемые временные промежутки, была сформирована цензурированная переменная, содержащая неполные данные, то есть информацию

о пациентах, связь с которыми была потеряна по различным причинам (рисунок), либо наступила их смерть, не обусловленная сосудистыми причинами (рисунок).

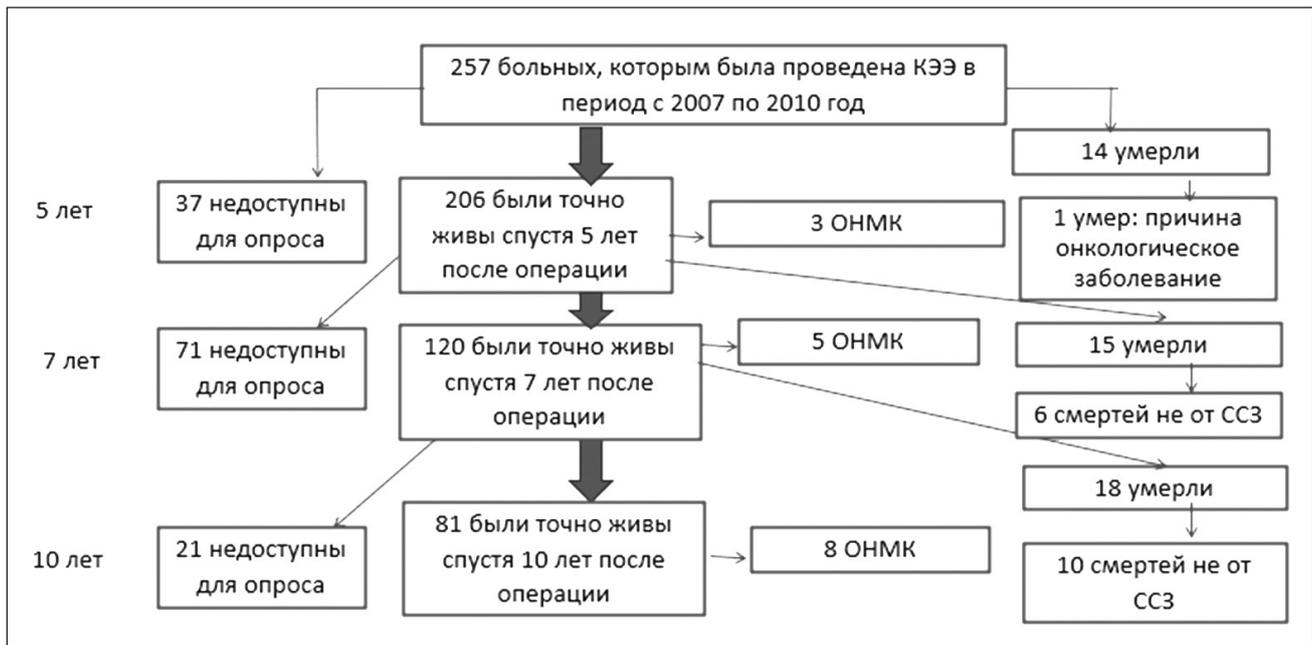
В качестве предварительного анализа использовали метод множительных оценок Каплана–Мейера, позволяющий выявить факторы риска смерти и развития инсульта у больных после КЭЭ в рассматриваемые периоды. Также проводился анализ различий в функциях выживаемости с помощью критерия Гехана–Вилкоксона, тестирующего нулевую гипотезу об отсутствии различий в функциях выживаемости по группам, сформированным по альтернативам категориальных признаков. Нулевую гипотезу отвергали и считали, что различия в выживаемости существенные, если $p < 0,05$. Таким образом, на данном этапе окончательно был определен набор факторов риска, влияющих на выживаемость в различных группах.

После предварительного анализа, целью которого являлось определение пула предикторов, были оценены регрессионные уравнения пропорциональных рисков Кокса, основывающиеся на предположении мультипликативного влияния предикторов на функцию выживания [7]:

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \varphi(x'\beta),$$

где $\lambda_0(t)$ — средний риск смерти пациентов, перенесших КЭЭ, в перспективе 5, 7 и 10 лет, равный функции риска в предположении отсутствия влияния предикторов ($x = 0$), $\varphi(x)$ — функция, опреде-

Рисунок. Дизайн проводимого исследования



Примечание: КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ляющая риск смерти с учетом факторов влияния x (здесь под x понимается вектор признаков). В настоящем исследовании в качестве связующей функции использовали: $\varphi(x) = e^x$. Изменение предиктора $x_j, j = 1, \dots, k$ на единицу своего измерения означает изменение x'_j на оценку β_j и изменение функции выживания в точке t в e^{β_j} раз, то есть таким образом можно определить мультипликативный эффект риска для каждого предиктора — рассчитать соответствующее значение отношения рисков (HR). Оценку коэффициентов модели проводили методом частичного правдоподобия Эфрона.

Оценка качества моделей пропорциональных рисков Кокса осуществлялась на основе метрики, являющейся мерой объясненной случайности R^2_{mer} : чем ближе значение метрики к 1, тем лучше объясняет модель изменение переменной, определяющей длительность состояния до наступления НСС. Статистическую значимость оцененной модели Кокса в целом проверяли с помощью критерия отношения правдоподобия (LR -тест) с нулевой гипотезой об отсутствии влияния отобранных предикторов на выживаемость. Оценка моделей регрессий Кокса, а также проведение тестов Гехана–Уилкоксона и нахождение множительных оценок Каплана–Майера проводились средствами R Studio.

На основании данных ретроспективного наблюдения за больными, перенесшими КЭЭ, в период до 10 лет были сформированы 6 переменных, выраженных в количестве месяцев жизни до наступления события «смерть» или «смерть/ОНМК» в периоды 5, 7 и 10 лет наблюдений. В табл. 1 отражено количество наступивших случаев НСС для каждого рассматриваемого периода. Здесь учитывались только смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, то есть на каждом этапе отбрасывались недоступные пациенты и пациенты, умершие не от них; при этом смерти, произошедшие в предыдущие периоды исследования, также учитывались.

Анализ клинических исследований, посвященных долгосрочному выживанию и наступлению НСС после перенесенной КЭЭ [2–6, 8–13], и собственные наблюдения позволили определиться с факторами

риска. Данные были собраны на основе анкетирования, проведенного в период 12–15 месяцев после КЭЭ. В результате был сформирован пул признаков, полученных на момент операции, в том числе в качестве бинаризованных переменных (1 — наличие признака, 0 — отсутствие признака): возраст на момент операции (переменная дискретизирована в виде возрастных пятилетних когорт), статус курения (да/нет), злоупотребление алкоголем более чем 300 мл в сутки ежедневно в течение 5 дней в неделю, наличие ишемической болезни сердца, наличие стенокардии напряжения, наличие сахарного диабета, семейное положение (холост/женат), наличие до операции ОНМК (инсульта или транзиторной ишемической атаки). Также были получены признаки по результатам опроса и обследования, выполненного через 1–1,5 года после операции: прием препаратов ацетилсалициловой кислоты (длительный прием других антиагрегантов и антикоагулянтов в данном исследовании не учитывался), статинов или гипотензивных средств после операции, регулярность приема назначенных препаратов, регулярность посещения невролога, ангиохирурга, а также оценки активности жизнедеятельности с использованием следующих инструментов: это индекс Бартел, шкала функциональной независимости FIM (двигательные функции), шкала FIM (интеллектуальные функции), шкала тревоги (HADS, часть I), шкала депрессии (HADS, часть II) [7], шкала оценки психического статуса MMSE, индекс атерогенности как отношение разности концентрации общего холестерина в крови и липопротеинов высокой плотности к липопротеинам высокой плотности. Конечными точками для данной работы определены смерть и/или развитие ОНМК.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие.

Таблица 1

ОТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НАСТУПИВШИХ РАССМАТРИВАЕМЫХ СОБЫТИЙ К ОБЩЕМУ ЧИСЛУ НАБЛЮДЕНИЙ

Событие — смерть больного			Событие — смерть или инсульт больного		
5 лет $n = 219 = 206 + 13$	7 лет $n = 219 - 71 - 6 = 142$	10 лет $n = 142 - 21 - 10 = 111$	5 лет $n = 219$	7 лет $n = 142$	10 лет $n = 111$
13/5,9%	22/15,5%	30/27%	16/7,3%	30/21,1%	46/41,4%

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМОЙ КОГОРТЫ БОЛЬНЫХ

Параметр	Медиана (Q ₁ ; Q ₃), или%
n	220
Возраст на момент операции, лет	60 (56; 67)
Пол (мужской), %	93 %
Злоупотребление алкоголем более чем 300 мл в сутки ежедневно в течение 5 дней в неделю, %	46 %
Курение, %	42 %
Количество лет курения (для курящих)	33 (30; 40)
Сахарный диабет, %	3 %
Наличие инсульта в анамнезе, %	7 %
Наличие транзиторной ишемической атаки в анамнезе, %	9 %
Прием препаратов, рекомендованных после выписки	
Прием антикоагулянтов, %	75 %
Прием статинов, %	80 %
Прием антигипертензивных препаратов, %	67 %
Регулярность приема (ответ — да), %	46 %
Эверсионная каротидная эндартерэктомия	27 %
Регулярность посещения невролога	16 %
Регулярность посещения ангиохирурга	16 %
Результаты по оценке активности жизнедеятельности	
Индекс Бартел, баллы	95 (90; 100)
Шкала FIM (двигательные функции), баллы	89 (86; 90)
Шкала FIM (интеллектуальные функции), баллы	33 (30; 34)
Шкала тревоги (HADS, часть I), баллы	9 (8; 11)
Шкала депрессии (HADS, часть II), баллы	7 (6; 8)
Шкала оценки психического статуса MMSE, баллы	28 (27; 29)
Липидный спектр	
Концентрация холестерина в крови, ммоль/л.	5,4 (4,7; 6,3);
Концентрация триглицеридов в крови, ммоль/л.	1,8 (1,6; 2,4);
Индекс атерогенности	3,0 (2,4; 3,7)

Результаты

В табл. 2 представлены медианные значения и межквартильный размах (Q₁ и Q₃) исследуемых признаков для больных, сведения о которых были известны спустя 5 лет после операции.

Результаты первого (анализа множественных оценок Каплана–Майера) и второго (проведение теста Гехана–Уилкоксона) этапов проведения исследования совпали в оценке значимости влияния факторов риска развития НСС. Так, на выживаемость в 5-летний период после проведения КЭЭ при уровне значимости $p < 0,05$ влияют следующие факторы: возраст, статус курения, наличие ишемической болезни сердца, инсульта или транзиторной

ишемической атаки до операции и сведения, полученные через 1–1,5 года после операции: регулярность потребления рекомендованных медикаментов, индекс Бартел, баллы шкалы FIM как для двигательной, так и для интеллектуальной активности, баллы шкал тревожности и депрессии, а также значение индекса атерогенности. На появление НСС (ОНМК/смерть) в 5-летний период помимо перечисленных факторов также оказывают влияние употребление пациентом алкоголя, регулярность посещения им невролога и ангиохирурга, а также результат оценки психического статуса согласно шкале MMSE. При построении обобщающих моделей выживаемости было принято решение учитывать факторы, для

которых уровень значимости отклонения нулевой гипотезы об отсутствии влияния составлял $p < 0,1$: баллы шкалы депрессии и постоянный прием ацетилсалициловой кислоты.

На основании результатов первичного анализа по отбору статистически значимых предикторов выживаемости и наступления НСС были проведены оценки уравнений регрессий выживаемости Кокса. В табл. 3 приведены результаты оценивания для статистически значимых факторов при $p < 0,05$ влияния на выживаемость в периоды 5, 7 и 10 лет. Модели регрессии для всех рассматриваемых периодов выживаемости статистически значимы и имеют высокую оценку «объясняющей» способности (более 90%).

Интерпретацию результатов моделирования удобно проводить на основе расчета отношения рисков (HR). В полученной модели было показано, что каждый дополнительный год возраста относительно среднего (60 лет) на момент операции увеличивает риск смерти в период до 5 лет после проведения КЭЭ в 1,106 раза, в 7-летний период и 10-летний, соответственно, — в 1,137 и 1,182 раза; фактор курения увеличивает риск смерти в течение 5 лет после проведе-

ния КЭЭ в 2,963 раза, а в течение 7 и 10 лет — в 2,419 и в 2,44 раза соответственно; диагностированная по шкале HADS депрессия увеличивает риск смерти после проведения КЭЭ в сравнении с существующим средним риском в 1,176 раза до 5 лет, но не влияет на выживаемость до 7 и 10 лет; возрастание коэффициента атерогенности на единицу относительно среднего значения (3,0) приводит к росту риска смертельного исхода в период 5 лет после проведенной операции в 1,915 раза, 7 лет — в 1,966, и 10 лет — в 1,991 раза; повышение значения индекса Бартел снижает риск смерти в 5-летний период на 7% по сравнению с базовым риском, а в 7- 10-летний периоды — на 4,5 и 10% соответственно; снижение комплаенса приема назначенных после оперативного вмешательства медикаментозных средств увеличивает риск смертельного исхода до 7 лет после проведения операции в 1,406 раза, до 10 лет — в 1,426 раза; увеличение баллов по шкале MMSE на 1 балл относительно среднего значения (28 баллов) уменьшает риск смерти в период до 10 лет КЭЭ по сравнению с базовым риском в 1,51 раза. На среднесрочную выживаемость больных в 5 и 7 лет после операции показатели по шкале MMSE не влияли.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ КОКСА НА ДАННЫХ ПО ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОДЫ 5, 7 И 10 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ

Фактор влияния	5-летняя выживаемость		7-летняя выживаемость		10-летняя выживаемость	
	коэффициент	HR	коэффициент	HR	коэффициент	HR
Возраст на момент операции (лет)	0,101*** ($p < 0,0001$)	1,106	0,129*** ($p < 0,0001$)	1,137	0,167*** ($p < 0,0001$)	1,182
Курение	1,086** ($p = 0,0014$)	2,963	0,883* ($p = 0,0107$)	2,419	0,892* ($p = 0,0107$)	2,440
Индекс Бартел	-0,071* ($p = 0,0246$)	0,932	-0,056. ($p = 0,0602$)	0,945	-0,102** ($p = 0,0041$)	0,903
Результат по шкале депрессии	0,163* ($p = 0,0486$)	1,176	—	—	—	—
Индекс атерогенности	0,652** ($p = 0,0019$)	1,915	0,668** ($p = 0,0016$)	1,966	0,818** ($p = 0,0011$)	1,991
Регулярность приема препаратов	—	—	0,341. ($p = 0,0738$)	1,406	0,355. ($p = 0,0738$)	1,426
Результат по шкале оценки психического статуса MMSE	—	—	—	—	- 0,416* ($p = 0,0199$)	0,660
LR-тест	LR = 63,1; $p < 0,0001$		LR = 65,6; $p < 0,0001$		LR = 77,8; $p < 0,0001$	
$R^2_{мер}$	0,916		0,916		0,901	

Примечание: ***, **, *, ‘.’ — статистическая значимость при уровне значимости $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,1$ соответственно.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ КОКСА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОДЫ 5, 7 И 10 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ

Фактор влияния	5-летний период наступления НСС		7-летний период наступления НСС		10-летний период наступления НСС	
	коэффициент	HR	коэффициент	HR	коэффициент	HR
Возраст на момент операции (лет)	0,219*** ($p < 0,0001$)	1,245	0,221*** ($p < 0,0001$)	1,247	0,167*** ($p < 0,0001$)	1,182
Женский пол	1,561* ($p = 0,0249$)	4,762	1,374* ($p = 0,0488$)	3,952	0,248. ($p = 0,0756$)	3,484
Индекс Бартел	-0,099. ($p = 0,0637$)	0,905	-0,094. ($p = 0,0751$)	0,910	-0,109* ($p = 0,0418$)	0,897
Отсутствие приема ацетилсалициловой кислоты	0,187* ($p = 0,0336$)	3,278	1,061 ($p = 0,0516$)	2,892	1,043. ($p = 0,0543$)	2,837
Индекс атерогенности	0,769. ($p = 0,0571$)	2,159	0,781. ($p = 0,0512$)	2,183	0,818** ($p = 0,0402$)	2,264
LR-статистика	LR = 39,9; $p = 0,000$		LR = 40,6; $p = 0,000$		LR = 40,9; $p = 0,000$	
R^2_{mer}	0,659		0,657		0,652	

Примечание: ***, **, *, ‘.’ — статистическая значимость при уровне значимости $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,1$ соответственно.

Результаты оценки моделей появления НСС (инсульт или смерть) в виде регрессий пропорциональных рисков Кокса по данным 5-, 7- и 10-летнего периода наблюдения за больными после перенесенной КЭЭ и выборка в модели только статистически значимых факторов при $p < 0,05$ представлены в табл. 4.

Так же, как и с моделями выживаемости, интерпретацию результатов моделирования удобно проводить на основе расчета отношения рисков. Таким образом, модель наступления НСС показала, что увеличение возраста на один год относительно среднего значения (60 лет) увеличивает риск НСС в 5-летний период после проведения операции в 1,245 раза, 7-летний — в 1,247, в 10-летний — в 1,182 раза; женский пол увеличивает риск НСС в 5-летний период после проведения КЭЭ в 4,762 раза, соответственно, в 7- и 10-летний период — в 3,952 и 3,484 раза; отказ от приема ацетилсалициловой кислоты увеличивает для пациента риск развития НСС в 5-летний период после проведения операции в 3,278 раза, в 7-летний — в 2,892 раза, 10-летний — в 2,837 раза; увеличение индекса атерогенности на единицу относительно среднего значения (3,0) увеличивает риск развития НСС через 5, 7 и 10 лет после КЭЭ в 2,159, 2,183 и 2,264 раза соответственно; повышение значения индекса Бартел на 1 балл относительно среднего значения (95) снижает риск наступления НСС в 5-летний период на 9,5% по сравнению с ба-

зовым риском смерти, в 7-летний период — на 9%, в 10-летний — на 10,5%.

