

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России



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

Кобалава Ж. Д. (Москва)

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)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Маргтынов 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

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка:

www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru,

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел.: 8 (812) 702-37-33.

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

18+

Almazov National
Medical Research Centre



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

Zh. D. Kobalava (Moscow)

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)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies

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

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

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

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

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.

Phone: 8 (812) 702-37-33.

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

Содержание:

Content:

- 548 Налесник Е. О.
**Ангиотензинпревращающий фермент:
хорошо знакомый незнакомец. Часть II**
- 557 Долгалев И. В., Самойлова Ю. Г.,
Максимова К. Ю., Иванова А. Ю.,
Матвеева М. В., Старовойтова Е. А.,
Кириллова Н. А., Федосенко С. В.
**Артериальная гипертензия и COVID-19 —
современное состояние вопроса
и перспективы**
- 568 Топчиева Л. В., Балан О. В.,
Корнева В. А., Курбатова И. В.,
Мальшева И. Е., Канцерова Н. П.
**Уровень транскриптов генов NOS2, NOS3,
SONE в лейкоцитах периферической
крови и их связь с маркерами
эндотелиальной дисфункции
при артериальной гипертензии**
- 579 Симаненкова А. В., Фукс О. С.,
Тимкина Н. В., Тихомирова П. А.,
Власов Т. Д., Каронова Т. Л.
**Нейропротективные эффекты
сахароснижающих препаратов на модели
фокальной ишемии-реперфузии
головного мозга у крыс**
- 593 Авдеева И. В., Павленко К. И.,
Салямova Л. И., Лукьянова М. В.,
Олейников В. Э.
**Влияние новой коронавирусной инфекции
на параметры сосудистой жесткости
у пациентов с артериальной гипертензией**
- 603 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С.,
Гапон Л. И., Карева М. А.
**Артериальная гипертензия и COVID-19
в условиях арктической вахты
(по данным стационара МСЧ п. Ямбург)**
- 613 Самородская Н. А., Елисеева Л. Н.
**Особенности микроциркуляторных
нарушений у больных в условиях
коморбидности гипертонической болезни
и ревматоидного артрита**
- 548 Nalesnik E. O.
**Angiotensin-converting enzyme:
a well-known stranger. Part II**
- 557 Dolgalev I. V., Samoilova Iu.G.,
Maksimova K. Yu., Ivanova A. Yu.,
Matveeva M. V., Starovoytova E. A.,
Kirillova N. A., Fedosenko S. V.
**Hypertension and COVID-19 —
current state and prospects**
- 568 Topchieva L. V., Balan O. V.,
Korneva V. A., Kurbatova I. V., Malysheva I. E.,
Kantserova N. P. **NOS2, NOS3, SONE gene
transcripts levels in peripheral blood
leukocytes and their relationship with
markers of endothelial dysfunction in
hypertension**
- 579 Simanenкова A. V., Fuks O. S.,
Timkina N. V., Tikhomirova P. A.,
Vlasov T.D., Karonova T. L.
**Neuroprotective effects of glucose-lowering
drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion
model**
- 593 Avdeeva I. V., Pavlenko K. I.,
Salyamova L. I., Lukyanova M. V.,
Oleinikov V. E.
**Influence of a new coronavirus infection
on the arterial stiffness in patients
with hypertension**
- 603 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S.,
Gapon L. I., Kareva M. A.
**Hypertension and COVID-19
in the conditions of the Arctic watch
(according to the data of the medical unit
in Yamburg)**
- 613 Samorodskaya N. A., Eliseeva L. N.
**Special features of microcirculatory disorders
in patients with comorbid hypertension
and rheumatoid arthritis**

Содержание:

- 628** Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В.,
Головкова-Кучерявая М. С., Осипенко С. И.,
Свиричев Ю. В., Янишевский С. Н.
**Влияние нарушений дыхания во сне
на восстановление у пациентов
с “wake-up” инсультом**
- 638** Лунева Ю. В., Поветкин С. В.,
Артюшкова Е. Б.
**Оценка эффективности
фиксированной комбинации амлодипин/
индапамид у больных артериальной
гипертензией в условиях реальной
клинической практики**

Content:

- 628** Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V.,
Golovkova-Kucheryavaya M. S., Osipenko S. I.,
Sviryaev Yu. V., Yanishevsky S. N.
**Effect of sleep-disordered breathing
on recovery in patients with “wake-up”
stroke**
- 638** Luneva Yu. V., Povetkin S. V.,
Artyushkova E. B.
**Effectiveness of a fixed combination
of amlodipine/indapamide in hypertensive
patients in real clinical practice**



Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной выпуск журнала «Артериальная гипертензия» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и прикладной кардиологии. Основная тема номера — патофизиологические и клинические особенности течения артериальной гипертензии при наличии коморбидной патологии. Глубокое понимание механизмов изменений макро- и микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией — важный шаг в развитии персонализированной медицины и таргетного подхода в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты фундаментальных исследований, опубликованных в данном номере, расширяют наши познания о тонких нарушениях, лежащих в основе ремоделирования сосудистой стенки — взаимосвязь транскриптов генов синтаз оксида азота в лейкоцитах периферической крови с маркерами нарушения функции эндотелия. Сохраняют свою актуальность проблемы изменений сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции, что нашло свое отражение в нескольких статьях номера, с разных сторон освещающих этот вопрос. Представлен подробный анализ имеющихся литературных данных о взаимном влиянии артериальной гипертензии и коронавирусной инфекции, изучено влияние

COVID-19 на изменения артериальной ригидности при артериальной гипертензии. В других статьях номера обсуждаются вопросы применения антигипертензивных препаратов в реальной клинической практике, значение современных сахароснижающих препаратов при остром ишемическом инсульте, биомаркеры обмена железа при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Дорогие коллеги, надеюсь, что представленные публикации будут интересны широкому кругу читателей и окажутся полезны как с практической, так и с научной точки зрения!

С уважением,

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН,
заведующая кафедрой внутренних
болезней с курсом кардиологии
и функциональной диагностики
медицинского факультета и кафедрой
кардиологии и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
медицинских работников «Российский
государственный университет Дружбы народов»
Ж. Д. Кобалава

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



Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II

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,
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 27.02.23.*

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) конститутивно экспрессируется на поверхности эндотелиальных, эпителиальных и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки). Считается, что основным источником циркулирующего АПФ являются легкие. Однако было также обнаружено, что другие органы, такие как тонкая кишка, почки, сердце, головной мозг, придатки яичников, предстательная железа, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких. Экспрессия АПФ регулируется не только пассивно, количеством эндотелиальных клеток, но и функцией эндотелия. В целом биохимическая среда является движущей силой ферментативной активности АПФ, воздействуя на клетки, способные экспрессировать АПФ и регулирующие белки. Открытие тканевого АПФ изменило наши представления о патофизиологии многих заболеваний. В частности, оказалось, что в развитии артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, острой и хронической болезни почек большее значение имеет почечный АПФ, чем циркулирующий.

Ключевые слова: тканевой ангиотензинпревращающий фермент, циркулирующий ангиотензинпревращающий фермент, артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия, острая и хроническая болезнь почек

Для цитирования: Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):548–556. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556. EDN: BMYGAK

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

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 27 February 2023.*

Abstract

The angiotensin-converting enzyme (ACE) is constitutively expressed on the surface of endothelial, epithelial and immune system cells (macrophages, dendritic cells). The lungs are believed to be the main source of circulating ACE. However, other organs such as the small intestine, kidneys, heart, brain, epididymis, and prostate have also been found to express ACE at levels comparable to those in the lungs. ACE expression is regulated not only passively by the number of endothelial cells, but also by endothelial function. In general, the biochemical environment is the driving force behind the enzymatic activity of ACE, influencing cells capable of expressing ACE and regulatory proteins. The discovery of tissue ACE has changed our understanding of the pathophysiology of many diseases. In particular, it turned out that renal versus circulating ACE is more important in the development of arterial hypertension, diabetic nephropathy, acute and chronic kidney disease.

Key words: tissue and circulating angiotensin-converting enzyme, hypertension, diabetic nephropathy, acute and chronic kidney disease

For citation: Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part II. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):548–556. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556. EDN: BMYGAK

Циркулирующий и тканевой АПФ

Общепризнано, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках [1]. Также считается, что основным источником циркулирующего АПФ являются легкие, так как все эндотелиальные клетки капилляров легких интенсивно мечены маркерами АПФ [2]. Было подсчитано, что около 75% АПФ в крови происходит из капилляров легких [3]. Однако было также обнаружено, что дополнительные органы, такие как тонкая кишка и почки, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких [4]. Более того, конверсия ангиотензина I (AngI) в ангиотензин II (AngII) (физиологическая функция АПФ) чрезвычайно высока в сердце че-

ловека по сравнению с сердцем собак, кроликов и мышей [5].

Уровни АПФ в тканях показали зависимость от генотипа человека [6]. Концентрация циркулирующего АПФ маркируется генетическим полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента ACE (angiotensin-converting enzyme) (полиморфизм вставки/делеции — полиморфизм I/D) [7]. Важно отметить, что экспрессия АПФ регулируется не только генетическим фоном, но и физиологическими факторами, такими как окислительно-восстановительное состояние. В частности, было показано, что экспрессия АПФ ингибируется оксидом азота (NO) и облегчается ингибированием синтазы оксида азота (NOS) [8]. Это предполагает, что

экспрессия АПФ регулируется не только пассивно количеством эндотелиальных клеток, но и функцией эндотелия. В целом биохимическая среда является движущей силой ферментативной активности АПФ, воздействуя на клетки, способные экспрессировать АПФ и регулирующие белки.

Еще одним важным открытием стала идентификация эндогенного ингибитора циркулирующего АПФ, который позже был идентифицирован как сывороточный альбумин. Сывороточный альбумин почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [9]. Соответственно, активность АПФ локализована в тканях (где концентрация альбумина низкая). Баланс АПФ/АПФ2 в тканях (продукция AngII в тканях) может модулироваться экспрессией (влияют полиморфизмы как гена *ACE*, так и гена *ACE2*) за счет выделения и, возможно, за счет взаимодействия белков (эндогенное ингибирование, аналогично альбумину в сыворотке). Эти факторы предполагают потенциально сложное взаимодействие между тканевой экспрессией АПФ/АПФ2 и циркулирующей активностью АПФ/АПФ2 в контексте как сердечно-сосудистых заболеваний, так и COVID-19 [10].

Было показано, что уровень АПФ в крови, но не в легочной ткани ассоциирован с генетическим полиморфизмом *I/D* гена *ACE*. Напротив, активность циркулирующего АПФ и АПФ в легочной ткани регулируется эндогенным ингибированием. Авторы наблюдали значительно более высокое эндогенное ингибирование (около 70%) в легочной ткани, чем в крови. Это открытие свидетельствует о том, что зависимость от генотипа секреция АПФ в сыворотке крови должна иметь не легочный, а альтернативный источник. И действительно, авторами была обнаружена корреляция между активностью/экспрессией циркулирующего АПФ и АПФ миокарда левого желудочка, но не между активностью/экспрессией циркулирующего и легочного АПФ, что свидетельствует о специфических для сердца механизмах секреции, способствующих активности циркулирующего АПФ. Это говорит о том, что секреция АПФ сердцем человека вносит значительный вклад в уровень циркулирующего АПФ [10].

Экспрессия АПФ в нормальном и патологическом сердце человека изучается уже более 20 лет [11, 12]. Были получены данные о повышении уровня экспрессии АПФ в ткани сердца, в частности, в предсердиях у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Авторы показали, что предсердный АПФ увеличивается в 3 раза у пациентов с ФП [13]. Исследование на трансгенных мышах также продемонстрировало, что повышенная экспрессия АПФ

в сердце может быть причинным фактором ФП и внезапной сердечной смерти [14]. Как ингибиторы АПФ, так и блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают частоту возникновения ФП и могут предотвращать осложнения, связанные с ФП, у пациентов и в экспериментальных моделях [15]. В патогенезе ФП у пациентов с повышенным уровнем АПФ в сердце, по-видимому, важную роль играет снижение уровня субстрата АПФ ацетила Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), обладающего противодифиброзным и противовоспалительным действием [16].

Было показано, что гликозилирование АПФ является как клеточно-, так и тканеспецифичным, что приводит к различным посттрансляционным модификациям фермента. Этот вывод согласуется с «конформационной дактилоскопией», предложенной С. М. Даниловым и соавторами [17], согласно которой локальная конформация АПФ, продуцируемого разными клетками, уникальна. Уровень АПФ сердечного происхождения (главным образом, АПФ предсердного происхождения) в плазме теоретически можно использовать в качестве прогностического теста на риск ФП. В. Е. Тихомирова с соавторами применили этот подход, чтобы продемонстрировать конформационные различия АПФ, происходящих из сердца и легких человека, что может составить основу для теста прогнозирования риска ФП [18].

Кроме того, важно отметить, что AngII также может генерироваться химазой. Хотя сердце человека проявляет высокую активность АПФ по сравнению с другими видами [5], оказалось, что химаза преобладает над АПФ в генерации AngII в сердце [19]. Это означает, что локализованный в ткани AngII в сердце человека определяется не балансом АПФ/АПФ2, а скорее балансом химаза/АПФ2. С другой стороны, препараты, ингибирующие АПФ, особенно эффективны у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, что свидетельствует о важной и не до конца изученной роли АПФ в сердце [17].

Дополнительные клетки, экспрессирующие и секретирующие АПФ, также можно обнаружить в проксимальных канальцах почек, слизистой оболочке тонкой кишки, синцитиальном трофобласте плаценты и сосудистых сплетениях, а также в различных областях центральной нервной системы [4]. Кроме того, было обнаружено, что АПФ также экспрессируется макрофагами [20].

Почечный АПФ

Классический взгляд на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) как на системный протеолитический каскад, ведущий к синтезу циркулирующего AngII, существенно изменился

за последние несколько десятилетий благодаря открытию локальной РААС в тканях, включая почки [21]. Внутрипочечная экспрессия всех компонентов РААС и наблюдение, что внутриканальцевые уровни AngII значительно превышают концентрацию в плазме, позволяют предположить, что синтез почечного AngII происходит независимо от циркулирующей РААС [22].

АПФ широко экспрессируется во всем нефроне, включая гломерулярный эндотелий, мезангиальные клетки, подоциты [23], однако местом его наивысшей экспрессии в почках является щеточная граница проксимального канальца [24]. Результаты лабораторных исследований в совокупности показывают, что почки имеют все необходимые компоненты для полноценной локальной РААС [25, 26].

Роль почечного АПФ в формировании артериальной гипертензии

Экспериментальные и клинические данные показали, что почки играют центральную роль в регуляции артериального давления (АД) [27]. А. С. Guyton с соавторами (1990) сформулировали гипотезу, согласно которой почки быстро увеличивают экскрецию натрия с мочой в ответ на повышение АД, так называемый «натрийурез давления», уменьшая объем жидкости в организме и возвращая АД к норме. Предполагалось, что дефекты этой выделительной функции почек приводят к развитию гипертензии [28]. Роль внутрипочечной РААС в регуляции АД была продемонстрирована S. D. Crowley и соавторами (2006) [29]. Они показали, что мыши, которым трансплантировали почки от доноров с нокаутом AT1-рецептора, были защищены от вызванной AngII гипертензии, несмотря на нормальную экспрессию AT1-рецепторов во всех других тканях. Эти исследования были дополнены экспериментами, показывающими, что проксимальные канальцы являются источником внутрипочечных компонентов РААС, таких как ангиотензиноген (AGT) и AngII, и они могут играть ключевую роль в регуляции АД [21].

Изучался также вклад внутрипочечного АПФ в нормальное развитие почек и развитие гипертензии. R. A. Gonzalez-Villalobos с соавторами (2011) [30] в исследованиях на генно-модифицированных штаммах мышей показали, что для поддержания нормального уровня АД и правильного развития почек необходим циркулирующий АПФ, а не внутрипочечный АПФ. Экспрессия АПФ только в почках при отсутствии системного АПФ не может поддерживать гемодинамический гомеостаз. Однако, хотя внутрипочечный АПФ не влияет на регуляцию базального АД и правильное развитие почек, он

играет важную роль в возникновении различных форм артериальной гипертензии (АГ).

Используя те же модели мышей, был оценен вклад почечного и циркулирующего АПФ в различные формы экспериментальной гипертензии. У генно-модифицированных мышей с экспрессией АПФ исключительно в канальцевых клетках, но не имеющих циркулирующего АПФ, несмотря на низкое артериальное давление и аномальное развитие почек, хроническая инфузия AngI повышала уровни AngII в почках, увеличивала скорость экскреции AngII с мочой и приводила к АГ. Напротив, отсутствие у мышей почечного АПФ существенно уменьшало выраженность гипертензии, вызванную инфузией AngII или L-N^G-метилового эфира нитроаргинина (L-NAME) [31]. Дальнейший анализ с использованием модели чувствительности к соли, вызванной повреждением почек, показал, что у мышей с отсутствием почечной экспрессии АПФ не развилась гипертензия в ответ на высокое потребление натрия, в отличие от мышей дикого типа контрольной группы [32]. Следовательно, отсутствие почечного АПФ, даже при наличии нормального циркулирующего АПФ, было ассоциировано с отсутствием внутрипочечного накопления AngII, сохранением скорости клубочковой фильтрации и меньшей активацией ключевых транспортеров натрия и каналов в нефроне. Снижение работы этих транспортеров способствовало усилению натрийуретического ответа и, следовательно, отсутствию повышения АД в ответ на некоторые гипертензивные стимулы. В совокупности текущие данные поддерживают концепцию, согласно которой роль циркулирующего и почечного АПФ не дублируется. В то время как циркулирующий АПФ связан с регуляцией базального АД и правильного развития почек, почечный АПФ, по-видимому, связан с патофизиологией АГ.

АПФ в почках вырабатывается различными типами клеток, включая подоциты, мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки и в больших количествах — тубулярный эпителий. Точный локус почечного АПФ, вовлеченного в гипертензию, был проанализирован с использованием подхода сайленсинговой РНК *in vivo* для создания мышинной модели, в которой АПФ был специфически удален из эпителиальных клеток почечных канальцев, сохраняя при этом его экспрессию во всех других почечных и внепочечных местах [33]. Эти мыши были защищены от развития солечувствительной гипертензии в контексте воспаления почек, что недвусмысленно показывает, что почечный канальцевый АПФ играет ключевую роль в развитии АГ. Дальнейшее подтверждение этих результатов было получено с использованием противоположной

мышинной модели, в которой почечный АПФ экспрессировался только в почечных канальцах и отсутствовал во всех других типах почечных клеток. У этих мышей развилась чувствительность к соли, как у мышей дикого типа. Таким образом, хотя АПФ повсеместно экспрессируется в организме, экспериментально получены данные, указывающие на то, что именно АПФ канальцевого эпителия, а не экспрессия АПФ почечным эндотелием, легкими, мозгом или плазмой, является обязательной для индукции солечувствительной гипертензии при повреждении почек.