Обсуждение

Операция КЭЭ при атеросклеротическом поражении сонных артерий способствует восстановлению проходимости крови по артериям к головному мозгу, предотвращает развитие ишемического инсульта и когнитивных нарушений [1]. Однако атеросклеротический процесс не прекращается, и для развития стратегий профилактики наступления НСС после проведенной операции необходимо стратифицировать риск смерти и данных событий. Для этого нужно определить факторы риска развития НСС в отдаленном периоде. Проведенный для периодов 5, 7 и 10 лет анализ выживаемости у 219 больных после КЭЭ позволил получить следующие результаты.

Фактором риска, увеличивающим и риск смерти, и развитие НСС в относительно долгосрочной перспективе, является более пожилой возраст пациента, что соответствует большинству проведенных исследований [3–6, 9–14]. Фактор курения увеличивает вероятность смерти в период до 10 лет после проведения операции, о чем было также сказано в работах J. R. Schneider и соавторов (2015), а E. D. Avgerinos и соавторы (2015) показали влияние данного фактора на развитие НСС в период

до 5 лет после КЭЭ. Увеличение индекса атерогенности является неблагоприятным предиктором для выживаемости после КЭЭ в период до 10 лет, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований [11]. Фактором, снижающим риск смерти в периоды 5, 7 и 10 лет после операции, является результат оценки индекса Бартел выше среднего уровня (95 баллов). Отсутствие комплаенса в отношении приема лекарственных препаратов является негативным долгосрочным предиктором выживаемости в 7- и 10-летний периоды, что соответствует имеющимся данным по лечению сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Увеличение результатов по шкале оценки психического статуса MMSE уменьшает риск смертельного исхода только для долгосрочного периода (10 лет) после операции. Депрессия является среднесрочным предиктором выживаемости и увеличивает риск недожития лишь до 5 лет после проведения операции.

На основе построения моделей регрессии наступления НСС (смерть и/или инсульт) для периодов 5, 7 и 10 лет можно сделать следующие выводы: факторами риска развития НСС являются более пожилой возраст на момент операции (старше 60 лет), женский пол, отказ от приема ацетилсалициловой кислоты и высокий индекс атерогенности, что согласуется, в частности, с данными исследований S. M. Morales-Gisbert и соавторов [13] о влиянии антитромбоцитарной терапии в качестве защитного фактора при среднесрочной выживаемости до 3 лет. Фактором, снижающим риск появления НСС в периоды 5, 7 и 10 лет после операции, является высокий показатель индекса Бартел. С увеличением срока наблюдения после операции влияние на появление НСС оказывает фактор женского пола пациента, но через 10 лет данный фактор уже не воздействует на развитие данных событий, что соответствует выводам S. M. Morales-Gisbert и соавторов (2017) о том, что женский пол является фактором риска смерти в 3-летний период после операции. Для возможности проведения динамического наблюдения за больными после КЭЭ, анализа собираемой в динамике информации о нем и расчета риска наступления НСС (смерть/инсульт) в период до 5, 7 и 10 лет было разработано специальное программное приложение, зарегистрированное в Федеральной службе по интеллектуальной собственности [15]. Примечательно, что в работе [13] авторы также создали программу стратификации на основе 3-летнего анализа развития НСС.

Заключение

Таким образом, длительное изучение катамнеза пациентов после перенесенной КЭЭ позволило нам

выделить описанные в работе факторы риска развития НСС, которые помогут врачу в рекомендациях по персонифицированной профилактике развития НСС после операции для сохранения жизни и здоровья пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Larson A, Nardi V, Brinjikji W, Benson J, Lanzino G, Savastano L. Endarterectomy for symptomatic non-stenotic carotids: a systematic review and descriptive analysis. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(1):6–12. doi:10.1136/svn-2021-001122
2. Голохвастов С. Ю., Янишевский С. Н., Цыган Н. В., Мирная Д. А., Одинак М. М., Ерофеев А. А. Отдаленные исходы каротидной эндартерэктомии. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019; S3:195. doi:10.17816/rmmar26191 [Golokhvastov SYu, Yanishevsky SN, Tsygan NV, Mirnaya DA, Odinak MM, Erofeev AA. Long-term outcomes of carotid endarterectomy. *Bull Russ Military Medical Academy.* 2019; S3:195. doi:10.17816/rmmar26191. In Russian].
3. Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н., Шабаев А. Р., Миронов А. В., Лидер Р. Ю. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2019;6:20–25. doi:10.17116/hirurgia201906120 [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, SHabaev AR, Mironov AV, Lider RYU. Predictors of complications in the long-term period after carotid endarterectomy. *Surgery. J NI Pirogov.* 2019;6:20–25. doi:10.17116/hirurgia201906120. In Russian].
4. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Naddaf A, Steinmetz A, Abou Ali AN et al. Carotid artery disease progression and related neurologic events after carotid endarterectomy. *J Vascular Surgery.* 2016;64(2):354–360. doi:10.1016/j.jvs.2016.02.026
5. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Makaroun MS, Chaer RA. Survival and long-term cardiovascular outcomes after carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Annals Vascular Surgery.* 2015;29(1):15–21. doi:10.1016/j.avsg.2014.07.029
6. Go C, Avgerinos ED, Chaer RA, Ling J, Wazen J, Marone L et al. A long-term clinical outcomes and cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Annals Vascular Surgery.* 2015;29(6):1265–1271. doi:10.1016/j.avsg.2015.03.031
7. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370
8. Chen MH, Ibrahim JG, Qi-ManShao. Maximum likelihood inference for the cox regression model with applications to missing covariates. *J Multivar Anal.* 2009;100(9):2018–2030. doi:10.1016/j.jmva.2009.03.013
9. Schneider JR, Helenowski IB, Jackson CR, Verta MJ, Zamora KC, Patel NH et al. A comparison of results with eversion versus conventional carotid endarterectomy with the vascular quality initiative and the Mid-America. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1216–1222. doi:10.1016/j.jvs.2015.01.049
10. Nam HJ, Heo SH, Kim BJ, Lee JS, Youn HCh, Lee JS et al. Long-term outcome after carotid endarterectomy in patients with ischemic heart disease. *World Neurosurg.* 2018;110:e806–e814. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.092
11. Ruiz-Carmona C, Diaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clara A. Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:153–158. doi:10.1016/j.avsg.2016.01.059

12. Avgerinos ED, Farber A, Abou Ali AN, Rybin D, Doros G, Eslami MH et al. Early carotid endarterectomy performed 2 to 5 days after the onset of neurologic symptoms leads to comparable results to carotid endarterectomy performed at later time points. *J Vasc Surg.* 2017;66(6):1719–1726. doi:10.1016/j.jvs.2017.05.101

13. Morales-Gisbert SM, Zaragoza Garcia JM, Plaza Martinez A, Gomez Palones FJ, Ortiz-Monzon E. Development of an individualized scoring system to predict mid-term survival after carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg.* 2017;58(4):535–542. doi:10.23736/S 0021-9509.16.08198-2

14. Sridharan ND, Chaer RA, Wu BB, Eslami MH, Makaroun MS, Avgerinos ED. An accumulated deficits model predicts perioperative and long-term adverse events after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:97–103. doi:10.1016/j.avsg.2017.06.150

15. Бикбулатова Л. Ф., Лакман И. А., Ахмадеева Л. Р., Гатиятуллин Л. Р. Программа долгосрочного прогноза выживаемости после перенесенной каротидной эндартерэктомии. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019613815, 22.03.2019 [Bikbulatova LF, Lakman IA, Akhmadeeva LR, Gatiyatullin LR. Program for long-term survival prediction after carotid endarterectomy. Certificate of registration of the computer program RU 2019613815, 03.22.2019. In Russian].

Информация об авторах

Бикбулатова Лариса Флюоровна — ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8896–5760, e-mail: larisafurovna@list.ru;

Лакман Ирина Александровна — кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологии», ORCID: 0000–0001–9876–9202, e-mail: lackmania@mail.ru;

Ахмадеева Лейла Ринатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1177–6424, e-mail: leila_ufa@mail.ru;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru;

Плечев Владимир Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6716–4048, e-mail: angio02@mail.ru;

Уразбахтина Юлия Олеговна — кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологии», ORCID: 0000–0001–7715–302X, e-mail: urjuol@mail.ru.

Author information

Larisa F. Bikbulatova, assistant, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–8896–5760, e-mail: larisafurovna@list.ru;

Irina A. Lakman, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Ufa University of Science and Technology, ORCID: 0000–0001–9876–9202, e-mail: lackmania@mail.ru;

Leila R. Akhmadeeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Neurology of the Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0002–1177–6424, e-mail: leila_ufa@mail.ru;

Naufal Sh. Zagidullin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru;

Vladimir V. Plechev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Hospital Surgery of the Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0002–6716–4048, e-mail: angio02@mail.ru;

Yulia O. Urazbakhkina, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Ufa University of Science and Technology, ORCID: 0000–0001–7715–302X, e-mail: urjuol@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331:616.9

Личностная тревожность и ее ассоциации со стрессом на работе в открытой городской популяции

Е. В. Акимова¹, М. М. Каюмова¹, В. В. Гафаров²,
М. И. Бессонова¹, А. М. Акимов¹, Е. И. Гакова¹,
А. А. Гакова¹, Т. И. Петелина¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия.

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «Научно-исследовательский институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Акимова Екатерина Викторовна,
Тюменский кардиологический
научный центр — филиал ФГБНУ
«Томский НИМЦ РАН»,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
E-mail: akimovae@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
27.01.22 и принята к печати 19.01.23.

Резюме

Целью исследования стало определение ассоциаций высокого уровня личностной тревожности (ЛТ) со стрессом на работе среди женщин открытой городской популяции. **Материалы и методы.** Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено на репрезентативной выборке женщин 25–64 лет, сформированной из избирательных списков граждан г. Тюмени в количестве 1000 человек, отклик составил 70,3 %. Определение уровней ЛТ и стресса на работе осуществлялось по стандартной анкете ВОЗ MONICA-MOPSY. **Результаты.** Среди женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири определена значительная распространенность ЛТ с превалированием ее высокого уровня над низким и достижением абсолютного максимума по высокому уровню ЛТ в пятом десятилетии жизни. Стресс на работе за период предшествующих 12 месяцев проявлялся на основании следующих параметров: более трети респондентов стали выполнять дополнительную работу, к шестому десятилетию жизни стабилизировалась ситуация в отношении нагрузки на рабочем месте. Ответственность на рабочем месте как высокую продемонстрировали более половины популяции, около 40 % женщин отрицали возможность полноценного отдыха после рабочего дня. При высоком уровне ЛТ установлены ассоциации со стрессом на работе в виде роста ответственности на рабочем месте и отсутствия возможностей отдыха после рабочего дня. **Заключение.** Таким образом, полученные на открытой городской популяции результаты исследования определили наиболее уязвимые возрастные категории женщин с высоким уровнем ЛТ, а также ассоциативные взаимосвязи ЛТ и стресса на рабочем месте. Данные показатели могут служить научной основой для формирования комплексных профилактических программ по снижению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях среднеурбанизированных городов Западной Сибири.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, личностная тревожность, стресс на работе, женщины

Для цитирования: Акимова Е. В., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Бессонова М. И., Акимов А. М., Гакова Е. И., Гакова А. А., Петелина Т. И. Личностная тревожность и ее ассоциации со стрессом на работе в открытой городской популяции. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):402–410. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-402-410

Personal anxiety and its associations with work stress in open urban population

E. V. Akimova¹, M. M. Kayumova¹, V. V. Gafarov²,
M. I. Bessonova¹, A. M. Akimov¹, E. I. Gakova¹,
A. A. Gakova¹, T. I. Petelina¹

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

² Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Research Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Ekaterina V. Akimova,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Science,
111 Melnikaite str., Tyumen,
625026 Russia.
E-mail: akimovaev@infarkta.net

Received 27 January 2022;
accepted 19 January 2023.

Abstract

Objective. The aim of the study was to determine the associations of a high level of personal anxiety (PA) with stress at work among women in an open urban population. **Design and methods.** A cross-sectional epidemiological study was conducted on a representative sample of 1000 women aged 25–64, formed from the electoral lists of citizens of the city of Tyumen, the response rate was 70,3 %. PA and stress at work was assessed by the standard WHO MONICA-MOPSY questionnaire. **Results.** Among women of the open population of a medium urbanized city of Western Siberia, PA is rather prevalent with the prevalence of its high level over a low level in the age range and the achievement of an absolute maximum in a high level of PA in the fifth decade of life. Stress at work during the previous twelve months was manifested as following: more than a third of respondents began to perform additional work, by the sixth decade of life, the workload had stabilized. Responsibility at the workplace was reported as high by more than half of the population, about 40 % of women denied the possibility of a good rest after a working day. In women with a high level of PA, stress at work was associated with the increase in responsibility at the workplace and the lack of opportunities for rest after a working day. **Conclusions.** Thus, the results of the study obtained on an open urban population identified the most vulnerable age categories of women with a high level of PA, as well as the relationships between PA and work-related stress. Our results can serve as a scientific basis for the development of preventive programs to reduce the risks of cardiovascular diseases in female populations of medium urbanized cities of Western Siberia.

Key words: epidemiological study, open population, personal anxiety, work stress, women

For citation: Akimova EV, Kayumova MM, Gafarov VV, Bessonova MI, Akimov AM, Gakova EI, Gakova AA, Petelina TI. Personal anxiety and its associations with work stress in open urban population. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):402–410. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-402-410

Введение

Данные научных исследований, проведенных на популяционном уровне, показали, что среди психосоциальных факторов риска тревога является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях [1, 2]. Доказан высокий риск ишемической болезни сердца и инсульта у женщин в постменопаузе с симптомами тревоги [3]. Личностный фактор при тревожном расстройстве играет, как правило, доминирующую роль, и в этих

случаях интенсивность тревоги является следствием преимущественно индивидуальных особенностей личности и не отражает реальной перспективы угрозы [4]. При формировании мировоззрения каждая личность различным образом реагирует на эмоциональный стресс, тем самым оказывая влияние на поведение и, соответственно, генезис расстройств, связанных с моделями поведения. Вследствие этого результаты многих исследований показали, что на основе доказанных ассоциаций сердечно-сосу-

дистых заболеваний с поведенческими факторами риска преимущественно у женщин прослеживается взаимосвязь личностных установок с развитием и прогнозом кардиоваскулярной патологии [5, 6]. В то же время тревога может играть определенную защитную роль за счет того, что тревожные пациенты более обеспокоены состоянием своего здоровья в отличие от менее тревожных пациентов [7]. Относительно ассоциаций стресса на работе и негативных психоэмоциональных состояний у женщин получены убедительные данные, показывающие, что психоэмоциональное напряжение на рабочем месте может отрицательно воздействовать на сердечно-сосудистое здоровье [8]. Изучаемая дилемма, в связи с наибольшей распространенностью психосоциальных факторов среди лиц женского пола, оказалась особенно востребованной как для европейских, так и для мировых женских популяций [9–12]. Следовательно, изучение взаимосвязей разных уровней личностной тревожности (ЛТ) с факторами хронического социального стресса в женской популяции может служить научным фундаментом для разработки превентивных мероприятий в условиях среднеурбанизированных городов Западной Сибири и тем самым представляется актуальным и своевременным.

Целью исследования явилось определение ассоциаций высокого уровня ЛТ со стрессом на работе среди женщин открытой городской популяции.

Материалы и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено в 2016 году на популяционной выборке из женского населения г. Тюмени в возрасте 25–64 лет. Репрезентативная выборка формировалась из избирательных списков граждан женского пола в одной из наиболее типичных административных единиц г. Тюмени — на территории Центрального административного округа. Применялась общепринятая методика «случайных чисел», реализованная в компьютерном варианте, с последовательным отбором возрастных групп по 250 лиц в четырех десятилетиях жизни: третьем (25–34) лет, четвертом (35–44), пятом (45–54), шестом (55–64) десятилетиях. В состав выборки вошло 1000 женщин в возрасте 25–64 лет.

Каждому жителю, включенному в популяционную выборку, было отправлено приглашение принять участие в скрининге. Привлечение населения при отсутствии отклика на первое приглашение осуществлялось отсылкой трех писем-напоминаний с интервалом 7–10 дней или попыткой телефонного либо личного контакта с потенциальными

участниками. В результате число обследованных респондентов составило 703 лица женского пола 25–64 лет, то есть был определен отклик 70,3%, что является репрезентативным.

В рамках проведения кардиологического скрининга каждой из обследуемых для самозаполнения была предоставлена стандартная анкета ВОЗ MONICA-MOPSY. Методика определения уровней ЛТ проводилась с использованием шкалы самооценки Спилбергера. Шкала состоит из 20 вопросов, на которые предложено четыре варианта ответов, имеющих балльную оценку от 1 до 4. Уровень ЛТ оценивался как низкий, средний, высокий. Определение стресса на работе осуществлялось посредством анализа преимущественно положительных утверждений из перечня фиксированных ответов стандартной анкеты ВОЗ MONICA-MOPSY «Знание и отношение к своему здоровью». Наличие стресса на работе определялось по параметрам: 1) изменения нагрузки в течение последних 12 месяцев; 2) оценки ответственности на работе в течение последних 12 месяцев; 3) возможности отдыха после рабочего дня. В соответствии с алгоритмом жестко стандартизированной анкеты ВОЗ MONICA-MOPSY для неработающих женщин на вопросы по поводу стресса на рабочем месте было предусмотрено замечание: «Отвечает так, как если бы она работала». Также согласно протоколу исследования по анкете ВОЗ MONICA-MOPSY род занятий обследованных женщин в данном фрагменте работы не учитывался [13].

Эксперимент соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией. Каждой обследуемой в целях настоящего исследования было предложено подписать информированное согласие на обработку своих персональных данных, а также на участие в исследовании с его подробным описанием. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics версии 23.0.0 SPSS Inc. При оценке статистической значимости различий между выборочными долями совокупности в двух группах применялся критерий «хи-квадрат» (χ^2) Пирсона. При выполнении парных сравнений в трех и более независимых группах для исключения проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Возможные ассоциации уровней ЛТ с параметрами стресса на работе оценивались с помощью непараметрических критериев. Для оценки различий одновременно между несколькими неза-

висимыми группами (три и более) использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами с помощью критерия Краскела–Уоллиса в последующем проводились апостериорные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Для стандартизации показателей по возрасту использовалась структура городского населения России от третьего до шестого десятилетий жизни в возрастном диапазоне 25–64 лет в соответствии с данными Росстата.

Результаты

Среди женщин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири определена значительная распространенность ЛТ, преимущественно ее высокого уровня. Статистически значимые различия определялись между высоким уровнем ЛТ и ее низким уровнем, в то же время средний уровень ЛТ статистически значимо превосходил низкий уровень ЛТ (рис. 1).

Анализ результатов исследования по стрессу на работе показал: касательно вопроса об изменении нагрузки в течение предшествующих 12 месяцев при стабильной ситуации у 46,3 % женщин более трети респонденток стали выполнять дополнительную работу (стандартизованный показатель — 36,6 %) и пятая часть респонденток уменьшила объем работы за этот период (стандартизованный показате-

ль — 20,2 %). В то же время неизменной оказалась ситуация по нагрузке на работе у наименьшей доли женской популяции в пятом десятилетии жизни сравнительно с таковой в шестом десятилетии (40,3 vs 50,7 %, $p = 0,0452$) (рис. 2). Ответственность на рабочем месте за предыдущие 12 месяцев продемонстрировали как «высокую» более половины женской популяции (стандартизованный показатель — 55,4 %) (рис. 3). В возрастных группах параметры оценки ответственности на работе были сопоставимы с общепопуляционным показателем. Возможность полноценного отдыха подтвердило около четверти работающих женщин, тогда как более трети женской популяции дали неопределенный ответ, практически такая же часть респонденток отрицала вероятность полноценного отдыха после рабочего дня или же предполагала редкое возникновение такой возможности (рис. 4). В возрастных группах существенных различий по этому параметру не выявлялось.

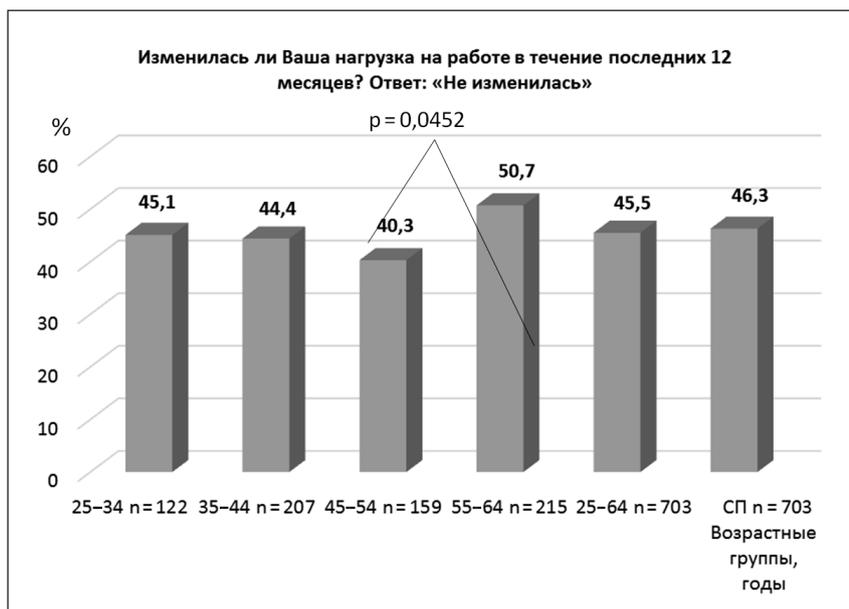
Исследование ассоциаций разных уровней ЛТ со стрессом на рабочем месте показало статистически значимые зависимости по таким параметрам стресса на работе в течение последних 12 месяцев, как изменение нагрузки, оценка ответственности, возможности расслабления и отдыха после рабочего дня (таблица). Согласно таблице, полученные результаты показали, что женщины с высоким уровнем ЛТ в течение последнего года в большей степени уменьшили или перестали выполнять дополнительную работу сравнительно с лицами, продемонстрировавшими средний или низкий уровень

Рисунок 1. Распространенность личностной тревожности у женщин открытой городской популяции, %



Примечание: ЛТ — личностная тревожность; СП — стандартизованный показатель.

Рисунок 2. Изменение нагрузки на рабочем месте среди женщин открытой городской популяции в возрастном диапазоне, %



Примечание: СП — стандартизованный показатель.

Рисунок 3. Оценка ответственности на рабочем месте среди женщин открытой городской популяции, %



Примечание: СП — стандартизованный показатель.

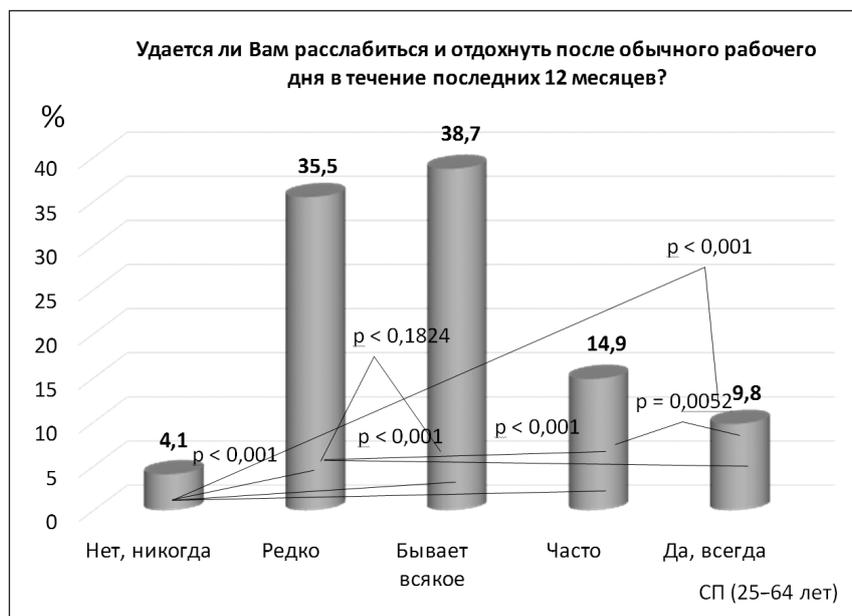
ЛТ (Краскел–Уоллис $H = 6,322$; степень свободы = 2; $p = 0,042$). В то же время лица с высоким уровнем ЛТ в минимальной степени (1,6%) сравнительно с лицами со средней (4,3%) и низкой ЛТ (7,7%) были склонны оценивать ответственность своей работы как незначительную (Краскел–Уоллис $H = 7,624$; степень свободы = 3; $p = 0,054$). Доля женщин с высоким уровнем ЛТ (5,7%) значительно превышала группы лиц с низкой (2,6%) и средней ЛТ (2,4%), которые в течение последнего года после обычного рабочего дня не могли расслабиться

и полноценно отдыхать (Краскел–Уоллис $H = 11,769$; степень свободы = 4; $p = 0,019$) (таблица). Вместе с тем при высоком уровне ЛТ выявлены статистически значимые различия с преимуществом отсутствия возможностей отдыха после рабочего дня (Манн–Уитни $Z = -2,337$; $p = 0,019$).

Обсуждение

В доступной научной литературе данные о распространенности психосоциальных факторов (ЛТ и стресса на работе) среди женщин России опубли-

Рисунок 4. Возможность отдыха после рабочего дня среди женщин открытой городской популяции, %



Примечание: СП — стандартизованный показатель.

Таблица

АССОЦИИИ СТРЕССА НА РАБОТЕ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ СРЕДИ ЖЕНЩИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Вопрос/отношение	Уровень личностной тревожности					
	низкий (n = 78)		средний (n = 255)		высокий (n = 370)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 месяцев?						
1. Стал выполнять дополнительную работу	30	38,5	96	37,6	119	32,2
2. Не изменилась	35	44,8	117	45,9	168	45,4
3. Уменьшил или перестал выполнять дополнительную работу	13	16,7	42	16,5	83	22,4
Краскел–Уоллис H = 6,322; степень свободы = 2; p = 0,042						
Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?						
1. Незначительная	6	7,7	11	4,3	6	1,6
2. Средняя	24	30,8	67	26,3	143	38,6
3. Высокая	43	55,1	147	57,6	187	50,6
4. Очень высокая	5	6,4	30	11,8	34	9,2
Краскел–Уоллис H = 7,624; степень свободы = 3; p = 0,054						
Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 месяцев?						
1. Нет, никогда	2	2,6	6	2,4	21	5,7
2. Редко	29	37,2	82	32,2	130	35,1
3. Бывает всякое	34	43,5	95	37,2	136	36,7
4. Часто	6	7,7	47	18,4	48	13,0
5. Да, всегда	7	9,0	25	9,8	35	9,5
Краскел–Уоллис H = 11,769; степень свободы = 4; p = 0,019						

кованы по новосибирской популяции в рамках программ ВОЗ «MONICA-психосоциальная» и НАРПЕЕ, где результаты исследования с некоторыми вариациями оказались сопоставимы с тюменскими данными [1, 10, 14]. Вместе с тем имеется значительное число крупных зарубежных исследований, касающихся распространенности психосоциальных факторов и их кардиоваскулярных рисков в женских популяциях Европы, США, Китая и развивающихся стран [2, 5, 9, 15]. Сравнительно с распространенностью ЛТ в Европе и США у тюменских женщин определена значительно более высокая распространенность высокого уровня ЛТ (54,7%) [2, 8]. В то же время полученные результаты по ЛТ оказались несколько ниже ее распространенности в женской популяции 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири — г. Новосибирска (60,4%) [10].

Полученные закономерности по ассоциациям ЛТ и депрессии со стрессом на работе не только у женщин тюменской популяции, но и по данным других исследований подтверждают эту гипотезу [16, 17]. Так, у тюменских женщин определены ассоциации распространенности высокого уровня ЛТ со стрессом в семье и на работе по параметрам снижения нагрузки и в то же время — роста оценки ответственности на рабочем месте, а также отсутствия возможностей отдыха дома и после рабочего дня. Предположительно, взаимосвязь ЛТ с другими составляющими социального стресса определяется тем, что эмоция тревоги трансформируется при оценке невозможности преодоления источников воздействия в состояние подавленности и депрессии с резким ограничением какой-либо активности [18].

В данном контексте при исследовании стресса на рабочем месте среди женщин новосибирской популяции были обозначены сопоставимые результаты. В г. Новосибирске лица с высоким уровнем ЛТ чаще отмечали, что уменьшили выполнение дополнительной работы, и указывали, что работа им не очень нравится; было также отмечено более выраженное снижение трудоспособности и ответственности на работе в последний год [10]. Как показало кросс-секционное исследование стресса на рабочем месте в Великобритании, более высокие уровни тревоги и депрессии оказались связанными с предпринимаемыми большими усилиями в условиях повышенных требований на работе в выборке из 307 сотрудников университетов сравнительно с общей популяцией. Авторы предположили, что на основании полученных данных при проведении превентивных вмешательств вместо попыток изменения характеристик работы следует выявлять лиц из группы риска в этой категории населения и помогать им принять соответствующие позитивные

решения для преодоления трудностей [19]. Более высокая распространенность стресса на рабочем месте среди женщин объясняется большой нагрузкой, обусловленной неквалифицированным трудом в сочетании с высокими уровнями ЛТ и депрессии, что вполне укладывается в модель профессионального стресса Карасека [20].

Заключение

Таким образом, полученные на открытой городской популяции результаты исследования определили наиболее уязвимые возрастные категории женщин с высоким уровнем ЛТ, а также ассоциативные взаимосвязи ЛТ и стресса на рабочем месте. Эти данные могут служить научной основой для формирования комплексных профилактических программ по снижению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях среднеурбанизированных городов Западной Сибири.

Выводы

1. Среди женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири высокий уровень ЛТ достигал абсолютного максимума на пятом десятилетии жизни и существенно превалировал над низким уровнем ЛТ независимо от возраста.
2. Стресс на работе за период предшествующих 12 месяцев проявлялся на основании следующих параметров: более трети респондентов стали выполнять дополнительную работу, к шестому десятиетию жизни стабилизировалась ситуация в отношении нагрузки на рабочем месте. Ответственность на рабочем месте продемонстрировали как высокую более половины популяции, около 40% женщин отрицали возможность полноценного отдыха после рабочего дня.
3. Среди женщин 25–64 лет открытой популяции при высоком уровне ЛТ установлены ассоциации со стрессом на работе в виде роста ответственности на рабочем месте и отсутствия возможностей отдыха после рабочего дня.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Гафаров В. В., Гафарова А. В., Гагулин И. В. Артериальное давление, ишемическая болезнь сердца и психосоциальные факторы (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Артериальная гипертензия. 2010;16(6):608–612 [Gafarov VV, Gafarova AV, Gagulin IV. Blood pressure, coronary artery disease and psychosocial factors (epidemiological study based program

- WHO “MONICA-psycho-social”). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(6):608–612. In Russian].
- Denollet J, Maas K, Knottnerus A, Keyzer JJ, Pop VJ. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(4):452–456. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.08.006
 - Smoller J, Pollack M, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the women's health initiative observational study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1153–1160. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1153
 - De Vroeghe L, de Heer EW, van der Thiel E, Van den Broek KC, van der Sluijs JF, van der Feltz-Cornelis CM. Type D personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: an observational longitudinal cohort study. *Front Psychiatry*. 2019;10:1–11. doi:10.3389/fpsy.2019.00417
 - Chamik T, Viswanathan B, Gedeon J, Bovet P. Associations between psychological stress and smoking, drinking, obesity, and high blood pressure in an upper middle-income country in the African region. *Stress Health*. 2018;34(1):93–101. doi:10.1002/smi.2766
 - Correl ChU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163–180. doi:10.1002/wps.20420
 - Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72(1):9–15. doi:10.1097/PSY.0b013e3181e64fce
 - Compare A, Brugnera A, Spada MM, Zarbo C, Tasca GA, Sassaroli S et al. The role of emotional competence in Takotsubo cardiomyopathy. *Psychosom Med*. 2018;80(4):377–384. doi:10.1097/PSY.0000000000000564
 - Okereke O, Manson JE. Psychosocial factors and cardiovascular disease risk: An Opportunity in Women's Health. *Circ Res*. 2017;120(12):1855–1856. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311113
 - Гафаров В. В., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов И. О., Громова Е. А., Крымов Э. А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ», НАРПЕЕ). *Терапевтический архив*. 2020;92(1):15–24. doi:10.26442/00403660.2020.01.000249 [Gafarov VV, Gagulin I, Gafarova AV, Panov D, Gromova EA, Krymov EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psycho-social Program, NARPEE). *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):15–24. doi:10.26442/00403660.2020.01.000249. In Russian].
 - Акимов Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Акимов А. М., Гафаров В. В. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28–31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31 [Akimov EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, Gakova EI, Akimov AM, Gafarov VV et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):28–31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31. In Russian].
 - Акимов А. М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):61–67. doi:10.15829/1560-4071-2020-3660 [Akimov AM. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):61–67. doi:10.15829/1560-4071-2020-3660. In Russian].
 - McKee M. Monica monograph and multimedia sourcebook. *J Soc Med*. 2003;96(12):613–614.
 - Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;4(31):76–79. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79 [Akimov AM, Gakova EI, Akimova AA, Gafarov VV, Kuznetsov VA. The association between parameters of stress in the workplace and the nature of work in women of an open urban population. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016;4(31):76–79. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79. In Russian].
 - Tibubos AN, Braehler E, Ernst M, Baumgarten C, Wiltink J, Burghardt J et al. Course of depressive symptoms in men and women: differential effects of social, psychological, behavioral and somatic predictors. *Sci Rep*. 2019;9(1):189–290. doi:10.1038/s41598-019-55342-0
 - Tillmann T, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A et al. Psychosocial and socioeconomic determinants of cardiovascular mortality in Eastern Europe: a multicentre prospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(12):e1002459. doi:10.1371/journal.pmed.1002459
 - Cho Y, Lim TH, Kang H, Lee Y, Lee H, Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: a population-based study of 2.7 million Korean adults. *J Psychosom Res*. 2019;121:14–23. doi:10.1016/j.psychires.2019.01.016
 - Белялов Ф. И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):104–109. doi:10.17116/terarkh2017898104-109. [Belialov FI. Depression, anxiety, and stress in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(8):104–109. doi:10.17116/terarkh2017898104-109. In Russian].
 - Mark G, Smith AP. Effects of occupational stress, job characteristics, coping, and attributional style on the mental health and job satisfaction of university employees. *Anxiety Stress Coping*. 2012;25(1):63–78. doi:10.1080/10615806.2010.548088
 - Karasek RA, Theorell T. *Healthy work: stress productivity and the reconstruction of working life*. New York: Basic Books; 1992. 398 p.