Роль почечного АПФ при диабетической нефропатии

Как клинические, так и экспериментальные данные широко продемонстрировали, что ингибирование АПФ и блокаторы рецепторов АТ1 защищают от почечной недостаточности пациентов с диабетом как 1-го, так и 2-го типа. Действительно, эти препараты считаются наиболее эффективными терапевтическими подходами для замедления прогрессирования диабетической нефропатии даже у пациентов с нормальным АД [34]. Однако остается неизвестным, вызывается ли эффект ингибиторов АПФ за счет блокирования действия циркулирующего или внутривисочечного АПФ. Наблюдение, что уровни почечного AngII при диабете могут увеличиваться, уменьшаться или даже оставаться неизменными во время прогрессирования диабетической нефропатии [35–37], предполагает, что регуляция почечной РААС при диабете может быть более сложной, чем принято считать. Экспрессию почечного АПФ оценивали на нескольких животных моделях диабетической болезни почек [38]. Хотя большинство исследователей согласны с тем, что общее количество АПФ в почках снижается при диабетической нефропатии [39], на самом деле в диабетической почке происходит перераспределение АПФ. У мышей с моделью диабета 2-го типа и ожирением М. Уе и его коллеги (2006) наблюдали, что экспрессия АПФ была значительно увеличена в гломерулярных эндотелиальных клетках, в то время как его экспрессия в щеточной кайме проксимальных канальцев была менее интенсивной по сравнению с контрольными мышами. По мнению авторов, сверхэкспрессия АПФ в клубочках может приводить к избыточному накоплению Ang II в клубочках, что предрасполагает к повреждению клубочков и альбуминурии [40]. Сходный паттерн экспрессии АПФ наблюдался в модели диабета 1-го типа [41]. С. Tikellis и соавторы (2003) наблюдали более высокие уровни экспрессии АПФ в клубочках и более низкие уровни

экспрессии АПФ в канальцах через 24 недели после индукции диабета стрептозотоцином. Эта чрезмерная продукция гломерулярного АПФ приводит к повышению уровня АПФ в моче. Действительно, у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и у людей с заболеванием почек, связанным с диабетом 1-го типа, наблюдались повышенные концентрации в моче нескольких компонентов РААС, включая АПФ [42]. С другой стороны, были опубликованы исследования, проведенные на аутосомно-доминантной модели мышей со спонтанным диабетом 1-го типа. В них была показана более высокая экспрессия АПФ в эпителиальных клетках канальцев по сравнению с мышами дикого типа [43]. В целом опубликованные работы указывают на то, что характер экспрессии АПФ в почках изменяется при диабете, что приводит к изменениям общего АПФ в почках.

Обоснование роли гломерулярного и тубулярного АПФ в развитии диабетического заболевания почек было получено группой исследователей с использованием генетически модифицированных мышей. Генетическое отсутствие эндотелиального АПФ предотвращало гломерулярную гиперфильтрацию и уменьшало повреждение эндотелия у мышей с диабетом. Однако у этих мышей развились повреждение канальцев и альбуминурия, сходные с тем, что наблюдались у мышей с диабетом дикого типа. У мышей с генетически обусловленным отсутствием почечного канальцевого АПФ и диабетом, несмотря на гиперфильтрацию, были значительно меньшие тубулоинтерстициальное повреждение и альбуминурия по сравнению с мышами дикого типа с диабетом [44]. Эти результаты показывают, что эндотелиальный АПФ является центральным регулятором скорости клубочковой фильтрации, в то время как тубулярный АПФ играет ключевую роль в развитии повреждения канальцев и альбуминурии. Поскольку проксимальные канальцы могут реабсорбировать значительное количество отфильтрованного альбумина, альбуминурия отражает баланс между клубочковой фильтрацией и канальцевым поглощением альбумина [45]. М. Eriguchi с соавторами наблюдали, что при диабетическом заболевании почек экспрессия АПФ в канальцевом эпителии нарушает этот баланс и способствует потере альбумина [46]. Было показано, что опосредованное АПФ внутривисочечное образование AngII работает в сочетании с аденозином, вызывая сокращение афферентных артериол и регулируя скорость клубочковой фильтрации [46]. Авторы пришли к выводу, что экспрессия АПФ в почечных тканях является важным компонентом тубулогломерулярной обратной связи.

Роль почечного АПФ при острой и хронической болезни почек

Острая почечная недостаточность является основной причиной длительного хронического заболелания почек [47]. В большинстве случаев предпосылкой для острой почечной недостаточности являются почечная ишемия и реперфузия, которые вызывают окислительный стресс, способствуют воспалению и активируют РААС, что приводит к почечной дисфункции [48]. Существует прочная связь между внутрпочечным АПФ и острым почечным повреждением (ОПП). В модели ОПП, вызванной ишемией/реперфузией, повышенные уровни почечного АПФ были связаны с повышенными внутрпочечными уровнями AngII и маркерами повреждения, такими как интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [49]. Дальнейшие исследования показали, что лечение каптоприлом или эналаприлом предотвращает поражение почечной паренхимы в модели ишемического реперфузионного повреждения [50]. На физиологическое действие АПФ при развитии ОПП также влияют генетические варианты, регулирующие его уровни в плазме и тканях [51, 52]. Эти варианты гена *ACE*, известные как полиморфизмы вставки/делеции (*I/D*), были связаны с уязвимостью к развитию ОПП. S. C. Isbir и соавторы (2007) обнаружили значительную связь между аллелем *D* гена *ACE* и повышенным риском послеоперационного ОПП после аортокоронарного шунтирования [53]. В отличие от этого, другие группы обнаружили, что генотип *I/I ACE* связан с повышенным риском ОПП и прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности [54–55]. Таким образом, текущие исследования не могут предоставить окончательных доказательств ассоциации генетических вариаций гена *ACE* с ОПП [56].

Также было показано, что внутрпочечная РААС играет важную роль в патогенезе хронической болезни почек, во многом благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в 1980-х годах [57]. Почечные уровни АПФ были повышены в различных моделях хронической болезни почек у животных, таких как субтотальная нефрэктомия 5/6, модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» и других, что подчеркивает центральную роль внутрпочечного АПФ в возникновении многих форм хронической болезни почек [58, 59]. На сегодняшний день использование ингибиторов АПФ и блокаторов AT1-рецепторов остается краеугольным камнем терапии для облегчения альбуминурии и прогрессирования почечной недостаточности. Тем не ме-

нее исследование с участием взрослых реципиентов почечного трансплантата с протеинурией показало, что лечение рамиприлом не привело к значительному снижению уровня креатинина в сыворотке и прогрессированию терминальной стадии почечной недостаточности или смерти по сравнению с группой плацебо [60]. Ожидается, что определение функциональной роли внутрпочечного АПФ и идентификация дополнительных компонентов РААС откроют новые терапевтические перспективы для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Заключение

Наличие двух каталитических доменов АПФ способствует широкому разнообразию субстратов АПФ и, соответственно, широкому физиологическому воздействию фермента [61]. В настоящее время синтезированы и охарактеризованы домен-специфические ингибиторы [62]. Когда эти реагенты будут широко доступны, они станут мощными инструментами для исследования действия каждого домена АПФ. В свою очередь, эти знания должны позволить клиницистам представить новые методы лечения заболеваний, которые в настоящее время не лечат ингибиторами АПФ [63, 64].

Сейчас существует большой ряд ингибиторов АПФ, уже одобренных для клинического применения. Эти препараты ингибируют оба домена с одинаковой аффинностью в низком наномолярном диапазоне [65]. Хотя это позволяет эффективно снизить АД, уменьшить проявления сердечной недостаточности, возникают побочные эффекты лекарств, возможно, из-за чрезмерного накопления брадикинина за счет двухдоменной блокады [66]. Таким образом, селективное ингибирование одного домена АПФ может обеспечить эффективное лечение с уменьшением частоты нежелательных явлений. Кроме того, N-селективное (селективное по N-домену) ингибирование может обеспечить лечение повреждений тканей и фиброзных заболеваний без влияния на АД и с уменьшенным профилем побочных эффектов [67]. Доступность классических ингибиторов АПФ и, возможно, этих новых домен-специфических ингибиторов в сочетании с более глубоким пониманием РААС в будущем обеспечат мощное оружие для лечения заболеваний человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kierszenbaum AL. Histology and cell biology: an introduction to pathology. Mosby Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2007;824. Print Book & E-Book. ISBN 10:0323078427 / ISBN 13:9780323078429
2. Metzger R, Franke FE, Bohle RM, Alhenc-Gelas F, Danilov SM. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: vessel, organ and species specificity. *Microvasc Res.* 2011;81(2):206–15. doi:10.1016/j.mvr.2010.12.003
3. Danilov SM, Metzger R, Klieser E, Sotlar K, Trakht IN, Garcia JGN. Tissue ACE phenotyping in lung cancer. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226553. doi:10.1371/journal.pone.0226553
4. Defendini R, Zimmerman EA, Weare JA, Alhenc-Gelas F, Erdős EG. Angiotensin-converting enzyme in epithelial and neuroepithelial cells. *Neuroendocrinology.* 1983;37(1):32–40. doi:10.1159/000123512
5. Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol.* 1997;273(4): H1769–H1774. doi:10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1769
6. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995;92(6):1387–1388. doi:10.1161/01.cir.92.6.1387
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343–1346. doi:10.1172/JCI114844
8. Cruz N, Miranda JD, Crespo MJ. Modulation of vascular ACE by oxidative stress in young Syrian cardiomyopathic hamsters: therapeutic implications. *J Clin Med.* 2016;5(7):64. doi:10.3390/jcm5070064
9. Fagyas M, Úri K, Siket IM, Fülöp GÁ, Csató V, Daragó A et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human. *PLoS One.* 2014;9(4):e87844. doi:10.1371/journal.pone.0087844
10. Bánhegyi V, Enyedi A, Fülöp GÁ, Oláh A, Siket IM, Váradi C et al. Human tissue angiotensin converting enzyme (ACE) activity is regulated by genetic polymorphisms, posttranslational modifications, endogenous inhibitors and secretion in the serum, lungs and heart. *Cells.* 2021;10(7):1708. doi:10.3390/cells10071708
11. Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, Just H, Drexler H. Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. *J Clin Invest.* 1994;94(1):301–310. doi:10.1172/JCI117322
12. Falkenhahn M, Franke F, Bohle RM, Zhu YC, Stauss HM, Bachmann S et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension.* 1995;25(2):219–226. doi:10.1161/01.hyp.25.2.219
13. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1669–1677. doi:10.1016/s0735-1097(00)00611-2
14. Kasi VS, Xiao HD, Shang LL, Irvanian S, Langberg J, Witham EA et al. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1): H182–H192. doi:10.1152/ajpheart.00684.2006
15. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J.* 2006;27(5):512–518. doi:10.1093/eurheartj/ehi668
16. Rasoul S, Carretero OA, Peng H, Cavasin MA, Zhuo J, Sanchez-Mendoza A et al. Antifibrotic effect of Ac-SDKP and angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens.* 2004;22(3):593–603. doi:10.1097/00004872-200403000-00023
17. Danilov SM, Balyasnikova IV, Danilova AS, Naperova IA, Arablinskaya NE, Borisov SE et al. Conformational fingerprinting of the angiotensin I-converting enzyme (ACE). 1. Application in sarcoidosis. *J Proteome Res.* 2010;9(11):5782–5793. doi:10.1021/pr100564r
18. Tikhomirova VE, Kost OA, Kryukova OV, Golukhova EZ, Bulaeva NI, Zholbaeva AZ et al. ACE phenotyping in human heart. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181976. doi:10.1371/journal.pone.0181976
19. Silverstein E, Friedland J, Setton C. Angiotensin-converting enzyme in macrophages and Freund's adjuvant granuloma. *Isr J Med Sci.* 1978;14(3):314–318. PMID: 205523
20. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):805–819. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.064
21. Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension.* 2011;57(3):355–362. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163519
22. Campbell DJ. Clinical relevance of local renin angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:113. doi:10.3389/fendo.2014.00113
23. Culver S, Li C, Siragy HM. Intrarenal angiotensin-converting enzyme: the old and the new. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(10):80. doi:10.1007/s11906-017-0778-2
24. Alhenc-Gelas F, Baussant T, Hubert C, Soubrier F, Corvol P. The angiotensin converting enzyme in the kidney. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(7): S9–13; discussion S14. doi:10.1097/00004872-198909007-00003
25. Gonzalez AA, Liu L, Lara LS, Seth DM, Navar LG, Prieto MC. Angiotensin II stimulates renin in inner medullary collecting duct cells via protein kinase C and independent of epithelial sodium channel and mineralocorticoid receptor activity. *Hypertension.* 2011;57(3):594–599. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165902
26. Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM, Vinson GP, el-Dahr SS. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol.* 1997;273(1Pt2): F170–E177. doi:10.1152/ajprenal.1997.273.1.F170
27. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17(11):1402–1409. doi:10.1038/nm.2541
28. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control its infinite gain! *Hypertension.* 1990;16(6):725–730. doi:10.1161/01.hyp.16.6.725
29. 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
30. Gonzalez-Villalobos RA, Billet S, Kim C, Satou R, Fuchs S, Bernstein KE et al. Intrarenal angiotensin-converting enzyme induces hypertension in response to angiotensin I infusion. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):449–459. doi:10.1681/ASN.2010060624
31. Gonzalez-Villalobos RA, Janjoulia T, Fletcher NK, Giani JF, Nguyen MT, Riquier-Brison AD et al. The absence of intrarenal ACE protects against hypertension. *J Clin Invest.* 2013;123(5):2011–2023. doi:10.1172/JCI65460

32. Giani JF, Bernstein KE, Janjulia T, Han J, Toblli JE, Shen XZ et al. Salt sensitivity in response to renal injury requires renal angiotensin-converting enzyme. *Hypertension*. 2015;66(3):534–542. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05320
33. Giani JF, Eriguchi M, Bernstein EA, Katsumata M, Shen XZ, Li L et al. Renal tubular angiotensin converting enzyme is responsible for nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced salt sensitivity. *Kidney Int*. 2017;91(4):856–867. doi:10.1016/j.kint.2016.10.007
34. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007;59(3):251–287. doi:10.1124/pr.59.3.3
35. Eriguchi M, Yotsueda R, Torisu K, Kawai Y, Hasegawa S, Tanaka S et al. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(4):F322–F333. doi:10.1152/ajprenal.00260.2015
36. Anderson S. Physiologic actions and molecular expression of the renin-angiotensin system in the diabetic rat. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(6):406–411. doi:10.1159/000057402
37. Campbell DJ, Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Cooper ME, Skinner SL. Increased bradykinin and “normal” angiotensin peptide levels in diabetic Sprague-Dawley and transgenic (mRen-2)27 rats. *Kidney Int*. 1999;56(1):211–221. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00519.x
38. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol*. 2015;4(1):74–82. doi:10.5527/wjn.v4.i1.74
39. Clotet-Freixas S, Soler MJ, Palau V, Anguiano L, Gimeno J, Konvalinka A et al. Sex dimorphism in ANGII-mediated crosstalk between ACE2 and ACE in diabetic nephropathy. *Lab Invest*. 2018;98(9):1237–1249. doi:10.1038/s41374-018-0084-x
40. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067–3075. doi:10.1681/ASN.2006050423
41. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41(3):392–397. doi:10.1161/01.HYP.00000060689.38912.CB
42. Wysocki J, Goodling A, Burgaya M, Whitlock K, Ruzinski J, Batlle D et al. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(2):F487–F494. doi:10.1152/ajprenal.00074.2017
43. Zhao S, Ghosh A, Lo CS, Chenier I, Scholey JW, Filep JG et al. Nrf2 deficiency upregulates intrarenal angiotensin-converting enzyme-2 and angiotensin 1–7 receptor expression and attenuates hypertension and nephropathy in diabetic mice. *Endocrinology*. 2018;159(2):836–852. doi:10.1210/en.2017-00752
44. Schnermann J, Briggs JP. Tubuloglomerular feedback: mechanistic insights from gene-manipulated mice. *Kidney Int*. 2008;74(4):418–426. doi:10.1038/ki.2008.145
45. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J et al. Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):482–494. doi:10.1681/ASN.2014111107
46. Eriguchi M, Lin M, Yamashita M, Zhao TV, Khan Z, Bernstein EA et al. Renal tubular ACE-mediated tubular injury is the major contributor to microalbuminuria in early diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(4):F531–F542. doi:10.1152/ajprenal.00523.2017
47. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(5):F1078–F1094. doi:10.1152/ajprenal.00017.2010
48. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503–1520. doi:10.1681/ASN.2006010017
49. Efrati S, Berman S, Hamad RA, Siman-Tov Y, Ilgiyev E, Maslyakov I et al. Effect of captopril treatment on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):136–145. doi:10.1093/ndt/gfr256
50. Pazoki-Toroudi HR, Hesami A, Vahidi S, Sahebjam F, Seifi B, Djahanguiri B. The preventive effect of captopril or enalapril on reperfusion injury of the kidney of rats is independent of angiotensin II AT1 receptors. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(5):595–598. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00188.x
51. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH et al; Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):519–530. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.021
52. Pedrosa JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and –262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010;32(2):182–194. English, Portuguese. PMID: 21103678
53. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2007;10(6):E439–E444. doi:10.1532/HSF98.20071117
54. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3178–3183. doi:10.1097/CCM.0b013e318186a299
55. Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А., Репин А. Н. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968 [Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, Repin AN. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. *Russ J Cardiol*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. In Russian].
56. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015;16:197. doi:10.1186/s12882-015-0190-6
57. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1993–2000. doi:10.1172/JCI112528
58. Gómez GI, Velarde V. Boldine improves kidney damage in the goldblatt 2K1C model avoiding the increase in TGF-β. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1864. doi:10.3390/ijms19071864
59. Wang XF, Zhang BH, Lu XQ, Wang P. Beraprost sodium, a stable analogue of PGI₂, inhibits the renin-angiotensin system in the renal tissues of rats with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1231–1244. doi:10.1159/000492405
60. Knoll GA, Fergusson D, Chassé M, Hebert P, Wells G, Tibbles LA et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):318–326. doi:10.1016/S2213-8587(15)00368-X
61. Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 2003;421(6922):551–554. doi:10.1038/nature01370
62. Sharma RK, Douglas RG, Louw S, Chibale K, Sturrock ED. New ketomethylene inhibitor analogues: synthesis and assessment

of structural determinants for N-domain selective inhibition of angiotensin-converting enzyme. *Biol Chem.* 2012;393(6):485–493. doi:10.1515/hsz-2012-0127

63. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao TD, Motivala A, Peterson EL et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. *Circulation.* 2005;112(16):2436–2445. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528695

64. Xu H, Yang F, Sun Y, Yuan Y, Cheng H, Wei Z et al. A new antifibrotic target of Ac-SDKP: inhibition of myofibroblast differentiation in rat lung with silicosis. *PLoS One.* 2012;7(7): e40301. doi:10.1371/journal.pone.0040301

65. 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. PMID: 1320019

66. Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D et al. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension.* 1998;31(6):1299–1304. doi:10.1161/01.hyp.31.6.1299

67. Douglas RG, Sharma RK, Masuyer G, Lubbe L, Zamora I, Acharya KR et al. Fragment-based design for the development of N-domain-selective angiotensin-1-converting enzyme inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(4):305–313. doi:10.1042/CS20130403

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+578.834.1



Артериальная гипертензия и COVID-19 — современное состояние вопроса и перспективы

**И. В. Долгалев, Ю. Г. Самойлова, К. Ю. Максимова,
А. Ю. Иванова, М. В. Матвеева, Е. А. Старовойтова,
Н. А. Кириллова, С. В. Федосенко**

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

Контактная информация:

Максимова Кристина Юрьевна,
ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,
Московский тракт, д. 2, Томск,
Россия, 634050.
E-mail: kristina_maximova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.06.23 и принята к печати 21.06.23.*

Резюме

Новая коронавирусная болезнь (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, связана с высоким уровнем смертности и представляет серьезную проблему для здравоохранения всего мира. В публикациях первых месяцев пандемии COVID-19 авторы сообщали, что артериальная гипертензия (АГ) ассоциирована с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, тяжелым течением и увеличением смертности, связанной с COVID-19. Риск более тяжелых клинических проявлений COVID-19 выше у мужчин и резко увеличивается с возрастом. Однако при проведении многофакторных анализов с включением данных о возрасте, факторах риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарном диабете не подтверждено самостоятельного значения АГ в развитии и исходе COVID-19, при этом наиболее значимым оказался фактор возраста пациента. Авторы приходят к заключению о том, что АГ может не играть самостоятельной роли в заражении SARS-CoV-2 и течении COVID-19, а на формирование неблагоприятных исходов влияет пожилой возраст. Однако с возрастом связаны не только изменения организма, обусловленные механизмами старения, но также имеют значение накопившиеся хронические заболевания, их ФР, поражения органов-мишеней. Морфофункциональные изменения, вызванные длительным течением АГ, развитие ассоциированных клинических состояний могут повышать чувствительность сердечно-сосудистой системы к повреждающим эффектам SARS-CoV-2, а также способствовать формированию неблагоприятных исходов COVID-19. Дополнительный негативный вклад в течение COVID-19 и риск смерти вносят сахарный диабет, ожирение и другие метаболические расстройства, ассоциированные с АГ. Более тяжелому течению COVID-19 у пациентов с АГ, особенно пожилого возраста, могут способствовать общие для этих заболеваний механизмы клеточного и иммунного воспаления. Эндотелиальный монослой представляет собой важную зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность кардиоваскулярных событий у больных COVID-19. Исследования показали, что важный патогенетический механизм АГ — активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — играет значимую роль в генезе COVID-19. Ангиотензинпревращающий фермент 2 служит ключевым рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма человека, обуславливая связь между COVID-19 и РААС. В связи с этим ожидалось, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), модулирующие РААС, могут увеличить риск заражения SARS-CoV-2 и ухудшить исходы при COVID-19. Однако в дальнейших экспериментальных и клинических исследова-

ниях эти предположения не нашли подтверждения. Более того, в настоящее время международные экспертные сообщества настоятельно рекомендуют продолжение приема ИАПФ или БРА больным с АГ при COVID-19, так как они защищают от сердечно-сосудистых осложнений и продлевают жизнь. Наблюдения показали, что перенесенный COVID-19 значительно повышает вероятность развития АГ, острого коронарного синдрома, нарушений ритма сердца, дисфункции правого желудочка, фиброза миокарда, сердечной недостаточности, а также увеличиваются риски смерти от ССЗ. Для оценки значимости перенесенного COVID-19 как ФР ССЗ и смертельных исходов необходимы дальнейшие клинические и долгосрочные проспективные исследования. COVID-19 доказывает критическую значимость исследований АГ для решения вопросов, важных для глобального здравоохранения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, фактор риска

Для цитирования: Долгалева И. В., Самойлова Ю. Г., Максимова К. Ю., Иванова А. Ю., Матвеева М. В., Старовойтова Е. А., Кириллова Н. А., Федосенко С. В. Артериальная гипертензия и COVID-19 — современное состояние вопроса и перспективы. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(6):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-557-567. EDN: BLKSBN

Hypertension and COVID-19 — current state and prospects

**I. V. Dolgalev, Iu. G. Samoilo, K. Yu. Maksimova,
A. Yu. Ivanova, M. V. Matveeva, E. A. Starovoytova,
N. A. Kirillova, S. V. Fedosenko**
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Kristina Yu. Maksimova,
Siberian State Medical University,
2 Moskovsky trakt, Tomsk,
634050 Russia.
E-mail: kristina_maximova@mail.ru

*Received 1 June 2023;
accepted 21 June 2023.*

Abstract

New coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 is associated with a high mortality rate and is a major public health problem worldwide. In publications from the early months of the COVID-19 pandemic, the authors reported that hypertension (HTN) is associated with higher susceptibility to SARS-CoV-2 infection, severe disease, and increased mortality associated with COVID-19. The risk of more severe clinical manifestations of COVID-19 is higher in men and increases dramatically with age. However, according to the results of multivariate analyses with the inclusion of data on age, risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus, the independent role of HTN in the development and outcome of COVID-19 was not confirmed, while age turned out to be the most significant factor. The authors made the conclusion that HTN may not play an independent role in SARS-CoV-2 infection and the course of COVID-19, and the formation of adverse outcomes is influenced by old age. However, age-related changes include accumulated chronic diseases, their RF, target organ damage etc. Morphofunctional changes caused by a long course of HTN, the development of associated clinical conditions can increase the susceptibility of the cardiovascular system to the damaging effects of SARS-CoV-2, as well as contribute to the formation of adverse outcomes of COVID-19. In addition, diabetes mellitus, obesity, and other metabolic disorders associated with HTN negatively contribute to the course of COVID-19 and the risk of mortality. A more severe course of COVID-19 in HTN patients, especially the elderly, may be facilitated by the mechanisms of cellular and immune inflammation common in these diseases. The endothelial monolayer plays an important role. Endothelial injury and endothelial dysfunction in HTN and endothelitis in COVID-19

may reinforce each other, increasing the likelihood of cardiovascular events in patients with COVID-19. An important pathogenetic mechanism of HTN — the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation — plays a significant role in the genesis of COVID-19. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE) is a key receptor for SARS-CoV-2 entry into human cells, providing a link between COVID-19 and RAAS. In this regard, it was expected that ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB), which modulate the RAAS, may increase the risk of SARS-CoV-2 infection and worsen outcomes in COVID-19. However, in further experimental and clinical studies, these assumptions were not confirmed. Moreover, currently international experts strongly recommend that ACE inhibitors or ARB be continued in HTN patients with COVID-19, as they protect against cardiovascular complications and improve prognosis. Observations have shown that COVID-19 significantly increases the likelihood of developing HTN, acute coronary syndrome, cardiac arrhythmias, right ventricular dysfunction, myocardial fibrosis, heart failure, and also increases the risk of death from CVD. Further clinical and long-term prospective studies are needed to evaluate the role of past COVID-19 as a RF for CVD and mortality.

Key words: hypertension, COVID-19, new coronavirus infection, risk factor

For citation: Dolgalev IV, Samoilova IuG, Maksimova KYu, Ivanova AYu, Matveeva MV, Starovoytova EA, Kirillova NA, Fedosenko SV. Hypertension and COVID-19 — current state and prospects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-557-567. EDN: BLKSBN

Введение

COVID-19 — это новая коронавирусная болезнь, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые о заболевании сообщено в декабре 2019 года в Китае (провинция Хубэй), а уже 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) эпидемический процесс, вызванный этим заболеванием, оценен как пандемия. По данным ВОЗ, к началу 2023 года в мире зарегистрировано более 650 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, среди них более 6,6 миллиона случаев смерти [1]. Наиболее высокие показатели смертности выявлены у пожилых пациентов: в возрасте 60–69 лет смертность составила 3,6%; в возрасте 70–79 лет — 8,0%, а среди лиц старше 80 лет — 14,8% [2]. Интерес к артериальной гипертензии (АГ) вызван широкой распространенностью этой патологии в популяциях мира, а также тем, что АГ является наиболее важным фактором риска (ФР) развития атерогенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, вносит значительный вклад в формирование риска общей и кардиоваскулярной смертности [3–7].

Результаты наблюдательных исследований

В первые месяцы пандемии, вызванной COVID-19, в открытом доступе появились публикации, представляющие результаты обсервационных исследований. Стало известно, что АГ является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний, осложняющих течение COVID-19, особенно среди больных пожилого и старческого возраста [8–14]. Анализ 5700 случаев госпитализаций по поводу COVID-19 в Нью-Йорке (США) показал, что самыми частыми сопутствующими патологиями были АГ (57%), ожирение (42%) и са-

харный диабет 2-го типа (34%) [15]. Наблюдаемый многими исследователями факт более частого выявления АГ среди пациентов, проходивших лечение в стационаре, по сравнению с теми, кто получал лечение в амбулаторных условиях, связывали с тем, что АГ способствует более тяжелому течению заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [8, 13]. Согласно данным исследователей из Китая, АГ присутствовала у 13,4% больных с нетяжелым вариантом COVID-19 и у 23,7% больных с тяжелым течением этого заболевания [16]. Метаанализ результатов шести исследований с участием 1527 пациентов с COVID-19 также показал, что у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции АГ встречалась в два раза чаще по сравнению с больными с нетяжелым течением этого заболевания [8]. Значимость АГ в генезе тяжелого течения и смерти от COVID-19 могут подтверждать данные наблюдения за группой из 44672 жителей Китая, инфицированных SARS-CoV-2, в котором частота АГ составила 12,8%, а среди умерших пациентов — 39,7% [16].