Информация об авторах

Акимова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Каюмова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ

ТПМ — филиала ФИЦ «НИИЦГ» СО РАН, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com;

Бессонова Марина Игоревна — директор «Тюменского кардиологического научного центра» — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0002-2686-3715, e-mail: bessonova@infarkta.net;

Акимов Александр Михайлович — кандидат социологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Гакова Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: gakova@infarkta.net;

Гакова Анастасия Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru;

Петелина Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000-0001-6251-4179, e-mail: petelina@infarkta.net.

Author information

Ekaterina V. Akimova, MD, PhD, Head, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-9961-5616; e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Marina M. Kayumova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Valery V. Gafarov, MD, PhD, Professor, Head, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Research Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com;

Marina I. Bessonova, Director, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-2686-3715, e-mail: bessonova@infarkta.net;

Alexander M. Akimov, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Ekaterina I. Gakova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: gakova@infarkta.net;

Anastasiya A. Gakova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru;

Tatyana I. Petelina, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Failure, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0001-6251-4179, e-mail: petelina@infarkta.net.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:575.174.015.3

Полиморфизм –786Т>С (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян

И. В. Аверьянова, И. Н. Безменова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Контактная информация:

Безменова Ирина Николаевна,
ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН,
пр. Карла Маркса, д. 24, Магадан,
Россия, 685000.
E-mail: lependina_bel@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.01.23 и принята к печати 31.01.23.

Резюме

Цель исследования — изучение влияния полиморфизма –786Т>С (rs2070744) гена NOS3 на формирование гемодинамических нарушений жителей-северян. **Материалы и методы.** Получены данные молекулярно-генетического обследования 101 добровольца, преимущественно европейского этноса, проживающих или рожденных на территории Магаданской области. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Выделение ДНК — методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипированием полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В группе мужчин-северян выявлено следующее распределение частот генотипов по локусу eNOS (rs2070744): –786ТТ — 42,57%, –786ТС — 43,56%, –786СС — 13,87%. Концентрация аллеля eNOS *С составила 35,64%, предковый аллель eNOS *Т встречался с частотой 64,36%. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2_{(HWE)} = 0,26, p > 0,05$). Установлено, что присутствие даже одного аллеля eNOS *С в генотипе приводит к значимому повышению уровня диастолического артериального давления. Группа гомозигот по предковому аллелю eNOS *Т характеризуется минимальным показателем уровня артериального давления ($80,3 \pm 5,9$ мм рт. ст.), в то время как в группах гетерозигот Т/С и гомозигот с генотипом С/С данные показатели значимо выше ($83,2 \pm 7,3$ и $82,9 \pm 3,7$ мм рт. ст. соответственно). Выявлено, что адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у лиц с генотипом С/С значимо ниже, о чем свидетельствуют более низкие показатели ударного объема крови (УОК) и минутного объема крови (МОК) ($43,6 \pm 3,7$ мл и $2836,3 \pm 182,4$ мл/мин соответственно) при значимом повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) ($3028,3 \pm 252,7$ дин² с см⁻⁵) в отличие от группы гомозигот Т/Т (УОК — $49,6 \pm 7,9$ мл, МОК — $3393,1 \pm 546,8$ мл/мин и ОПСС — $2572,8 \pm 559,4$ дин² с см⁻⁵). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что аллель eNOS *С является предиктором гемодинамических нарушений у жителей-северян, что может быть использовано для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии в экстремальных условиях Севера уже в молодом возрасте.

Ключевые слова: гемодинамические показатели, сердечно-сосудистая патология, жители-северяне, генетический полиморфизм

Для цитирования: Аверьянова И. В., Безменова И. Н. Полиморфизм –786Т>С (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):411–418. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-411-418

The NOS3 gene polymorphism –786T>S (rs2070744) as the risk factor of hemodynamic disorders in Northerners

I. V. Averyanova, I. N. Bezmenova
Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch
of the Russian Academy of Sciences,
Magadan, Russia

Corresponding author:
Irina N. Bezmenova,
Scientific Research Center “Arktika”,
Far East Branch of the Russian
Academy of Sciences,
24 Karl Marx avenue, Magadan,
685000 Russia.
E-mail: lependina_bel@mail.ru

Received 10 January 2023;
accepted 31 January 2023.

Abstract

Objective. This research assessed the influence of polymorphism –786T>C (rs2070744) of the NOS3 gene on the hemodynamic impairments in the Northern residents. **Design and methods.** One hundred and one volunteers of Magadan region, mainly Caucasians by ethnicity, underwent molecular genetic examination, and a continuous method was used to form the study sample. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction followed by polymorphism genotyping by the polymerase chain reaction. **Results.** In male Northerners, the following percentage variation in the genotype frequencies by the eNOS locus (rs2070744) was found: –786TT — 42,57%, –786TC — 43,56%, –786CC — 13,87%. The concentration of the eNOS *C allele was 35,64%, the ancestral eNOS *T allele occurred with the frequency of 64,36%. The observed distribution of frequencies of alleles and genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2_{(HWE)} = 0.26, p > 0.05$). The presence of even one eNOS *C allele in the genotype causes a significant increase in diastolic blood pressure level. The lowest blood pressure ($80,3 \pm 5,9$ mmHg) was found in male homozygotes by the ancestral eNOS *T allele, while the T/C heterozygotes and the C/C homozygotes showed significantly higher blood pressure ($83,2 \pm 7,3$ and $82,9 \pm 3,7$ mmHg, respectively). The individuals with the C/C genotype showed lower cardiovascular adaptabilities, in particular lower indicators of stroke volume (SV, $43,6 \pm 3,7$ mL) and cardiac output (CO, $2836,3 \pm 182,4$ mL/min) with a significant increase in total peripheral vascular resistance (TPVR, $3028,3 \pm 252,7$ dyn² s cm⁻⁵) compared to the T/T homozygotes (SV, $49,6 \pm 7,9$ mL; CO, $3393,1 \pm 546,8$ mL/min; TPVR, $2572,8 \pm 559,4$ dyn² s cm⁻⁵). **Conclusions.** This study showed that the eNOS *C allele is associated with the hemodynamic disorders. These results can be used to calculate the risk of cardiovascular pathologies at younger ages, which can develop under the North extremes.

Key words: hemodynamic parameters, cardiovascular pathology, Northerners, genetic polymorphism

For citation: Averyanova IV, Bezmenova IN. The NOS3 gene polymorphism –786T>S (rs2070744) as the risk factor of the hemodynamic disorders in Northerners. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):411–418. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-411-418

Введение

Проживание в условиях севера вызывает напряжение в работе сердечно-сосудистой системы жителей-северян. Это обусловлено тем, что длительная экспозиция холода приводит к повышению тонуса периферических сосудов и энергозатрат организма [1].

В целом экстремальные условия Севера оказывают гипертензивное влияние на организм человека. Артериальная гипертензия (АГ) на Севере является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения, так как протекает более агрессивно, нежели в комфортных климатических условиях,

и чаще дебютирует в молодом возрасте. В связи с вышесказанным особую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических детерминант в развитии гемодинамических нарушений, реализующихся в результате адаптации жителей Севера [2–4].

Оксид азота (NO) является важным биологическим медиатором, вовлеченным в нейротрансмиссию, антимикробную и противоопухолевую активность, а также выполняет вазодилаторную функцию посредством расширения сосудов и снижения их тонуса [5]. Снижение выработки NO напрямую связано с нарушением вазодилатации, вследствие чего увеличивается периферическое сосудистое сопротивление и значение артериального давления (АД) [6, 7]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) [8] является одной из трех изоформ синтазы оксида азота, стимулирующая выработку NO эндотелием сосудов. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) клонирован в 1993 году и локализован в хромосоме 7q35–36 [9].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ген NOS3 является высокополиморфным — на данный момент описано не менее 11 полиморфизмов [10]. Полиморфизм –786T>C (rs2070744) представляет собой SNP в промоторной области гена NOS3, приводящий к значительному снижению экспрессии фермента при наличии полиморфного варианта С. Поэтому данный полиморфизм могут рассматривать в качестве возможного предиктора сердечно-сосудистой патологии, в частности — АГ и ишемической болезни сердца [11, 12]. Согласно литературным данным, носители хотя бы одного аллеля NOS3 *С (rs2070744) имеют меньшее количество мРНК и сниженный уровень NO в крови по сравнению с носителями предкового аллеля NOS3 *Т (rs2070744) [13–15]. В ряде мета-обзоров показаны связи между вариантами генотипа по данному полиморфизму и отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы [12, 16].

Целью настоящего исследования является изучение влияния полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена NOS3 на формирование гемодинамических нарушений жителей-северян.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические данные получены для 101 добровольца, преимущественно европейцев в возрасте от 29 до 57 лет. Средний возраст обследуемых составил $43,7 \pm 14,06$ года. Критериями включения в группу исследуемых являются: условно здоровые лица 1–2 групп здоровья, неродственные мужчины, проживающие или рожденные

на территории Магаданской области. Критериями исключения из обследований являлись наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний, жалобы на состояние здоровья в период исследования. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонифицированы.

Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипированием полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель — доктор медицинских наук, профессор М. И. Чурносков).

Расчет фенотипических и генных частот, наблюдаемого и ожидаемого уровня гетерозиготности осуществляли стандартными методами [17]. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Для вычислений использовали онлайн-калькулятор, размещенный на сайте medstatistic.ru

С помощью тонометра (Nessei DS-1862, Япония) измерялись показатели систолического АД (САД, мм рт. ст.) и диастолического АД (ДАД, мм рт. ст.), пульса (частота сердечных сокращений, уд./мин). Рассчитывались следующие показатели: ударный объем крови (УОК, мл) по Старру, минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}^2 \text{ с см}^{-5}$) [18]. При величинах САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. определяли высокое нормальное АД (ВНАД), а при САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. — АГ [19].

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Поскольку количественные показатели подчинялись закону нормального распределения, результаты исследования представлены в виде среднего значения и его стандартного квадратичного отклонения ($M \pm SD$). При множественном сравнении для выборок с нор-

мальным распределением был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Далее, для выявления статистически значимых различий между конкретными группами, был использован апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffe. Для установления силы взаимного влияния определяемых параметров в выборке применяли метод линейной корреляции Пирсона.

Степень корреляционной связи определяли следующим образом: при значении коэффициента корреляции $0 < r < 0,25$ связь между признаками оценивалась как слабая, при $0,25 < r < 0,5$ — как средняя, при $0,501 < r < 0,75$ — как сильная, при $0,751 < r < 1$ — как очень сильная. Для построения корреляционных плеяд использовались только сильные корреляционные связи. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05, 0,01, 0,001 [20].

Результаты

В группе мужчин-северян выявлено следующее распределение частот генотипов по локусу eNOS (rs2070744): -786TT — 42,57%, -786TC — 43,56%, -786CC — 13,87%. Распространенность аллеля, увеличивающего риск развития АГ eNOS *C, составила 35,64%, предковый аллель eNOS *T встречался с частотой 64,36%. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2_{(HWE)} = 0,26, p > 0,05$). Полученные данные демонстрируют сходство в распределении частот генов и генотипов системы eNOS исследуемой популяции с популяциями европейцев [21, 22].

Сомаметрические характеристики (показатели массы и роста) мужчин-северян в группах с раз-

личными генотипами следующие: в группе мужчин гомозигот TT — $87,6 \pm 7,2$ кг, $178,1 \pm 3,93$ см (соответственно); в группе гетерозигот TC — $82,2 \pm 7,9$ кг, $177,3 \pm 5,3$ см (соответственно); в группе гомозигот CC — $86,9 \pm 4,4$ кг и $177,6 \pm 3,0$ см (соответственно).

Основные гемодинамические показатели обследованных мужчин-северян представлены в таблице.

Обсуждение

Уровень АД относится к основным индикаторам функционального состояния сердечно-сосудистой системы, при этом поддержание оптимальной величины АД обеспечивается достаточно сложной морфофизиологической системой, включающей совокупность нейрогуморальных процессов и соматометрических структур, объединенных сетью взаимосвязей [23]. Полученные данные указывают на то, что присутствие даже одного аллеля eNOS *C в генотипе приводит к значимому повышению уровня диастолического АД. Группа мужчин — гомозигот по предковому аллелю eNOS *T, характеризуется минимальным показателем уровня АД, в то время как в группах гетерозигот TC и гомозигот с генотипом CC данные показатели значимо выше относительно лиц с генотипом TT. Связь между ДАД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, по мнению некоторых авторов, отражает более быстрое прогрессирование сосудистой жесткости [24], что согласуется и с результатами нашего исследования, так как показано, что уровень ДАД положительно взаимосвязан с нездоровым сердечно-сосудистым статусом в более позднем возрасте.

Необходимо отметить, что в зависимости от генотипа доля лиц с уровнем САД, соответствующего градации ВНАД, возрастала (на 7% у гомозигот CC,

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН-СЕВЕРЯН С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ -786T>C (rs2070744) ГЕНА eNOS, (M ± SD)

Исследуемые показатели	Анализируемые группы			Уровень значимости различий		
	CC (1)	TC (2)	TT (3)	1-2	2-3	1-3
n	14	44	43			
САД, мм рт. ст.	$131,1 \pm 4,4$	$130,6 \pm 11,9$	$127,7 \pm 9,8$	$p = 0,812$	$p = 0,222$	$p = 0,082$
ДАД, мм рт. ст.	$82,9 \pm 3,7$	$83,2 \pm 7,3$	$80,3 \pm 5,9$	$p = 0,841$	$p = 0,027$	$p = 0,052$
ЧСС, уд/мин	$66,8 \pm 4,4$	$69,0 \pm 7,3$	$69,1 \pm 5,9$	$p = 0,173$	$p = 0,963$	$p = 0,132$
УОК, мл	$43,6 \pm 3,7$	$46,3 \pm 7,9$	$49,6 \pm 7,9$	$p = 0,091$	$p = 0,053$	$p < 0,001$
МОК, мл/мин	$2836,3 \pm 182,4$	$3135,2 \pm 594,7$	$3393,1 \pm 546,8$	$p = 0,005$	$p = 0,039$	$p < 0,001$
ОПСС, $\text{дин}^2 \text{ с см}^{-5}$	$3028,3 \pm 252,7$	$2952,8 \pm 750,4$	$2572,8 \pm 558,4$	$p = 0,571$	$p = 0,009$	$p < 0,001$

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; МОК — минутный объем крови; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; УОК — ударный объем крови.

11% у гетерозигот ТС, 14% у гомозигот ТТ) на фоне снижения частоты встречаемости обследуемых с АГ (21, 20, 14 соответственно). Более высокая частота встречаемости ВНАД и АГ в группах гомозигот СС и гетерозигот ТС может быть обусловлена как значимо более высокими показателями массы тела у представителей данных выборок, так и наличием в генотипе полиморфизма eNOS *С.

Показано, что суммарный процент лиц с уровнем ДАД, превышающим нормативный диапазон (ВНАД + АГ), возрастал в ряду: гомозиготы ТТ — гетерозиготы ТС — гомозиготы СС, и составил: 19% (ВНАД — 7, АГ — 12%), 25% (ВНАД — 5, АГ — 21%), 30% (ВНАД — 15, АГ — 15%) соответственно.

Анализ суммы частот встречаемости лиц с ВНАД и АГ I степени, как по САД, так и по ДАД, позволил рассчитать степень напряжения в деятельности сердечно-сосудистой системы, которая в группе обследуемых с генотипом СС максимальна и составила 59%, у лиц с генотипом ТС — 49%, и в группе гомозигот ТТ — 47%. В целом полученные результаты свидетельствуют о более значительных нарушениях АД у гомозиготных носителей мутантного аллеля eNOS *С.