Представленные в литературе результаты указывают на более высокий риск летального исхода при COVID-19 у больных с ранее установленной АГ по сравнению с лицами без АГ [10, 12, 13]. Согласно данным метаанализа 14 ретроспективных исследований, проведенных в Италии, Иране, Китае, в которых участвовало 29909 пациентов с COVID-19 и проанализировано 1445 случаев смерти, АГ повышала риск смерти в 2,7 раза [10]. Метаанализ обсервационных исследований, в который включены 186 исследований, описывающих 210447 смертей из 1304587 наблюдений пациентов с COVID-19, показал, что у больных АГ риск летального исхода COVID-19 был выше в 1,42 раза, а абсолютный риск смерти увеличивался на 11% [12].

В ретроспективном когортном исследовании, включающем информацию 15 баз данных медицинских организаций США, Европы и Южной Кореи в период с марта по октябрь 2020 года, изучено влияние АГ на частоту госпитализаций, тяжесть течения заболевания и смертность пациентов с COVID-19. Всего новая коронавирусная инфекция выявлена у 2851035 человек, из них 563708 были госпитализированы. АГ наблюдалась с частотой до 48,3% в когорте пациентов с диагнозом COVID-19 и до 85,9% среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Исследователи отмечают, что у больных COVID-19 с ранее установленной АГ по сравнению с лицами без анамнестических указаний на повышение артериального давления (АД) более часто наблюдались острый респираторный дистресс-синдром и нарушения ритма сердца. Показатели смертности среди больных COVID-19 с установленной АГ также оказались значительно выше по сравнению с лицами без АГ [13].

Вместе с тем эти связи в значительной мере могут быть объяснены высокой распространенностью АГ в популяциях большинства регионов мира, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, которые относятся к группе высокого риска в отношении тяжелого течения болезни и большей смертности больных COVID-19 [17, 18].

В ряде исследований, изучавших вопросы связи АГ и COVID-19, при проведении многофакторного анализа с включением данных о возрасте, ФР сердечно-сосудистых заболеваний, сахарном диабете, не подтверждено самостоятельного значения АГ в развитии и исходе COVID-19, при этом наиболее значимым оказался фактор возраста пациента. Авторы приходят к заключению о том, что АГ может не играть самостоятельной роли в заражении SARS-CoV-2 и течения COVID-19, а на формирование неблагоприятных исходов влияют пожилой возраст и сочетанное воздействие ФР ССЗ [18–21]. О значимости возраста как одного из важных предикторов тяжелого течения и смерти от COVID-19 свидетельствуют отчеты из Китая, согласно которым из 406 умерших пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, доля лиц с АГ составила 39,7%, что выше, чем в общей популяции [16]. Вместе с тем 81% из числа умерших больных были в возрасте 60 лет и старше, что соответствовало частоте АГ в этой возрастной группе [16]. Похожие результаты получены исследователями в Италии, где средний возраст умерших пациентов с COVID-19 составил 79 лет, и у 73% из них выявлена АГ. Эта доля оказалась даже выше, чем в отчетах из Китая, но все же соответствует высокой распространенности АГ среди итальянцев этого возраста [22]. Однако ре-

зультаты метаанализа 13 исследований позволили авторам (G. Lippi et al, 2020 год) заключить, что наличие АГ независимо от других факторов, в том числе возраста, повышает риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода в 2,5 раза, особенно у пожилых людей [23].

Механизмы воспаления в генезе артериальной гипертензии и COVID-19

Известно, что старение является основным независимым предиктором кардиоваскулярной патологии и сопровождается структурными и функциональными изменениями систем организма. Старение сосудистой системы характеризуется утолщением комплекса интима-медиа, повышенной жесткостью артерий, эндотелиитом и дисфункцией эндотелия [24]. На клеточном уровне процессы старения сопровождаются повышением воспалительной активности, а инициация этих механизмов обычно вызывается укорочением теломера и повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [25]. Старение эндотелиальных клеток связано со снижением синтеза оксида азота и эндотелиальной дисфункцией, что является ФР развития атерогенных ССЗ [26, 27]. Стареющие клетки выделяют много провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывая воспаление окружающих тканей.

Некоторые из механизмов иммунного воспаления могут быть общими для COVID-19 и патогенеза АГ, особенно у людей пожилого возраста. Имеется множество доказательств, подтверждающих патогенетическую связь АГ с иммунной активностью и оксидативным стрессом, заключающимся в выработке активных форм кислорода, повышенной активности NADPH-оксидаз, миграции Т-клеток и адгезии к поверхности эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции [28, 29, 30]. Одним из ключевых регуляторов иммуновоспалительных реакций при АГ является цитокин интерлейкин-6 (IL), который тесно связан с клиническими исходами COVID-19 [31]. В недавно представленных результатах крупного долгосрочного исследования Биобанка Великобритании продемонстрирована причинно-следственная связь между количеством лимфоцитов и уровнями систолического и диастолического АД, что объясняет лимфоцитопению у больных АГ; вместе с тем потеря лимфоцитов является одной из ключевых особенностей COVID-19 [32]. Кроме того, известно, что в условиях повышенного АД происходят нарушение регуляции выделения Т-лимфоцитов CD4+, CD8+ [31, 33] и усиление секреции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-7, IL-17, интерферона гамма (IFN γ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [34].

Иммуновоспалительные механизмы также вносят значительный вклад в потенцирование повреждения органов-мишеней у пациентов с АГ [29, 35].

Неблагоприятные варианты течения COVID-19 также связаны с активацией системы цитокинов (цитокиновым штормом) [36]. В связи с рассматриваемым вопросом представляется важным то, что маркеры иммуновоспалительной реакции, наблюдаемой у больных АГ, также являются предикторами тяжелого течения COVID-19 [31, 36]. В совокупности эти результаты указывают на ускоренное старение иммунной системы под воздействием повышенного АД, что в некоторой мере может объяснить связь АГ, установленную в наблюдательных исследованиях, с неблагоприятным течением COVID-19, особенно среди лиц пожилого возраста [33].

Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и COVID-19

В условиях нормальной физиологии эндотелий сосудов выполняет множество функций, включая поддержание гемостаза, регуляцию тонуса сосудов и сосудистой проницаемости, контроль водно-электролитного баланса, диффузию продуктов метаболизма, модулирует процессы воспаления, а также участвует в формировании иммунного ответа [37, 38].

В настоящее время существует множество доказательств, подтверждающих роль эндотелия в физиологии периферических артерий. Показано, что нарушение сосудистого кровотока, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы, воспаление и оксидативный стресс играют фундаментальную роль в повреждении эндотелия и формировании эндотелиальной дисфункции [39]. Нарушение функции эндотелия у пациентов с АГ способствует ремоделированию сосудов, прогрессированию атерогенеза и увеличению риска сердечно-сосудистых событий [39]. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как базовый механизм, лежащий в основе генеза и прогрессирования АГ, а также атерогенных кардиоваскулярных заболеваний [40, 41].

Инфицирование SARS-CoV-2 прямым или косвенным путем повреждает эндотелиальные клетки и приводит к диффузному эндотелииту, многочисленным нарушениям функций эндотелия, смещая сосудистое равновесие в сторону вазоконстрикции, воспаления, гиперкоагуляции, тромбозов, что вызывает тяжелые клинические осложнения у пациентов с COVID-19 и ССЗ [38, 42–47]. Повреждение эндотелия и гипервоспаление, связанные с COVID-19, могут ускорить процессы атерогенеза, привести

к нестабильности атеросклеротических бляшек и тем самым повысить риск наступления неблагоприятных сосудистых исходов [48].

Кроме того, инфицирование эндотелиоцитов SARS-CoV-2 может спровоцировать нарушение функций митохондрий и вызвать оксидативный стресс, что будет способствовать формированию хронического воспаления и повреждению эндотелия даже после элиминации вируса [49]. Помимо этого, окислительный стресс и дисфункция митохондрий связаны с преждевременным старением эндотелиальных клеток, характеризующимся укорочением теломера, остановкой роста клеток, секрецией провоспалительных факторов (интерлейкины, хемокины, факторы роста и белки, разрушающие внеклеточный матрикс) [49]. Описанные изменения необратимы, что особенно важно для лиц, выздоровевших от COVID-19 [50]. Инициированные таким образом механизмы старения приводят к апоптозу клеток, снижению выделения оксида азота, следствием этого являются повреждение сосудов и дисфункция эндотелия [42, 51]. Заслуживает внимания недавно описанный механизм эндотелиально-мезенхимального перехода, ассоциированный с SARS-CoV-2, который приводит к полной потере эндотелиоцитами своих свойств и приобретению мезенхимального фенотипа, что, по мнению авторов, является ключевым звеном между воспалением и эндотелиальной дисфункцией [52]. Процесс снижения клеточной дифференцировки может сопровождаться значительным повышением уровня антипролиферативного цитокина — трансформирующего фактора роста- β , что наблюдается у больных COVID-19 [50, 52, 53]. В результате глобальная эндотелиальная дисфункция вместе с полным или частичным разрушением эндотелиального барьера представляет собой критический шаг в развитии тяжелого течения COVID-19 и полиорганной недостаточности.

Таким образом, эндотелиальный монослой представляет собой важную зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность кардиоваскулярных проявлений у больных COVID-19.

Важным направлением будущих научных исследований должно стать дальнейшее изучение роли SARS-CoV-2 в хроническом окислительном стрессе и формировании эндотелиита. Новые знания могут стать основой для разработки лечебно-профилактических программ, направленных на предотвращение прогнозируемого роста сердечно-сосудистой смертности среди людей, перенесших COVID-19 [50].

Значение поражений органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19

Дополнительные риски неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов пожилого возраста с АГ могут быть связаны с поражением сосудов и почек, а также с формированием ассоциированных клинических состояний. При длительном персистировании АГ происходит ремоделирование сосудов, повышается их жесткость, развивается гипертрофия левого желудочка, формируется гипертензивная нефропатия, что значительно повышает риск развития ССЗ и их осложнений [7]. Морфофункциональные изменения, вызванные АГ, могут повысить чувствительность сердечно-сосудистой системы к повреждающим эффектам SARS-CoV-2 и проявляться нарушениями внутрисердечной проводимости, аритмиями, сердечной недостаточностью [54]. В результате можно предполагать, что у больных АГ с состоявшимся поражением органов-мишеней (сосуды, сердце, почки, центральная нервная система) и инфицированных SARS-CoV-2 риск неблагоприятных исходов, в том числе смерти, будет повышен. Кроме того, АГ имеет патогенетическую общность с другими метаболическими расстройствами — сахарным диабетом, ожирением, что в случаях их сочетания может увеличить вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 [56, 57]. АГ является ведущим предиктором кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений, поэтому в случаях атерогенных ССЗ, развившихся на фоне АГ, риск неблагоприятного исхода COVID-19 может быть значительно повышен [5–7].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при COVID-19 и артериальной гипертензии

Одним из ключевых патогенетических звеньев, связывающих коронавирусную инфекцию и АГ, вероятно, является РААС.

РААС активируется при высвобождении ренина, под действием которого в ходе цепочки ферментативных реакций происходит превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который в последующем при помощи ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) расщепляется до ангиотензина II. Ангиотензин II — это главное звено ренин-ангиотензиновой системы, он осуществляет свое действие через специфические рецепторы — AT1 (рецептор ангиотензина 1-го типа) и AT2 (рецептор ангиотензина 2-го типа) [57]. Оказывая свое действие через AT1, ангиотензин II вызывает сужение сосудов, через AT2 — напротив, способствует вазодилатации. Кроме этого, ангиотензин II, оказы-

вая влияние на кору надпочечников, стимулирует синтез альдостерона, при этом увеличивая реабсорбцию натрия, воды и норадреналина, что также содействует повышению АД. Еще один механизм АГ связан с влиянием ангиотензина II на центры головного мозга, в результате которого секретруется антидиуретический гормон, который усиливает реабсорбцию воды в организме. Существует альтернативный путь превращения ангиотензина I и ангиотензина II, при котором первый под влиянием АПФ 2-го типа превращается в ангиотензины 1–9, которые в последующем под влиянием АПФ превращаются в ангиотензины 1–7, а второй — под влиянием АПФ2 в ангиотензины 1–7. Ангиотензины 1–9 вызывают вазоконстрикцию, тем самым способствуя повышению АД, ангиотензины 1–7, напротив, обладают сосудорасширяющим действием, снижают АД, обеспечивают антипролиферативный, противовоспалительный и натрийуретический эффекты [57–59]. Кроме того, РААС при ее гиперактивации участвует в формировании эндотелиальной дисфункции. Это влияние во многом обусловлено эффектом ангиотензина II. Являясь медиатором свободнорадикального окисления, он способствует синтезу цитокинов и воспалению сосудистой стенки, что может сопровождаться гиперплазией интимы. Также ангиотензин II способствует выработке активных форм кислорода, которые нейтрализуют уже синтезированный оксид азота, что приводит к нарушениям функции эндотелия [39]. Повреждение эндотелия в свою очередь приводит к значительному уменьшению количества оксида азота и увеличению количества ангиотензина II, что еще более усиливает вазоконстрикцию [23].

У лиц пожилого возраста наблюдается склонность к снижению уровня ангиотензина II, при этом снижается способность эндотелия сосудов синтезировать эндотелийзависимые релаксирующие факторы [60, 61]. Уже имеющаяся эндотелиальная дисфункция и смещение равновесия в сторону сосудосуживающих факторов содействуют усугублению течения АГ у пожилых.

Пути инфицирования SARS-CoV-2

Известно, что входными воротами для SARS-CoV-2 является эпителий дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [62, 63]. На первом этапе происходит проникновение вируса в клетки, имеющие рецепторы АПФ2 [62, 63]. В последующем АПФ2 подвергается эндоцитозу, что снижает АПФ2-опосредованную регуляцию сосудистого тонуса [64]. Для проникновения вируса в клетку важен S-протеин, который активируется при связывании вируса с АПФ2, чему способствует клеточ-

ная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа [62, 63, 65]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа обнаружена в цитоплазматической мембране клеток тканей органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, выделительной системы, клеток надпочечников, головного мозга и других органов [62]. АПФ2, в свою очередь, обнаружен в сердце, почках, эпителии почечных канальцев, клетках верхних дыхательных путей, надпочечников, мочевого пузыря, пищевода, кишечника, клетках эндотелия коронарных сосудов и внутриспечечных сосудов [62, 63]. Вовлечение клеток эндотелия сосудов различных органов у пациентов с COVID-19 было продемонстрировано, в том числе, при гистологическом исследовании сосудов почки и тонкой кишки у пациентов с летальными исходами и при резекции кишечника [42]. Присутствие АПФ2 и ТПС2 в эпителии легких и тонкой кишки обеспечивает проникновение вируса в организм через эти органы. АПФ2 является связующим звеном между COVID-19 и РААС [66]. Кроме этого, установлено, что у пациентов с ССЗ повышается экспрессия АПФ2, особенно в кардиомиоцитах, что в свою очередь указывает на связь между инфицированием SARS-CoV-2 и возникновением сердечно-сосудистых осложнений [67].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II при COVID-19

В серии экспериментальных исследований на животных показано увеличение активности АПФ2 рецепторов коры почек крыс на фоне применения лизиноприла и лозартана [60]. Так как АПФ2 является ключевым рецептором, способствующим проникновению SARS-CoV-2 в клетки организма, возникло предположение о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут потенциально усиливать АПФ2, тем самым способствовать повышению риска заражения SARS-CoV-2 и увеличить вероятность неблагоприятного исхода у больных COVID-19 [62]. Были сформулированы рекомендации к переходу на другие классы антигипертензивных препаратов [60, 68, 69]. Однако последующими клиническими наблюдениями представлены доказательства того, что продолжение приема ИАПФ или БРА у пациентов с АГ, заболевших COVID-19, сопровождается снижением риска неблагоприятных исходов заболевания [70–72]. В ретроспективном исследовании, проведенном в г. Ухане (Китай), выявлены более низкие показатели маркеров воспаления и прокаль-

цитонина у больных с АГ и COVID-19, принимающих ИАПФ/БРА; кроме того, в этой группе реже наблюдались крайне тяжелые варианты течения заболевания (9,3 % против 22,9 %), также отмечена более низкая смертность (4,7 % против 13,3 %) по сравнению с пациентами, не получавшими эти группы препаратов [70]. Недавно проведенные метаанализы с включением результатов исследований, полученных в разных регионах мира, обосновывают необходимость продолжения приема ИАПФ или БРА больными АГ в случае развития COVID-19 [71, 72]. Кроме этого, указывается на защитный эффект ИАПФ при новой коронавирусной инфекции у пациентов с повышенным АД [73]. Таким образом, продолжение применения ИАПФ или БРА у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ранее существовавшей АГ является оправданным. Российское кардиологическое общество, Европейское общество кардиологов, Американская ассоциация кардиологов настоятельно рекомендуют продолжение приема ИАПФ или БРА, поскольку это жизненно необходимые препараты, защищающие от кардиоваскулярных осложнений и продлевающие жизнь. Пациенты с повышенным АД попадают в группу риска самых тяжелых форм COVID-19, и необоснованная отмена препаратов может привести к серьезным негативным последствиям в национальном масштабе, значительно превышающим возможные риски, связанные с коронавирусной инфекцией [74, 75].

Артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания после перенесенного инфицирования SARS-CoV-2

Заболевание COVID-19 было впервые выявлено чуть более 3 лет назад, поэтому данные долгосрочных наблюдений за изменением здоровья людей, перенесших это заболевание, пока немногочисленны.

Исследователи из Испании (М. М. Maestre-Muñiz и соавторы, 2021 год) наблюдали в течение 1 года за 587 пациентами, перенесшими COVID-19 и выписанными из стационара и отделения неотложной помощи. В течение периода наблюдения АГ впервые диагностирована у 2 %, правожелудочковая сердечная недостаточность — еще у 2,7 % от числа выживших лиц. За 1 год наблюдения смертность в когорте составила 7,5 %. Каждый четвертый умерший погиб по причинам, вероятно, связанным с COVID-19, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, внезапную смерть [61]. Анализируя результаты собственных наблюдений, исследователи заключают, что COVID-19 — это не только острое инфекционное заболевание, но и синдром, который поражает значительную часть

выживших в течение длительного времени, даже когда первоначальное течение заболевания было легким [61].