Известно, что УОК является важнейшим показателем гемодинамики, который, в том числе, характеризует адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы, при этом в условиях относительного покоя их величины зависят от уровня основного обмена [25]. В наших исследованиях установлено, что средние величины УОК значимо снижались в ряду от группы гомозигот ТТ к группе гомозигот СС. В клинической и физиологической практике уровень функционирования сердечно-сосудистой системы принято определять по МОК, обеспечивающему адекватное снабжение кровью органов и тканей, поддержание максимального потребления кислорода и физическую работоспособность [26]. Из приведенных данных видно, что наименьшие величины МОК были характерны в группе гомозигот СС, тогда как, напротив, для выборки гомозигот ТТ диагностировались статистически значимо более высокие показатели МОК относительно групп с генотипами ТС и СС. В наших исследованиях самые низкие показатели МОК отмечались у обследуемых гомозигот СС, обусловленные статистически значимо более низкими величинами УОК. При этом следует отметить, что увеличение данного показателя за счет более высоких показателей УОК, что характерно для обследуемых с генотипом ТТ, является отражением инотропного — более эффективного и менее энергоемкого функционирования сердечно-сосудистой системы. Тогда как в группе

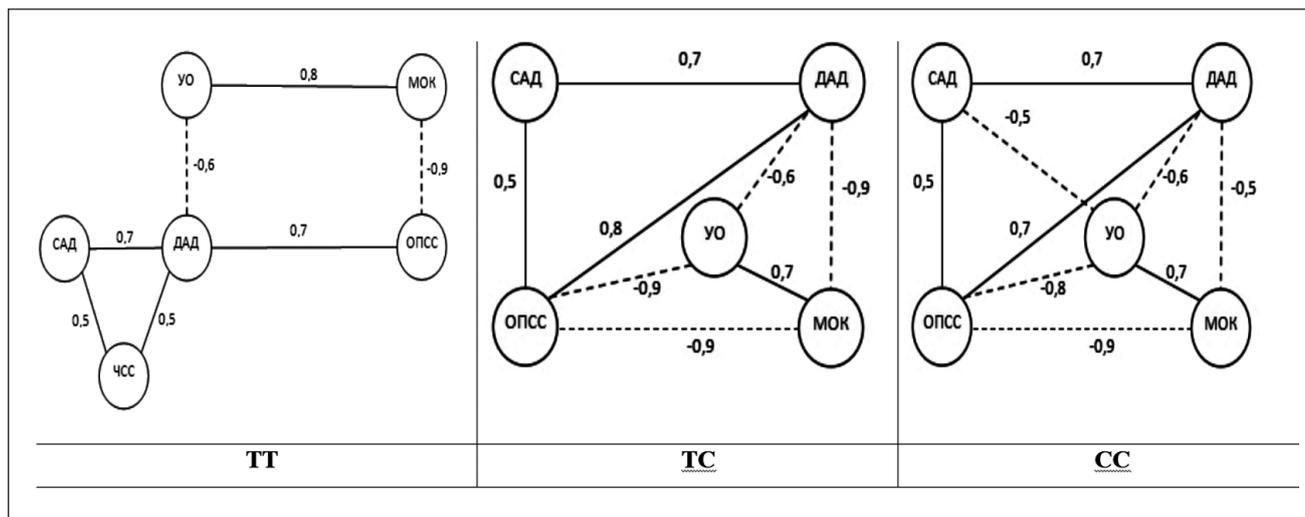
обследуемых с генотипами ТС и СС поддержание МОК достигалось за счет сосудистого (ОПСС) компонента сердечно-сосудистой системы. Сниженные величины МОК, не компенсированные повышением частоты сердечных сокращений, приводят к индуцированному снижению максимального сердечного выброса, кульминацией которого в конечном счете является скомпрометированная емкость сердечного резерва в целом [27].

Исходя из концепции В. П. Казначеева (1980) о повышенной роли сосудистого тонуса в обеспечении гомеостаза сердечно-сосудистой системы в условиях северных территорий [28], большой интерес представляло изучение показателей ОПСС в зависимости от полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (NOS 3).

Показано, что в группе мужчин с генотипом ТТ были зафиксированы наименьшие значения ОПСС, тогда как в группе с генотипом СС наблюдались значимо более высокие показатели, что связано с компенсаторными перестройками в системе кровообращения за счет снижения УОК и увеличения ДАД. Известно, что показатель ОПСС отражает состояние прекапиллярного кровотока и является важным регулятором градиента давления между артериальной и венозной системами [29]. Периферическое сосудистое сопротивление — стационарный компонент сердечно-сосудистой системы, обеспечивающий противодействие постоянному кровотоку. Периферическое сосудистое сопротивление измеряется путем деления среднего АД на сердечный выброс и обратно пропорционально площади поперечного сечения периферического сосудистого русла [30]. Повышенная постнагрузка вызывает повышение кровяного давления, что в полной мере согласуется с результатами данных, в которых для групп с генотипами ТС и СС на фоне значимо более высоких показателей ОПСС отмечалось превалирование и по величине ДАД относительно группы с генотипом ТТ. Артериальная жесткость является маркером сосудистой дисфункции [31]. Чем жестче артерия, тем больше воздействие эндотелия на гемодинамическую нагрузку, индуцирующую активацию эндотелия, воспаление и повреждение [32], что по большей части может быть обусловлено снижением биодоступности NO, способствующей нарушению растяжимости артерий через изменения тонуса гладких мышц [33].

Учитывая значимые различия по ряду анализируемых показателей сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия полиморфизма эндотелиальной NO-синтазы (NOS 3), увеличивающего риск развития АГ, представляло интерес изучить структуру взаимосвязей в каждой анализируемой группе.

Рисунок. Структуры корреляционных плеяд основных характеристик сердечно-сосудистой системы в группах жителей-северян с различными генотипами по полиморфизму -786T>C (rs2070744) гена eNOS



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; МОК — минутный объем крови; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; САД — систолическое артериальное давление; УО — ударный объем по Старру; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Корреляционные плеяды, включающие основные анализируемые показатели сердечно-сосудистой системы, представлены на рисунке. Отметим, что ядром корреляционной плеяды во всех анализируемых выборках выступает показатель ДАД, имеющий корреляционные взаимосвязи с четырьмя из шести включенных в анализ показателей, при этом характер связи и ее сила во всех группах совпадают. В этом случае необходимо отметить, что ДАД выступает в качестве интегральной характеристики кровообращения, позволяя выявить особенности взаимосвязей показателей сердечно-сосудистой системы в группе лиц с различными генотипами. Показано, что у обследуемых с генотипом ТС и СС корреляционные плеяды имели более жесткую структуру с возрастанием силы и количества корреляционных ассоциаций, при этом их структуры во многом совпадали, однако в группе обследуемых с генотипом СС отмечалось появление обратной ассоциации САД и УОК, указывающей на то, что чем выше САД, тем ниже УОК, величины которого имели самые низкие числовые значения именно в этой группе. При этом у выборки с генотипом ТТ общая сумма значений коэффициентов корреляции (без учета знака) составила 4,7 усл. ед. относительно 5,9 и 6,0 усл. ед. в группах СС и ТС соответственно. Ранее было показано, что повышение структурированности плеяды посредством увеличения количества и силы взаимосвязей, по всей видимости, снижает пластичность системы, тем самым уменьшая возможность достижения оптимального состояния физиологических систем, особенно в процессе адаптивных

перестроек при воздействии факторов окружающей среды [34], что отмечено в особенностях корреляционных плеяд у выборок с генотипами ТС и СС.

Заключение

Проведенные исследования показали, что наиболее оптимальные показатели сердечно-сосудистой системы, а именно значимо более низкие показатели ДАД, ОПСС на фоне достаточных показателей УОК и МОК наблюдались в группе мужчин с генотипом ТТ. Анализ факторов риска (повышенный уровень САД, ДАД, ОПСС) выявил негативное влияние генотипа СС на гемодинамические показатели обследуемых северян.

Проведенный корреляционный анализ выявил отличающуюся корреляционную плеяду в группе лиц с генотипом ТТ, однако в группах с генотипами ТС и СС количество связей и их сила увеличилась, демонстрируя наиболее жесткую структуру взаимовлияния характеристик сердечно-сосудистой системы. Тогда как для группы с генотипом ТТ отмечено уменьшение взаимовлияния показателей сердечно-сосудистой системы, обуславливающее увеличение пластичности системы на фоне снижения суммы значений коэффициентов корреляции.

В целом результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что наличие в генотипе полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена eNOS является фактором риска развития гемодинамических нарушений у жителей-северян, которые в дальнейшем могут быть ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ и инфаркт

миокарда. Полученные результаты могут иметь значение для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте в экстремальных условиях Севера.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20001. / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 23-15-20001.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бебякова Н. А., Левицкий С. Н., Первухина О. А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у жителей Европейского Севера. Современные проблемы науки и образования. 2019;3:108 [Bebyakova NA, Levitsky SN, Pervukhina OA. Polymorphism genes of the renin-angiotensin system in residents of the European North. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2019;3:108. In Russian].
2. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. Медицинский совет. 2019;6:154–159 [Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet* = Medical Advice. 2019;6:154–159. In Russian].
3. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;4:8–17 [Radaikina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. The role of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. *Ul'yanskiy Mediko-Biologicheskiy Zhurnal* = Ulyanovsk Biomedical Journal. 2018;4:8–17. In Russian].
4. Mudau M, Genis A, Locher A, Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222–231. doi:10.5830/CVJA-2011-068
5. Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Осипова О. А., Петрова Г. Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017;19(268)39:5–20 [Golivets TP, Dubonosova DG, Osipova OA, Petrova GD. Effects of endothelin-1 in the development and progression of the metabolic syndrome and other socially significant non-communicable diseases (literature review). *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina. Farmatsiya* = Scientific Statements of the Belgorod State University. The Medicine. Pharmacy. 2017;19(268)39:5–20. In Russian].
6. Reia TA, da Silva RF, Jacomini AM, Moreno AMG, Ferezin LP, Pereira SC et al. Acute exercise, plasma nitric oxide, and blood pressure in older adults with different levels of training status: the influence of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase. *J Phys Act Health*. 2021;18(5):516–523. doi:10.1123/jpah.2020-0442
7. DaSilvaRF, Trapé ÁA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206254. doi:10.1371/journal.pone.0206254
8. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, Smeeth L, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):921–935. doi:10.1093/aje/kwj302
9. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. Цитология и генетика. 2008;42(4):69–81 [Kravchenko NA, Yarmysh NV. Regulation of expression of endothelial NO-synthase and dysfunction of the vascular endothelium in cardiovascular pathology. *Tsitol Genet*. 2008;42(4):69–81. In Russian].
10. Naber ChK, Frey UH, Oldenburg O, Brauck K, Eggebrecht H, Schmermund A et al. Relevance of the NOS 3 T-786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(5):453–460. doi:10.1007/s00395-005-0530-y
11. Бебякова Н. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Влияние полиморфизма –786Т>С гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек. Журнал медико-биологических исследований. 2018;6(3):205–214 [Bebyakova NA, Fadeeva NA, Khromova AV. Influence of polymorphism –786Т>С of the eNOS gene on hemodynamic parameters in girls. *Zhurnal Mediko-Biologicheskikh Issledovaniy* = Journal of Biomedical Research. 2018;6(3):205–214. In Russian].
12. Li J, Wu X, Li X, Feng G, He L, Shi Y. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2010;116(4):271–278. doi:10.1159/000316063
13. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Yoshimura T, Yoshimura M et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a –786Т>С mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2629–2637. doi:10.1093/hmg/9.18.2629
14. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm*. 2014;96:87–406. doi:10.1016/B978-0-12-800254-4.00015-5
15. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. T-786C singlenucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. *African J Biotechnol*. 2012;11(93):15945–15949. doi:10.5897/AJB12.104
16. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004;109(11):1359–1365. doi:10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3
17. Животовский Л. А. Статистические методы анализа частот генов в природных популяциях. Итоги науки и техники. Общая генетика. М.: ВИНТИ, 1983. 104 с. [Zhitovovsky LA. Statistical methods for analyzing gene frequencies in natural populations. *Itogi Nauki i Tehniki. Obshhaja Genetika* = Results of Science and technology. General Genetics. Moscow: VINITI, 1983. 104 p. In Russian].
18. Юрьев В. В., Симаходский А. С., Воронович Н. Н. Рост и развитие ребенка. СПб.: Питер, 2007. 272 с. [Yuryev VV, Simakhodsky AS, Voronovich NN. The growth and development of the child. St Petersburg: Peter, 2007. 272 p. In Russian].
19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

20. Боровиков В. П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов (2-е издание)*. СПб.: Питер, 2003. 688 с. [Borovikov VP. *Statistics. The art of computer data analysis: for professionals (2nd Edition)*. St Petersburg: Peter; 2003. 688 p. In Russian].
21. ALFRED (Allele Frequency Database). Available et URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (accessed 01.12.2022)
22. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms (SNPedia). [Electronic resource]. Available et URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (accessed 01.12.2022)
23. Кобалава Ж. Д., Колесник Э. Л., Троицкая Е. А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):7–18 doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18 [Kobalava ZhD, Kolesnik EL, Troitskaya EA. Modern European guidelines for arterial hypertension: updated positions and unresolved issues. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(2):7–18. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18. In Russian].
24. Jia X, Sun C, Nambi V, Virani SS, Taffet G, Boerwinkle E et al. Midlife determinants of healthy cardiovascular aging: the atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2022;350:82–89. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.028
25. Солодков А. С., Сологуб Е. Б. *Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная*. М.: Спорт, 2015. 620 с [Solodkov AS, Sologub EB. *Human physiology. General. Sports. Age*. M.: Sport, 2015. 620 p. In Russian].
26. Гудков А. Б., Попова О. Н., Ефимова Н. В. Сезонные изменения показателей гемодинамики и резервных возможностей сердечно-сосудистой системы у уроженцев Европейского Севера 18–22 лет. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. Серия: медико-биологические науки. 2013;3:35–44 [Gudkov AB, Popova ON, Efimova NV. Seasonal changes in hemodynamic parameters and reserve capacity of the cardiovascular system in natives of the European North aged 18–22 years. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo Universiteta. Seriya: Mediko-Biologicheskie Nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences*. 2013;3:35–44. In Russian].
27. Tomas MT, Galan-Mercant A, Carnero EA, Fernandes B. Functional capacity and levels of physical activity in aging: a 3-year follow-up. *Front Med (Lausanne)*. 2018;4:244. doi:10.3389/fmed.2017.00244
28. Казначеев В. П. *Современные аспекты адаптации*. Новосибирск: Наука, 1980. 191 с. [Kaznacheev VP. *Modern aspects of adaptation*. Novosibirsk: Nauka, 1980. 191 p. In Russian].
29. Баранник И. А., Лавинская Н. Н., Святков Д. И., Леонтьева М. Н. Кластерный анализ системного кровообращения у практически здоровых мужчин молодого-среднего возраста. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*. 2007;8(1):184–186 [Barannik IA, Lavinskaya NN, Svyatov DI, Leontieva MN. Cluster analysis of systemic circulation in apparently healthy young-middle-aged men. *Vestnik Sankt-Peterburskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii im. I. I. Mechnikova = Bulletin of the St Petersburg State Medical Academy I. I. Mechnikov*. 2007;8(1):184–186. In Russian].
30. Aronow WS. Cardiovascular system. *Encyclopedia of gerontology*. In: Birren JE, editor. Second Edition. Elsevier; 2007. p. 224–229. doi:10.1016/B0-12-370870-2/00029-9
31. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:621437. doi:10.1155/2014/621437
32. Walker AE, Henson GD, Reihl KD, Morgan RG, Dobson PS, Nielson EI et al. Greater impairments in cerebral artery compared with skeletal muscle feed artery endothelial function in a mouse model of increased large artery stiffness. *J Physiol*. 2015;593(8):1931–1943. doi:10.1113/jphysiol.2014.285338
33. Isabelle M, Simonet S, Ragonnet C, Sansilvestri-Morel P, Clavreul N, Vayssettes-Courchay C et al. Chronic reduction of nitric oxide level in adult spontaneously hypertensive rats induces aortic stiffness similar to old spontaneously hypertensive rats. *J Vasc Res*. 2012;49(4):309–318. doi:10.1159/000337470
34. Савельев А. В. Онтологическое расширение теории функциональных систем. *Журнал проблем эволюции открытых систем*. 2005;2(7):101 [Saveliev AV. Ontological extension of the theory of functional systems. *Zhurnal Problem Evolyutsii Otkrytykh Sistem = Journal of Problems in the Evolution of Open Systems*. 2005;2(7):101. In Russian].

Информация об авторах

Аверьянова Инесса Владиславовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией физиологии экстремальных состояний ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru;

Безменова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, ORCID: 0000-0003-3251-5159, e-mail: lependina_bel@mail.ru.

Author information

Inessa V. Averyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Head, Laboratory of the Physiology of Extreme Conditions, Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru;

Irina N. Bezmenova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Researcher, Laboratory of Physiology of Extreme Conditions of the Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3251-5159, e-mail: lependina_bel@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616-085

Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления?

**Ю. М. Лопатин¹, С. В. Недогода¹, А. С. Галявич²,
В. В. Кашталап³, Г. И. Нечаева⁴, Н. П. Лямина⁵,
А. О. Недошивин⁶, Л. Г. Ратова⁶, И. И. Шапошник⁷,
А. О. Конради⁶ от имени участников программы
КОНСОНАНС**

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово, Россия.

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия.

⁵ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:

Ратова Людмила Геннадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.23 и принята к печати 16.08.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) по результатам домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД), влияние препарата на долгосрочную вариабельность артериального давления (АД) и самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) EuroQol у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В многоцентровую открытую наблюдательную программу включены 358 пациентов программы КОНСОНАНС, которые выполнили ДМАД и представили дневники самоконтроля АД на всех визитах к врачу. На каждом визите свое самочувствие по ВАШ оценили 326 пациентов (91,1 %) из 358. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 200219 от 11.02.2019). Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Динамика клинического АД оценивалась исходно, через 0,5; 1; 3 и 6 месяцев лечения. Первые 2 недели пациенты измеряли АД самостоятельно ежедневно, далее — не реже трех раз в неделю. Для каждой точки измерения АД определяли среднее значение двух последовательных измерений. Критерием эффективности по данным ДМАД считалось достижение среднего АД < 135/85 мм рт. ст. Межвизитная вариабельность АД определялась как стандартное отклонение (SD). Для оценки качества жизни пациенты самостоятельно оценивали свое самочувствие по ВАШ EuroQol от 1 до 100 баллов. Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistica 10. Количественные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, их изменение было оценено с использованием парного t-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 МакНемара с поправкой Йетса. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. **Результаты.** Целевого уровня клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигли 268 (74,9%) пациентов, через 6 месяцев лечения — 356 (99,4%) пациентов. Целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 2 недели лечения достиг 271 (75,7%) пациент, через 6 месяцев лечения — 326 (91,1%) пациентов. Межвизитная вариабельность АД с первого по шестой месяц лечения на фоне неизменной антигипертензивной терапии составила для клинического АД $4,1 \pm 2,3 / 2,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. и для домашнего АД $4,5 \pm 3,5 / 2,8 \pm 1,9$ мм рт. ст. Оценка по ВАШ исходно составила $54,7 \pm 19,1$ балла и через 6 месяцев лечения увеличилась до $86,6 \pm 6,1$ балла ($31,9 \pm 18,5$; $p < 0,0001$). **Заключение.** Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар Д24) эффективно снижает клиническое и домашнее АД, что позволяет быстро достигать целевого уровня АД у большинства пациентов с ранее не контролируемой АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида сопровождается уменьшением межвизитной вариабельности АД и улучшает качество жизни пациентов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, рамиприл, индапамид, домашнее мониторинг артериального давления, межвизитная вариабельность артериального давления, качество жизни

Для цитирования: Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Галявич А. С., Капталан В. В., Нечаева Г. И., Лямина Н. П., Недошвин А. О., Ратова Л. Г., Шапошник И. И., Конради А. О. от имени участников программы КОНСОНАНС. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? Артериальная гипертензия. 2023;29(4):419–431. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431

The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion?

Yu. M. Lopatin¹, S. V. Nedogoda¹, A. S. Galyavich², V. V. Kashtalap³, G. I. Nechaeva⁴, N. P. Lyamina⁵, A. O. Nedoshivin⁶, L. G. Ratova⁶, I. I. Shaposhnik⁷, A. O. Konradi⁶ on behalf of the participants of the CONSONANCE program

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

² Kazan State University, Kazan, Russia.

³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

⁵ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia.

⁶ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia.

⁷ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Lyudmila G. Ratova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru

Received 14 July 2023;
accepted 16 August 2023.

Abstract

Objective. This study aims to assess the efficacy of single-pill combination ramipril/indapamide (Konsilar-D24) in patients with grade 1 and 2 hypertension who did not achieve blood pressure (BP) control through previous therapy or did not receive antihypertensive treatment in routine clinical practice. The assessment is based on home BP monitoring (HBPM), long-term BP variability, and quality of life according to the visual analog scale (VAS) EuroQol. **Design and methods.** A multicenter open observational program involved 358 CONSONANCE program patients who provided home BP monitoring (HBPM) data and self-monitoring diaries for all visits. Among them, 326 patients (91,1%) evaluated their well-being using VAS at each visit. The program protocol was approved by the independent ethics committee of the Almazov National Medical Research Centre (protocol № 200219 or 11.02.2019). All participants provided written informed consent before inclusion. Clinical BP changes were evaluated at baseline, 0,5, 1, 3 and 6 months into treatment. Patients measured their BP daily for the initial 2 weeks and then at least 3 times a week. The average of two consecutive measurements represented each reading. The effectiveness criterion for HBPM was achieving an average BP < 135/85 mm Hg. Visit-to-visit BP variability was assessed using standard deviation (SD). Patients self-assessed their quality of life by the VAS EuroQol scale from 1 to 100 points. Statistical analysis was performed with the use of Statistica 10. Quantitative variables were presented as means and standard deviations, and their changes were evaluated using paired Student's t-test. Qualitative features were compared using McNemar's test with Yates' continuity correction. A p-value < 0,05 denoted statistical significance. **Results.** After 2 weeks of treatment, 268 (74,9%) patients achieved clinical BP < 140/90 mm Hg, the number increased up to 356 (99,4%) after 6 months. For home BP, 271 (75,7%) and 326 (91,1%) patients reached the target after 2 weeks and after 6 months, respectively. Visit-to-visit BP variability, while on unchanged antihypertensive therapy, was $4,1 \pm 2,3 / 2,5 \pm 1,1$ mm Hg for clinical BP and $4,5 \pm 3,5 / 2,8 \pm 1,9$ mm Hg for home BP. The initial VAS score was $54,7 \pm 19,1$ points, increasing to $86,6 \pm 6,1$ points after 6 months of treatment (a change of $31,9 \pm 18,5$ points; $p < 0,0001$). **Conclusions.** Optimizing antihypertensive therapy with the single-pill combination ramipril/indapamide (Consilar D 24) effectively reduces both clinical and

home BP, leading to the swift achievement of the target BP level for most patients with previously uncontrolled arterial hypertension. Treatment with this single-pill combination also reduces visit-to-visit BP variability and enhances patients' quality of life in real clinical settings.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, ramipril, indapamide, home blood pressure monitoring, visit-to-visit blood pressure variability, quality of life

For citation: Lopatin YuM, Nedogoda SV, Galyavich AS, Kashtalov VV, Nechaeva GI, Lyamina NP, Nedoshivin AO, Ratova LG, Shaposhnik II, Konradi AO on behalf of the participants of the CONSONANCE program. The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):419–431. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431

Введение

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) остается основным атрибутивным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Большинство пациентов с высоким артериальным давлением (АД) в России знают о наличии АГ, около половины пациентов с АГ получают лечение, но только половина из них контролирует АД на целевом уровне менее 140/90 мм рт. ст. [1]. К сожалению, подход «лечение до достижения цели» в реальной клинической практике подавляющим большинством врачей и пациентов не применяется, что способствует значительному расхождению между частотой контроля АД в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике. В рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» [2] и в руководствах по диагностике и лечению АГ разных стран говорится, что мониторинг АД в домашних условиях рекомендуется при недоступности метода суточного мониторирования АД или из-за предпочтений пациента при диагностике АГ. Домашнее мониторирование АД (ДМАД) позволяет выявлять гипертензию белого халата и маскированную гипертензию, а также превосходит обычные офисные измерения АД в прогнозировании сердечно-сосудистых событий [3]. ДМАД широкодоступно, дешево, вызывает меньший дискомфорт, чем суточное мониторирование АД, и мотивирует пациентов к лечению за счет повышения осведомленности и вовлечения в активный долгосрочный контроль АД. ДМАД является приемлемой альтернативой визитам в медицинское учреждение при стабильном течении АГ [4–7].

Долгосрочный контроль АД сложно представить без оценки его вариабельности. Традиционно оценивается суточная вариабельность АД по данным его суточного мониторирования. Однако в течение последних 10–15 лет особый акцент при оценке антигипертензивной эффективности делается на межвизитную вариабельность АД, которую можно легко оценить для каждого пациента [8–12]. Именно межвизитная вариабельность АД позволя-

ет более объективно оценить антигипертензивную эффективность назначенного лечения, избежать как недостаточного, так и избыточного назначения антигипертензивных препаратов.

Немаловажной составляющей оценки эффективности антигипертензивной терапии является самочувствие пациента на фоне приема лекарств. Самочувствие и переносимость терапии во многом определяют приверженность пациента к лечению. Для оценки можно использовать как общие, так и специфические для заболевания опросники.

Название программы оценки эффективности и безопасности терапии препарата Консилар Д24 — КОНСОНАНС, выбрано не случайно. Консонанс — это созвучие, согласное звучание. Так или иначе, все аспекты эффективности в лечении пациентов с АГ должны звучать в унисон. В программе КОНСОНАНС оценивалась эффективность, безопасность и долгосрочная приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) у больных АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. Среди ряда методов по оценке эффективности Консилара Д24 и достижения на препарате долгосрочного контроля АД был метод ДМАД [13]. Помимо эффективности лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) по результатам ДМАД, в этой статье мы представляем влияние препарата на долгосрочную вариабельность АД, а также самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) EuroQol.

Материалы и методы

Дизайн программы и участники

Открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная неинтервенционная многоцентровая программа «Определение эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (КОНСилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени как при переводе с пред-

шествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение» — программа КОНСОНАНС, проводилась в 8 городах Российской Федерации с февраля по ноябрь 2019 года. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 200219 от 11.02.2019). Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Критерии включения/невключения в программу и дизайн программы подробно представлены в публикации А. О. Конради и соавторов [13].

Из 511 пациентов популяции эффективности [13] ДМАД выполнили и представили дневники самоконтроля АД на всех визитах к врачу 358 (70,1 %) человек. На каждом визите свое самочувствие по ВАШ оценили 326 пациентов (91,1 %) из 358. Средняя суточная доза рамиприла составила $4,3 \pm 1,4$ мг (2,5–10,0 мг), индапамида — $1,1 \pm 0,3$ мг (0,625–2,5 мг). Большинство участников (246 пациентов; 68,7 %) получали одну капсулу Консилара Д24, 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида. Неизменной дозой фиксированной комбинации рамиприла/индапамида оставалась у 330 (92,2 %) пациентов. У 6 (1,7 %) человек доза препарата была увеличена до 2 капсул в сутки (рамиприл/индапамид 10/2,5 мг); у 21 (5,9 %) пациента доза препарата была увеличена с рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг до рамиприл/индапамид 5/1,25 мг; у 1 пациента доза препарата была уменьшена с рамиприл/индапамид 5/1,25 мг до рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг. 78 (21,8 %) пациентов при завершении участия в программе получали трехкомпонентную антигипертензивную терапию, в большинстве случаев 73 (93,6 %) назначалась фиксированная комбинация рамиприла/индапамида + бета-адреноблокатор по причине ишемической болезни сердца или из-за необходимости контроля частоты сердечных сокращений.

Самоконтроль артериального давления и частоты пульса

Пациенты исходно имели личные автоматические тонометры с манжетой на предплечье для измерения АД по осциллометрическому принципу. После получения информированного согласия пациентам выдавались дневники для записи домашнего АД с просьбой измерять его и частоту сердечных сокращений между 6 и 9 часами утра в течение одного часа после пробуждения. АД измерялось в положении сидя после пятиминутного отдыха два раза с интервалом в 1–2 минуты до завтрака и приема антигипертензивных препаратов. Результаты пациенты фиксировали в дневнике па-

циента и приносили заполненный дневник на каждый визит в течение всего периода участия в программе КОНСОНАНС. Первые 2 недели (с первого по второй визит) пациенты измеряли АД каждый день, начиная со второго визита (через 0,5 месяца после начала лечения Консиларом Д24) — не реже трех раз в неделю. Для каждой точки измерения АД определяли среднее значение двух последовательных измерений АД. Критерием эффективности по данным ДМАД согласно рекомендациям [2] считалось достижение среднего АД по данным ДМАД $< 135/85$ мм рт. ст.

Вариабельность артериального давления

Для долгосрочной оценки результатов лечения рассчитывалась межвизитная вариабельность АД, определяемая как стандартное отклонение (SD) отдельно для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) [14, 15]. Межвизитную вариабельность для клинического АД рассчитывали для пар последовательных визитов, для домашнего АД — попарно для каждого месяца лечения. На третьем визите (первый месяц лечения) была выделена подгруппа из 291 пациента, достигших целевого уровня клинического и домашнего АД, у которых антигипертензивная терапия не менялась до окончания участия в программе. Это позволило исключить влияние коррекции медикаментозной антигипертензивной терапии на межвизитную вариабельность АД. В этой подгруппе была рассчитана вариабельность АД с неизменной терапией.

Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациенты самостоятельно оценивали свое самочувствие по ВАШ EuroQoL. По шкале EuroQoL наихудшее состояние здоровья оценивалось в 1 балл, наилучшее — в 100 баллов [16]. Оценка проводилась пациентами самостоятельно без участия врача и других лиц.

Статистический анализ

Популяция для анализа включала пациентов, которые завершили исследование в соответствии с протоколом, совершили все визиты и выполнили ДМАД с ведением дневников самоконтроля АД. Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 10. Для количественных показателей выполнена оценка их соответствия нормальному закону распределения Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, их изменение было оценено с использованием парного t-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия

χ^2 МакНемара с поправкой Йетса. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида по клиническому артериальному давлению

У всех пациентов зарегистрировано значительное снижение АД через 2 недели лечения ($-21,2 \pm 10,2$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$ / $-10,1 \pm 6,8$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение АД было зафиксировано через 6 месяцев лечения ($-31,3 \pm 10,0$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$ / $-15,4 \pm 7,0$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. Целевого уровня клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. через 2 недели лечения достигли 268 (74,9%) человек, через 1 месяц — 330 (92,2%), через 3 месяца —

352 (98,3%), и при завершении программы через 6 месяцев лечения — 356 (99,4%). Все пациенты ответили на лечение снижением САД на 10 мм рт. ст. и снижением ДАД на 5 мм рт. ст.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида по данным домашнего мониторинга артериального давления

Динамика домашнего АД по месяцам представлена в таблице. Динамика АД по дням в первые 2 недели лечения представлена на рис. 1, динамика еженедельных показателей представлена на рис. 2.

Целевого уровня домашнего АД $< 135/85$ мм рт. ст. через 2 недели лечения достиг 271 (75,7%) пациент, через 3 месяца — 326 (91,1%), и при завершении программы через 6 месяцев лечения — 342 (95,5%). Динамика достижения целевого уров-

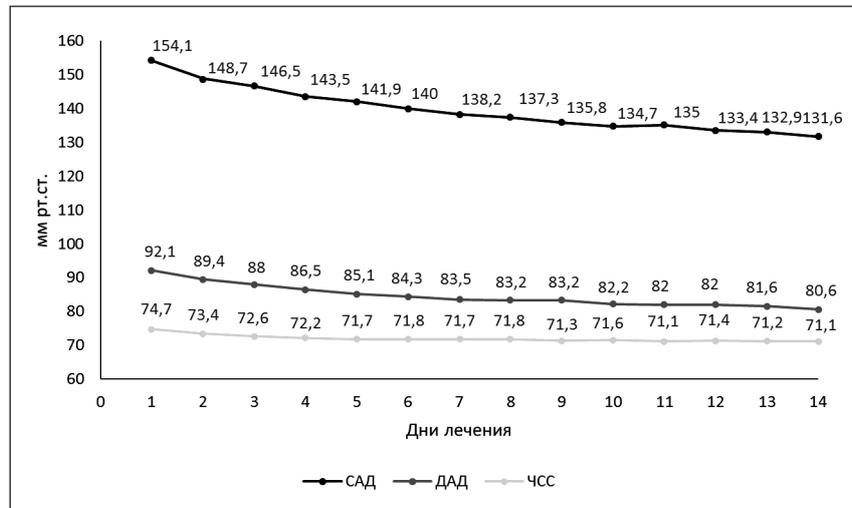
Таблица

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА/ИНДАПАМИДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ ДОМАШНЕГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (n = 358)

Среднее значение АД по результатам ДМАД	САД Mean \pm SD	p*	ДАД Mean \pm SD	p*	ЧСС Mean \pm SD	p*
Первая неделя лечения	144,7 \pm 6,5		87,0 \pm 6,5		72,6 \pm 6,8	
Вторая неделя лечения	134,4 \pm 8,7		82,1 \pm 6,4		71,4 \pm 6,5	
Третья и четвертая недели лечения	130,3 \pm 7,1		80,1 \pm 5,1		70,9 \pm 5,7	
Второй месяц лечения	125,6 \pm 7,0		77,4 \pm 5,2		70,0 \pm 5,3	
Третий месяц лечения	124,3 \pm 6,9		76,9 \pm 5,2		69,3 \pm 5,1	
Четвертый месяц лечения	123,9 \pm 6,6		76,4 \pm 5,0		69,1 \pm 5,3	
Пятый месяц лечения	123,6 \pm 6,6		76,4 \pm 5,2		68,8 \pm 5,1	
Шестой месяц лечения	123,0 \pm 6,5		76,2 \pm 4,7		68,6 \pm 5,0	
Динамика: первая неделя — вторая неделя лечения	-10,3 \pm 7,6	< 0,0001	-4,9 \pm 5,0	< 0,0001	-1,2 \pm 4,2	< 0,0001
Динамика за первый месяц лечения	-14,4 \pm 7,6	< 0,0001	-6,9 \pm 5,3	< 0,0001	-1,7 \pm 4,0	< 0,0001
Динамика за второй месяц лечения	-4,7 \pm 5,9	< 0,0001	-2,7 \pm 4,2	< 0,0001	-0,9 \pm 3,2	0,002
Динамика за третий месяц лечения	-1,3 \pm 3,8	0,001	-0,5 \pm 3,2	нд	-0,7 \pm 2,8	0,01
Динамика за четвертый месяц лечения	-0,4 \pm 3,7	нд	-0,5 \pm 3,0	нд	-0,2 \pm 2,9	нд
Динамика за пятый месяц лечения	-0,3 \pm 2,7	нд	-0,0 \pm 2,5	нд	-0,3 \pm 2,5	нд
Динамика за шестой месяц лечения	-0,6 \pm 2,2	нд	-0,2 \pm 2,4	нд	-0,2 \pm 2,4	нд
Динамика за первый–третий месяцы лечения	-20,4 \pm 9,4	< 0,0001	-10,1 \pm 7,4	< 0,0001	-3,3 \pm 5,9	< 0,0001
Динамика за третий–шестой месяцы лечения	-1,3 \pm 4,0	0,0009	-0,7 \pm 3,6	0,004	-0,7 \pm 3,4	0,01

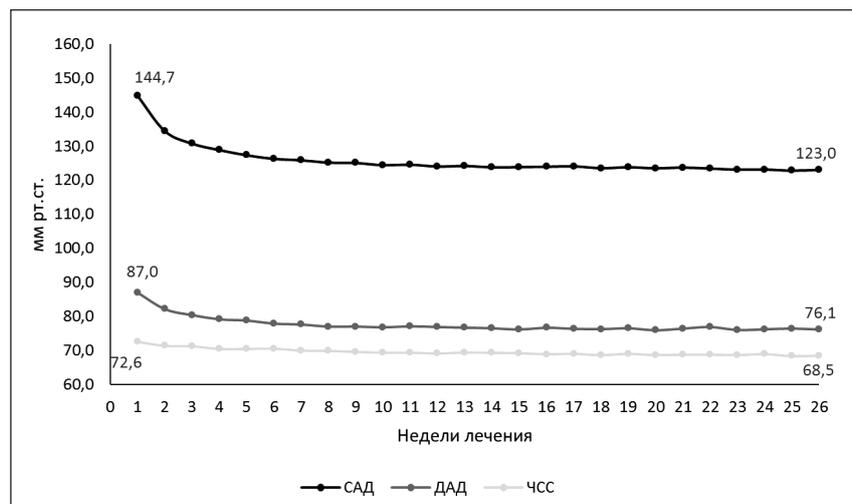
Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДМАД — домашнее мониторинг артериального давления; нд — недостоверно; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — парный t-критерий. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Рисунок 1. Артериальное давление и частота сердечных сокращений в первые 2 недели лечения у пациентов с артериальной гипертензией, выполнявших домашнее мониторирование артериального давления (n = 358)



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

Рисунок 2. Артериальное давление и частота сердечных сокращений по неделям лечения у пациентов с артериальной гипертензией, выполнявших домашнее мониторирование артериального давления (n = 358)



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

ня домашнего АД по месяцам лечения представлена на рис. 3.

Долгосрочная межвизитная вариабельность артериального давления

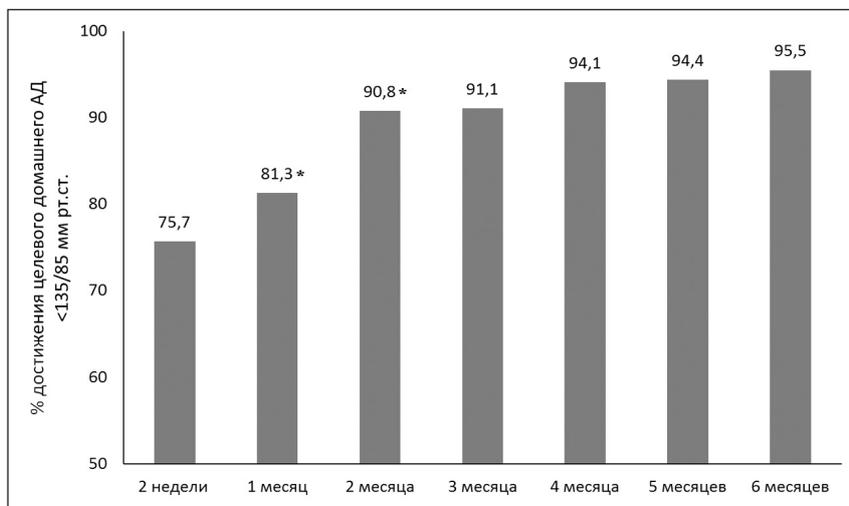
Динамика межвизитной вариабельности клинического АД для попарных визитов с неизменной антигипертензивной терапией представлена на рис. 4. Динамика вариабельности домашнего АД попарно для каждого месяца лечения представлена на рис. 5. Межвизитная вариабельность с первого по шестой месяц лечения на фоне неизменной антиги-

пертензивной терапии составила для клинического АД $4,1 \pm 2,3 / 2,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. и для домашнего АД — $4,5 \pm 3,5 / 2,8 \pm 1,9$ мм рт. ст. Средний уровень клинического АД у этих пациентов составил $123,4 \pm 5,5 / 77,0 \pm 4,3$ мм рт. ст., домашнего АД — $122,2 \pm 4,9 / 76,2 \pm 4,3$ мм рт. ст.

Оценка качества жизни пациентов

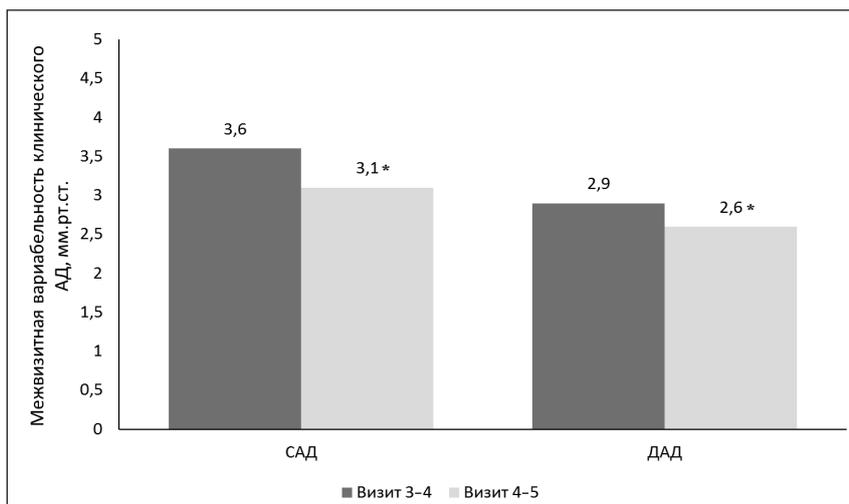
Исходно свое самочувствие участники программы оценили как «среднее», в $54,7 \pm 19,1$ балла. За 6 месяцев лечения Консиларом Д24 пациенты отметили значимое улучшение, что привело к уве-

Рисунок 3. Достижение целевого уровня домашнего артериального давления < 135/85 мм рт. ст. (n = 358)



Примечание: АД — артериальное давление; * — $p = 0,001$ по критерию МакНемара с поправкой Йетса.

Рисунок 4. Изменение вариабельности клинического артериального давления на фоне лечения Консиларом Д24 у пациентов с достигнутым целевым артериальным давлением на неизменной антигипертензивной терапии (n = 291)



Примечание: АД — артериальное давление; * — парный t-критерий $p = 0,001$, достоверность изменений по сравнению с вариабельностью между третьим и четвертым визитами.

личению среднего балла до $86,6 \pm 6,1$ ($31,9 \pm 18,5$; $p < 0,0001$). Изменение качества жизни по визитам на фоне лечения Консиларом Д24 представлено на рис. 6. Пациенты отмечали улучшение качества жизни на каждом посещении, включая визит через 3 месяца лечения ($p < 0,001$). С третьего по шестой месяц их качество жизни не изменилось.

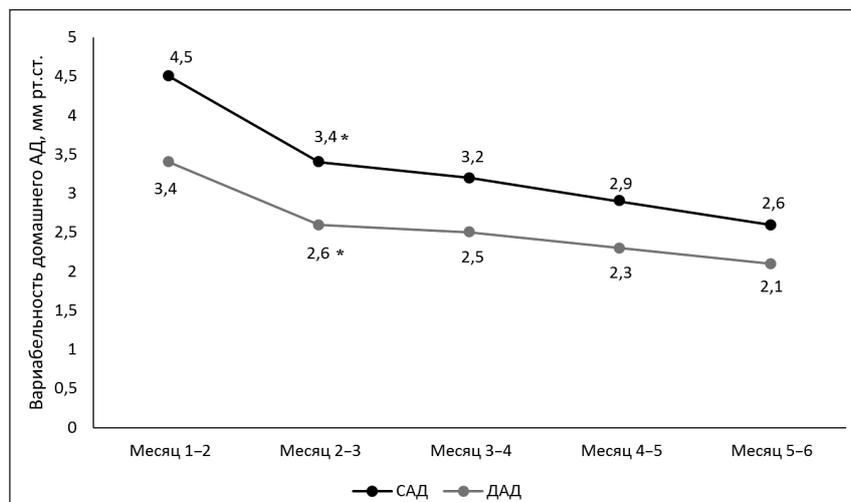
Обсуждение

Программа КОНСОНАНС была организована для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприл/индапамид у больных АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии

или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике, и ставила задачи оценить долгосрочный контроль как клинического, так и домашнего АД и влияние терапии Консиларом Д24 на самочувствие пациентов по данным ВАШ. Особой задачей была оценка межвизитной вариабельности клинического и домашнего АД.

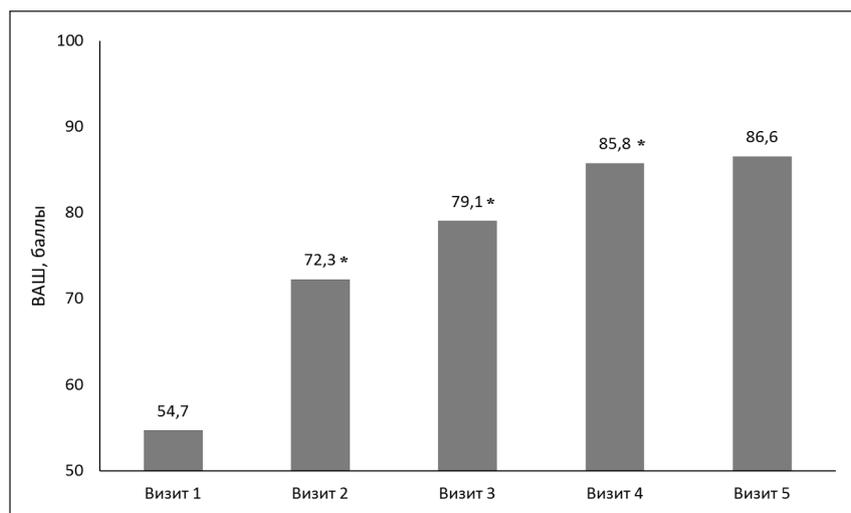
ДМАД и суточное мониторирование АД позволяют получить множественные измерения АД в обычной жизни пациента, обеспечивая более точную и репрезентативную оценку, чем клиническое АД. Результаты ДМАД более тесно связаны с риском развития инсульта, терминальной почечной недостаточности и поражения органов-мишеней, чем

Рисунок 5. Изменение variability домашнего артериального давления на фоне лечения Консиларом Д24 у пациентов с достигнутым целевым артериальным давлением на неизменной антигипертензивной терапии (n = 291)



Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; * — парный t-критерий $p = 0,001$, достоверность изменений по сравнению с variability между первым и вторым месяцем лечения.

Рисунок 6. Изменение качества жизни на фоне лечения Консиларом Д24 (n = 326)



Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала; * — парный t-критерий $p = 0,001$, достоверность изменений по сравнению с предыдущим визитом.

показатели офисного АД [3]. Исследование Ohasama продемонстрировало, что ДМАД превосходит клиническое АД в прогнозировании риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Впоследствии мета-анализ нескольких исследований показал, что ДМАД остается значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых событий после поправки на клиническое АД, а также позволяет более точно стратифицировать риск сердечно-сосудистых событий, чем клиническое АД, особенно у пациентов с маскированной гипертензией [18, 19]. Из-за своей диагностической точности и прогностической ценности ДМАД должно играть решающую роль в долгосрочном лечении

пациентов с АГ. Широкое применение ДМАД также можно обосновать тем, что у леченных пациентов феномены «эффекта белого халата» и маскированной неконтролируемой гипертензии столь же распространены, как и у пациентов, не получающих антигипертензивную терапию, и могут быть легко идентифицированы с помощью ДМАД; оно широкодоступно и не требует финансовых затрат; большинство пациентов предпочитают ДМАД для внеофисной оценки АД как метод, не ограничивающий повседневную деятельность и сон; способствует повышению приверженности лечению.

В программе КОНСОНАНС оценка контроля домашнего АД и достижения его целевого уровня

в рамках исследования в реальной клинической практике в России выполнена впервые. Выбор утреннего АД для самоконтроля был обусловлен тем, что оно является наиболее сильным предиктором сердечно-сосудистых событий [20]. Достоверное снижение домашнего АД регистрировалось с первой недели лечения. Снижение САД было достоверным на протяжении первых трех месяцев лечения, ДАД — на протяжении первых двух месяцев лечения Консиларом Д24. В дальнейшем средние значения АД, регистрируемые пациентами, достоверно не изменялись, что свидетельствует о длительном стабильном контроле АД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида и при отсутствии ускользания антигипертензивного эффекта. Достоверное снижение АД привело к высокой частоте достижения целевого уровня домашнего АД $< 135/85$ мм рт. ст. уже через 2 недели (75,7%), а дальнейшее нарастание антигипертензивного эффекта позволило достичь целевого уровня АД у 95,5% пациентов.

Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ несомненно способствует снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению прогноза [2]. В 2010-х годах была опубликована серия крупных работ по межвизитной вариабельности АД как фактора, обладающего высокой прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [8–12]. Поэтому «идеальный» антигипертензивный препарат должен обеспечивать не только быстрое достижение и хорошее удержание целевого уровня АД, но и снижать его межвизитную вариабельность. Единые нормы для межвизитной вариабельности АД не установлены. По данным исследования NHANES III, безопасным является значение SD САД менее 4,8 мм рт. ст. [9]. В последующем на основании исследования с участием 25 814 пациентов были предложены ориентировочные нормальные значения межвизитной вариабельности SD $< 6,5$ мм рт. ст. для САД и SD $< 4,2$ мм рт. ст. для ДАД [15]. Межвизитная вариабельность АД в программе КОНСОНАНС на фоне неизменной антигипертензивной терапии составила для клинического АД $4,1 \pm 2,3 / 2,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. и для домашнего АД — $4,5 \pm 3,5 / 2,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., что ниже рекомендуемого безопасного для пациента уровня. Межвизитная вариабельность АД в реальной клинической практике впервые была оценена в программе КОНСТАНТА на фоне лечения фиксированной комбинацией периндоприла А/амлодипина и составила $4,2 \pm 2,1 / 2,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. [21]. Таким образом, фиксированные комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с индапамидом или амлодипином демонстрируют

сходную эффективность в снижении межвизитной вариабельности АД. Ежемесячная вариабельность домашнего АД в программе КОНСОНАНС была оценена в реальной клинической практике впервые.

Важным аспектом оценки эффективности антигипертензивной терапии стало достоверное улучшение качества жизни по данным ВАШ EuroQol ($31,9 \pm 18,5$; $p < 0,0001$).

Заключение

Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида — Консилар Д24, эффективно снижает клиническое и домашнее АД с первой недели лечения, позволяя быстро достигать целевого уровня АД у большинства пациентов с ранее не контролируемой АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида сопровождается уменьшением межвизитной вариабельности АД и улучшает качество жизни в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Результаты исследования ограничены дизайном, призванным отразить реальную клиническую практику в открытой наблюдательной неконтролируемой проспективной программе.

Финансирование / Funding

Программа выполнена при поддержке компании «Вертекс» (Россия). / The program work was carried out with support of the Werteks company (Russia).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Вертекс» (Россия), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Werteks company (Russia), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Участники программы КОНСОНАНС, соавторы статьи:

Волгоград: Атаманчук Н. М., Воробьева С. Г., Гаврилова В. Г., Кочкина Т. Г., Мельникова Е. А., Скрипко И. Ю., Спицина Т. Ю., Чикун Л. Ю.;
Казань: Балева Л. В., Галева З. М., Гришова Ю. Н., Иванова А. П., Идиятуллина В. Р., Клементьева А. Г., Хамедова М. Ш.;

Кемерово: Беккер Ю.О., Дербенева О.В.,
 Корнилова Н.В., Лисина С.В.,
 Лунегов Д.Г., Овсянникова Н.С.;
 Омск: Адамова Н.А., Братишко И.А.,
 Булахова Е.Ю., Приходько Е.П.,
 Тяньшина Т.Н., Федорова Е.М.;
 Санкт-Петербург: Ионов М.В.,
 Авдонина Н.Г., Лебедева В.К.,
 Медведева Е.А.;
 Саратов: Дмитриева Т.С., Каламина Е.Ф.,
 Михайлова Е.А., Рязанова Е.В.,
 Тяпкина А.Е., Ястребова М.Б.;
 Уфа: Гиляева Э.Ф.,
 Бояринова Н.В., Губаева И.Р.,
 Кашапова Р.Ф., Мухамедьянова А.Р.,
 Насыров К.Р., Смильгина О.Ю.,
 Юнусова А.М., Юсупова Р.В.,
 Янбекова С.И.; Челябинск: Ананьева А.А.,
 Гольщева И.В., Евдокимова С.Р.,
 Лукина Ю.Е., Молодцева Е.Ю.,
 Пашинина А.В., Пустовалова И.А.,
 Редькина М.В., Суровцева И.В.,
 Фанина Э.Р.

**Participants of the CONSONANCE program,
 co-authors of the article:**

Volgograd: Atamanchuk NM, Vorobyeva SG,
 Gavrilova VG, Kochkina TG, Melnikova EA,
 Skripko IYu, Spitsina TYu, Chikun LYu;
 Kazan: Baleeva LV, Galeeva ZM,
 Grishova YuN, Ivanova AP, Idiyatullina VR,
 Klementyeva AG, Khamedova MSh;
 Kemerovo: Becker YuO, Dербенева OV,
 Kornilova NV, Lisina SV, Lunegov DG,
 Ovsyannikova NS;
 Omsk: Adamova NA, Bratishko IA,
 Bulakhova EYu, Prikhodko EP, Tanshina TN,
 Fedorova EM;
 St. Petersburg: Ionov MV, Avdonina NG,
 Lebedeva VK, Medvedeva EA;
 Saratov: Dmitrieva TS, Kalamina EF,
 Mikhailova EA, Ryazanova EV, Tyapkina AE,
 Yastrebova MB;
 Ufa: Gilyaeva EF, Boyarinova
 NV, Gubaeva IR, Kashapova RF,
 Mukhamedyanova AR, Nasyrov KR,
 Smilgina OYu, Yunusova AM, Yusupova RV,
 Yanbekova SI;
 Chelyabinsk: Ananyeva AA, Golysheva IV,
 Evdokimova SR, Lukina YuE,
 Molodtseva EYu, Pashinina AV,
 Pustovalova IA, Redkina MV,
 Surovtseva IV, Fanina ER.

Список литературы / References

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия

в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). *Rat Pharmacother Cardiol.* 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].

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

3. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE et al.; Working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(9):1742–1767. doi:10.1097/HJH.0000000000002922

4. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens.* 2017;31(7):427–437. doi:10.1038/jhh.2016.99

5. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2010;42(5):371–386. doi:10.3109/07853890.2010.489567

6. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study. *Hypertension.* 2010;55(6):1346–1351. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149336

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (зарегистрирован 21.04.2022 № 68288) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated 03.15.2022 “On approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults” (registered 04/21/2022 No. 68288). In Russian].

8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O’Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895–905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X

9. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension.* 2011;57(2):160–166. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255

10. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9718):906–915. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8

11. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):938–948. doi:10.1016/S0140-6736(10)60309-1

12. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine

Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2012;30(6):1241–1251. doi:10.1097/HJH.0b013e32835339ac

13. Конради А. О., Галевич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар D24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСО-НАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651 [Konradi AO, Galyavich AS, Kashtalap VV, Lopatin YuM, Lyamina NP, Nedogoda SV et al. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russ J Cardiol*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651. In Russian].

14. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:354:i4098. doi:10.1136/bmj.i4098

15. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):329–338. doi:10.7326/M14-2803

16. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9

17. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16(7):971–975. doi:10.1097/00004872-199816070-00010

18. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*. 2010;55(6):1301–1303. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150771

19. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A et al; International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675–682. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741

20. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Kalogeropoulos PG, Pantazis N, Vaibas NM. The optimal home blood pressure monitoring schedule based on the Didima outcome study. *J Hum Hypertens*. 2010;24(3):158–164. doi:10.1038/jhh.2009.54

21. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. От имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013;53(6):25–34 [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Luk'yanova EA on behalf of physicians participating in the CONSTANT program. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril arginin/amlopidine in real clinical practice: organization and main results of the CONSTANT program. *Kardiologija*. 2013;53(6):25–34. In Russian].

Информация об авторах

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ

Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8744-7144, e-mail: prof_lopatin@mail.ru;

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5981-1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Галевич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4510-6197, e-mail: galyavich@inbox.ru;

Кашталап Василий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ Министерства науки и высшего образования России, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru;

Нечаева Галина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2255-128X, e-mail: profnechaeva@yandex.ru;

Лямина Надежда Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, ORCID: 0000-0001-6939-3234, e-mail: lyana_n@mail.ru;

Недошивин Александр Олегович — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8892-6411, e-mail: nedoshivin_ao@almazovcentre.ru;

Ратова Людмила Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3109-034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Шапошник Игорь Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Yuri M. Lopatin, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-8744-7144, e-mail: prof_lopatin@mail.ru;

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

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-4510-6197, e-mail: galyavich@inbox.ru;

Vasily V. Kashtalap, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Cardiology Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru;

Galina I. Nechaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family

Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-2255-128X, e-mail: profnechaeva@yandex.ru;

Nadezhda P. Lyamina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Medical Rehabilitation Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, ORCID: 0000-0001-6939-3234, e-mail: lyana_n@mail.ru;

Aleksandr O. Nedoshivin, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Secretary, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8892-6411, e-mail: nedoshivin_ao@almazovcentre.ru;

Lyudmila G. Ratova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3109-034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Igor I. Shaposhnik, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:930

История изучения артериальной гипертензии от Чезальпино до XXI века

А. С. Галявич

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

Контактная информация:

Галявич Альберт Сарварович,
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Бултерова, д. 49, Казань, Россия,
420012.
E-mail: agalyavich@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
05.03.23 и принята к печати 29.05.23.*

Резюме

В статье описаны основные вехи изучения артериальной гипертензии (АГ). В хронологическом аспекте представлены главные открытия в области гипертензиологии начиная с XVI века. Отмечен вклад российских ученых в изучение АГ и подходах к ее лечению. Представлена фактология создания отечественных рекомендаций по АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, клинические рекомендации

Для цитирования: Галявич А. С. История изучения артериальной гипертензии от Чезальпино до XXI века. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):432–435. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-432-435

History of the study of arterial hypertension from Cesalpino to the 21st century

A. S. Galyavich

Kazan State Medical University,
Kazan, Russia

Corresponding author:

Albert S. Galyavich,
Kazan State Medical University,
49 Butlerova street, Kazan, 420012
Russia.
E-mail: agalyavich@mail.ru

Received 5 March 2023;
accepted 29 May 2023.

Abstract

The article describes the main milestones in the study of hypertension (HTN). In a chronological aspect, the main discoveries in the field of hypertension since the 16th century are presented. The contribution of Russian scientists to the field and approaches to its treatment is noted. The facts related to the development of national recommendations on HTN is presented.

Key words: hypertension, arterial pressure, clinical guidelines

For citation: Galyavich AS. History of the study of arterial hypertension from Cesalpino to the 21st century. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):432–435. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-432-435

Одним из первых исследователей, изучавших кровообращение, был А. Чезальпино (A. Cesalpino, 1519–1603), который представлял сердце в качестве центра движения крови и в 1571 году ввел в медицину термин «циркуляция», который применяется и ныне [1].

Изучение механизмов артериальной гипертензии

Основоположником учения о кровообращении считается У. Гарвей (W. Harvey, 1578–1657), опубликовавший в 1628 году свою работу «О движении сердца и крови у животных».

Братья Э. Вебер и В. Вебер (E. Weber, 1795–1878; W. Weber, 1804–1891) установили, что движение крови в артериях происходит в виде колебания при сокращении левого желудочка.

В 1836 году Р. Брайт (R. Bright, 1789–1858) внес важнейший вклад в понимание связи артериальной гипертензии (АГ) с почками.

В 1874 году Ф. Мохамед (F. Mohamed, 1849–1884) первым обратил внимание на более раннее появление сильного напряжения артериальной стенки, нежели изменения в почках или альбуминурию.

В 1898 году Р. Тигерстедт и П. Бергман (R. Tigerstedt, P. Bergman) открыли ренин, который вызывал мощный прессорный эффект.

В 1934 году Г. Голдблатт (H. Goldblatt) и соавторы показали в эксперименте, что гипертензию можно спровоцировать ишемией почки путем пережатия почечной артерии.

В 1939–1940 годах стало известно об одном из наиболее мощных вазоконстрикторных агентов — ангиотензине. Данное открытие было осуществлено независимо друг от друга двумя группами авторов — аргентинскими учеными (E. Braun-Menendez и соавторы, 1939) и американскими исследователями (I. Page и соавторы, 1940). Это позволило в дальнейшем выяснить роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе АГ и разработать эффективные антигипертензивные лекарственные средства.

Разработка методов измерения артериального давления

В измерении артериального давления (АД) приоритет принадлежит священнику англиканской церкви С. Хейлсу (S. Hales, 1677–1761). В 1733 году он опубликовал работу под названием “Haemastaticks”, в которой привел описание прямого измерения АД у различных животных, в том числе и у лошади. Суть метода заключалась во введении длинной стеклянной трубки в главную артерию лошади и измерении высоты подъема столба крови в этой трубке. Величина первого замера АД составила 8 футов и 3 дюйма (около 251 сантиметра). Это считается исторически первым определением АД у живых существ.

В 1828 году Ж.-Л. М. Пуазейль (J.-L. M. Poiseuille) впервые применил ртутный сфигмоманометр для прямого измерения АД у животных.

В 1855 году К. Фирордт (K. Vierordt, 1818–1884) предложил сфигмоманометрический метод для непрямого измерения АД и положил основу для его клинического применения.

В 1876 году Ж. Э. Марей (J. E. Marey, 1830–1904) предложил первый пригодный для человека плетизмограф, которым можно было определять как систолическое, так и диастолическое АД.

С 1881 года получил распространение в клинической практике сфигмоманометр С. фон Баша (S. von Basch).

В 1896 году итальянец С. Рива-Роччи (S. Riva-Rocci) предложил накладывать воздушную манжету на плечо с нагнетанием в нее воздуха и пережатием плечевой артерии. При этом уровень систолического АД определялся пальпаторно.

Русский военный врач Н. С. Коротков в 1905 году ввел в практику аускультативный метод измерения систолического и диастолического АД. Благодаря своей простоте и надежности данный способ получил всемирное признание и считается одним из величайших событий в истории медицины [1].

Важным клиническим аспектом проблемы АГ было выяснение того, что АД существенно изменяется в зависимости от внешних воздействий (напряже-

ние, курение, страх, хирургическое вмешательство). Позднее было установлено, что АД, измеряемое дома, ниже определяемого в госпитале. В связи с этими обстоятельствами стали разрабатываться портативные приборы для определения истинных величин АД в различных жизненных ситуациях — приборы для амбулаторного автоматического измерения АД в течение суток. Первый прибор для суточного мониторинга АД был сконструирован в 1962 году (по другим данным — в 1964, 1966 годах) [2].

Вклад отечественных ученых в изучение проблем артериальной гипертензии

В нашей стране во второй половине 20 века научные исследования по проблемам АГ были сосредоточены в основном в крупных научных центрах — Всесоюзном кардиологическом научном центре Академии медицинских наук СССР под руководством академика АМН и РАН СССР Е. И. Чазова (работы И. К. Шхвацабая, Г. Г. Арабидзе и других) и Ленинградском научно-исследовательском институте кардиологии под руководством академика АМН СССР В. А. Алмазова (работы В. А. Цырлина, Е. В. Шляхто и других).

Несомненным вкладом в теорию и практику проблем АГ в нашей стране явились монографии, которые на протяжении ряда лет были настольными книгами начинающих врачей и научных работников.

Ниже в хронологическом порядке представлены авторы отечественных монографий по АГ, вышедших в свет во второй половине 20 века (автор заранее приносит свои извинения, если здесь представлены не все авторы отечественных монографий по АГ, опубликованных в данный период времени): Г. Ф. Ланг [3]; А. Л. Мясников [4, 5]; Г. А. Глезер [6]; Н. А. Ратнер [7]; М. С. Кушаковский [8, 13]; Е. Е. Гогин, А. Н. Сененко, Е. И. Тюрин [9]; И. И. Исаков [10]; В. А. Алмазов [11]; В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, Л. А. Соколова [12]; А. С. Галавич [14]; В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто [15, 17]; В. И. Маколкин, В. И. Подзолков [16].

Учитывая важное медицинское и социальное значение АГ, в нашей стране были созданы научные медицинские общества по данной проблеме. В 2003 году появилось Российское медицинское общество по АГ, объединяющее десятки региональных отделений. В 2006 году была создана общероссийская общественная организация «Антигипертензивная лига», в которую входят региональные отделения.

В конце 20 и начале 21 века стали создаваться клинические рекомендации по различным заболеваниям, в том числе и по болезням системы кровообращения.

В 2000 году был опубликован первый доклад экспертов Научного общества по изучению АГ, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям, разработанный на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по изучению АГ (ВОЗ/МОАГ) 1999 года. В этом докладе впервые было подчеркнуто, что курсовое лечение АГ неприемлемо. Было обращено внимание на то, что необходимо «искоренить» широко распространенное среди врачей и пациентов мнение о лечении, направленном только на нормализацию уровня АД. Кроме того, была представлена «более четкая градация степени риска в зависимости от качественных изменений: факторы риска — средний риск, поражение органов-мишеней — высокий, наличие ассоциированных заболеваний и состояний — очень высокий» [18]. Проект данного доклада был обсужден на Всероссийской конференции по АГ в декабре 1999 года. Автор принимал участие в заседании по обсуждению этого первого отечественного документа по проблемам АГ.

В 2001 году были опубликованы первые российские рекомендации по диагностике и лечению АГ. В комиссии по подготовке текста рекомендаций принимали участие Е. В. Шляхто (председатель), А. О. Конради (секретарь), И. Е. Чазова, Ж. Д. Кобалава, А. Н. Бритов, А. С. Галавич (члены комиссии). Комитет экспертов по их разработке состоял из 46 известных российских специалистов в области гипертензиологии. Данные рекомендации послужили основой для создания приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 4 от 24 января 2003 года по диагностике и лечению АГ.

В 2004 году в связи с появлением новых данных о лечении АГ была издана вторая версия клинических рекомендаций по АГ. В 2008 году была опубликована третья версия клинических рекомендаций по АГ.

В 2020 году созданы клинические рекомендации по АГ в новом формате (по структуре и содержанию). В них обобщены современные основные подходы к диагностике и лечению АГ [19].

Изучение проблем АГ продолжается. Свидетельством этому являются многочисленные работы, публикуемые в специализированных научных кардиологических журналах. Так, журнал «Системные гипертензии» издается с 2008 года (главный редактор — академик РАН, профессор И. Е. Чазова), журнал «Артериальная гипертензия» издается с 1995 года (главный редактор — академик РАН, профессор А. О. Конради). Проблемы АГ регулярно освещаются в широкоизвестных и популярных

научных и врачебных кругах журналах — «Российском кардиологическом журнале», «Кардиологии», а также в других периодических научных изданиях.

Несмотря на успехи современной науки, в патогенезе АГ остается много «белых пятен». Отдельная проблема АГ — эффективность и переносимость лекарственных средств, несмотря на обилие антигипертензивных средств. Надеемся, что дальнейшие научные исследования в области АГ позволят выявить тончайшие механизмы повышения АД и разработать новые высокоэффективные лекарственные средства точечного воздействия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Acierno L. History of cardiology. Parthenon Publishing Group Ltd. 1994. 758 p.
2. Sokolow M, Werdegar D, Kian HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966;34(2):279–298.
3. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. M.: Medicine, 1950. 496 p. In Russian].
4. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954. 392 с. [Myasnikov AL. Hypertension. M.: Medgiz, 1954. 392 p. In Russian].
5. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 615 с. [Myasnikov AL. Hypertension and atherosclerosis. M.: Medicine, 1965. 615 p. In Russian].
6. Глезер Г. А. Динамика кровообращения при артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1970. 176 с. [Glezer GA. Dynamics of blood circulation in arterial hypertension. M.: Medicine, 1970. 176 p. In Russian].
7. Ратнер Н. А. Артериальные гипертонии. М.: Медицина, 1974. 415 с. [Ratner NA. Arterial hypertension. M.: Medicine, 1974. 415 p. In Russian].
8. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина, 1977. 215 с. [Kushakovsky MS. Hypertension. M.: Medicine, 1977. 215 p. In Russian].
9. Гогин Е. Е., Сененко А. Н., Тюрин Е. И. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1983. 272 с. [Gogin EE, Senenko AN, Tyurin EI. Arterial hypertension. M.: Medicine, 1983. 272 p. In Russian].
10. Исаков И. И. Артериальные гипертонии. Л.: Медицина, 1983, 200 с. [Isakov II. Arterial hypertension. L.: Medicine, 1983. 200 p. In Russian].
11. Алмазов В. А. Артериальная гипертензия. Л.: Ин-т кардиологии, 1988. 142 с. [Almazov VA. Arterial hypertension. L.: Institute of Cardiology, 1988. 142 p. In Russian].
12. Алмазов В. А., Шляхто Е. В., Соколова Л. А. Пограничная артериальная гипертензия. СПб: Гиппократ, 1992. 189 с. [Almazov VA, Shlyakhto EV, Sokolova LA. Borderline arterial hypertension. St Petersburg: Hippocrates, 1992. 189 p. In Russian].
13. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). СПб.: Сотис, 1995. 311 с. [Kushakovsky MS. Hypertension (essential hypertension). St Petersburg: Sotis, 1995. 311 p. In Russian].
14. Галявич А. С. Артериальная гипертензия (диагностика и лечение). Казань, 1998. 243 с. [Galyavich AS. Arterial hypertension (diagnosis and treatment). Kazan, 1998. 243 p. In Russian].
15. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Артериальная гипертензия и почки. СПб., Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 1999. 296 с. [Almazov VA, Shlyakhto EV. Arterial hypertension and kidneys. St Petersburg: Publishing House of St Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, 1999. 296 p. In Russian].
16. Маколкин В. И., Подзолков В. И. Гипертоническая болезнь. М., 2000. 96 с. [Makolkin VI, Podzolkov VI. Hypertension. Moscow, 2000. 96 p. In Russian].
17. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Гипертоническая болезнь. М., 2000. 118 с. [Almazov VA, Shlyakhto EV. Hypertension. Moscow, 2000. 118 p. In Russian].
18. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2000;9(3):5–30. [Clinical Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of primary arterial hypertension in the Russian Federation. Clinical Pharmacology and Therapy. 2000;9(3):5–30. In Russian].
19. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

Информация об авторе

Галявич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4510–6197, e-mail: agalyavich@mail.ru.

Author information

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology of FPC and PPS, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–4510–6197, e-mail: agalyavich@mail.ru.

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.					36876					
				на _____ журнал				Индекс издания					
	«Артериальная гипертензия»												
	(наименование издания)												
	стои- мость		подписки			руб.		коп.		Количество			
			переадресовки			руб.		коп.		комплектов			
	на 202__ год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда												
	(почтовый индекс)						(адрес)						
	Кому												
	(фамилия, инициалы)												