Недавно проведенный анализ баз данных Министерства по делам ветеранов США выявил повышение частоты новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и тромбозов во временном интервале 1–12 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с контрольными группами [76].

Острое повреждение миокарда наблюдается у значительного числа пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [77]. Дальнейшее наблюдение за этой категорией больных обнаруживает признаки сохраняющейся остаточной дисфункции правого желудочка с нарушением продольной деформации правого желудочка и фиброзом миокарда, что, вероятно, является следствием миокардита, перенесенного в период острой фазы COVID-19 [78]. Когортное исследование, в котором методом магнитно-резонансной томографии изучалось состояние сердца у пациентов, перенесших COVID-19, выявило признаки воспаления миокарда у 60% пациентов [79].

Таким образом, из доступных литературных источников известно, что у пациентов, перенесших острую фазу COVID-19, значительно повышается вероятность развития АГ, острого коронарного синдрома, нарушений сердечного ритма, дисфункции правого желудочка, фиброза миокарда и сердечной недостаточности. Также среди пациентов этой категории повышается риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Принимая во внимание огромное и все еще возрастающее число людей, перенесших COVID-19, опасные последствия, связанные с этим заболеванием, могут затронуть значительное число людей во всем мире.

Для оценки значимости перенесенного COVID-19 как ФР сердечно-сосудистой патологии и риска смерти, в том числе от ССЗ, необходимы дальнейшие клинические и долгосрочные проспективные исследования.

Выводы

Вопрос о влиянии АГ на формирование риска неблагоприятных исходов COVID-19 до настоящего времени окончательно не решен и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем длительное повышение АД приводит к поражению органов-мишеней и развитию ассоциированных клинических состояний, что значительно повышает риск тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Эндотелий представляет собой важную общую зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных COVID-19.

Предположение о негативном влиянии препаратов групп ИАПФ и БРА у пациентов с АГ на течение COVID-19 не нашло доказательств. Настоятельно рекомендуется продолжение применения ИАПФ или БРА у пациентов с АГ, заболевших COVID-19.

Перенесенный COVID-19 может быть прогностически неблагоприятным фактором для АГ и других ССЗ, повышая риск сердечно-сосудистой смертности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organisation. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi:10.3390/pathogens9030231
3. Cardiovascular Diseases. World Health Organisation. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension/cardiocvascular-diseases#tab=tab_1
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
5. Иванова А. Ю., Долгалева И. В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):5–11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168 [Ivanova AY, Dolgaleva IV. Impact of arterial hypertension on the formation of the risk of mortality. Results of a 27-year prospective study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):5–11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168. In Russian].
6. Долгалева И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю., Богачук П. М. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования. *Кардиология*. 2019;59(11S):44–52. doi:10.18087/cardio.n344 [Dolgaleva IV, Brazovskaya NG, Ivanova AY, Shipkhineva AY, Bogachuk PM. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):44–52. doi:10.18087/cardio.n344. In Russian].
7. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):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].

8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–1741. doi:10.1111/all.14238
10. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416–1424. doi:10.1080/13685538.2020.1774748
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(10):e052777. doi:10.1136/bmjopen-2021-052777
13. Reyes C, Pistillo A, Fernández-Bertolín S, Recalde M, Roel E, Puente D et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 with and without prevalent hypertension: a multinational cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(12):e057632. doi:10.1136/bmjopen-2021-057632
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
16. Liu Zh, Bing X, Za Zhi X. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
17. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. *J Emerg Med.* 2020;58(4):711–712. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.004
18. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):115–123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
19. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):366–372. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
20. Mancusi C, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, Ferri C et al. Determinants of healing among patients with coronavirus disease 2019: the results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(2):376–380. doi:10.1097/HJH.0000000000002666
21. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
22. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–1699. doi:10.1093/cvr/cvaa097
23. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304–309. doi:10.20452/pamw.15272
24. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139–46. doi:10.1161/01.cir.0000048892.83521.58
25. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011;192(4):547–556. doi:10.1083/jcb.201009094
26. Matsushita H, Chang E, Glassford AJ, Cooke JP, Chiu CP, Tsao PS. eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: Preservation by hTERT immortalization. *Circ Res.* 2001;89(9):793–798. doi:10.1161/hh2101.098443
27. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardeña G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2000;902:230–239. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x
28. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–532. doi:10.1038/s41577-019-0160-5
29. Caillon A, Schiffrin EL. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(3):21. doi:10.1007/s11906-016-0628-7
30. Patrick DM, Van Beursum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:92–98. doi:10.1016/j.cophys.2020.09.016
31. Perrotta M, Lori A, Carnevale L, Fardella S, Cifelli G, Iacobucci R et al. Deoxycorticosterone acetate-salt hypertension activates placental growth factor in the spleen to couple sympathetic drive and immune system activation. *Cardiovasc Res.* 2018;114(3):456–467. doi:10.1093/cvr/cvy001
32. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB et al. White blood cells and blood pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation.* 2020;141(16):1307–1317. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102
33. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C–X–C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013;62(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689
34. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005;309(5742):1864–1868. doi:10.1126/science.1116480
35. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bäck M, Binder CJ, Van den Bossche J, Daniel C et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(9):1385–1392. doi:10.1093/cvr/cvz166
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
37. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi:10.1186/s12872-015-0124-z
38. Pelisek J, Reutersberg B, Greber UF, Zimmermann A. Vascular dysfunction in COVID-19 patients: update on SARS-CoV-2 infection of endothelial cells and the role of long non-coding RNAs. *ClinSci (Lond).* 2022;136(21):1571–1590. doi:10.1042/CS20220235

39. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. doi:10.3389/fmed.2021.798958
40. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14
41. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res*. 2021;128(7):1062–1079. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
42. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
43. Задюченко В. С., Адашева Т. В., Сандомирская А. П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. *Российский медицинский журнал*. 2002;1:11 [Zadionchenko VS, Adasheva TV, Sandomirskaia AP. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. *Russ Med J*. 2002;1:11. In Russian].
44. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(1):39–49. doi:10.1006/jmcc.1998.0842. PMID: 10072714
45. Mavraganis G, Dimopoulou MA, Delialis D, Bampatsias D, Patras R, Sianis A et al. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13859. doi:10.1111/eci.13859
46. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–1992. doi:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
47. Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A et al. The endothelium and COVID-19: an increasingly clear link brief title: endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi:10.3390/ijms23116196
48. Strauss SA, Seo C, Carrier M, Jetty P. From cellular function to global impact: the vascular perspective on COVID-19. *Can J Surg*. 2021;64(3):E289–E297. doi:10.1503/cjs.023820
49. Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasis K, Fildis G, Panayiotidis MI, Chronopoulos E et al. Mitochondrial homeostasis and cellular senescence. *Cells*. 2019;8(7):686. doi:10.3390/cells8070686
50. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress. *Front Physiol*. 2021;11:605908. doi:10.3389/fphys.2020.605908
51. Hoffmann J, Haendeler J, Aicher A, Rössig L, Vasa M, Zeiher AM et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res*. 2001;89(8):709–715. doi:10.1161/hh2001.097796
52. Cho JG, Lee A, Chang W, Lee MS, Kim J. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Front Immunol*. 2018;9:294. doi:10.3389/fimmu.2018.00294
53. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755–788. doi:10.1007/s10456-021-09805-6
54. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
55. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;10(6):e12403. doi:10.1111/cob.12403
56. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
57. Василевский Д. И., Баландов С. Г., Анисимова К. А., Загородняя М. В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62 [Vasilevsky DI, Balandov SG, Anisimova KA, Zavgorodnyaya MV. Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62. In Russian].
58. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
59. Pagliaro P, Penna C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(1):77–87. doi:10.1007/s10557-005-6900-8
60. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1–7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int*. 2005;68(5):2189–2196. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x
61. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13):2945. doi:10.3390/jcm10132945
62. Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева И. О., Багненко С. Ф., Баранов А. А., Баранова Н. Н. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva IO, Bagnenko SF, Baranov AA, Baranova NN. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022)”. Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896. In Russian].
63. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1–9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
64. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184. doi:10.1093/cvr/cvaa230
65. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
66. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi:10.1002/path.1570
67. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020; 41(19):1804–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311
68. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5

69. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8

70. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension.* 2020;76(1):51–58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143

71. Gnanenthiran SR, Borghi C, Burger D, Caramelli B, Charchar F, Chirinos JA et al. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e026143. doi:10.1161/JAHA.122.026143

72. Kabia AU, Li P, Jin Z, Tan X, Liu Y, Feng Y et al. The effects of hypertension on the prognosis of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis on the interactions with age and antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2022;40(12):2323–2336. doi:10.1097/HJH.0000000000003266

73. Aparisi Á, Catalá P, Amat-Santos IJ, Marcos-Mangas M, López-Otero D, Veras C et al. Chronic use of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in hypertensive COVID-19 patients: Results from a Spanish Registry and Meta-Analysis. *Med Clin (Barc).* 2022;158(7):315–323. doi:10.1016/j.medcli.2021.04.005

74. Лечение ИАПФ или БРА во время пандемии COVID-19. Российское кардиологическое общество. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?ysclid=lb577z8oen388391619 [Treatment of ACEI or ARB during the COVID-19 pandemic. Russian Society of Cardiology. Available from: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?ysclid=lb577z8oen388391619. In Russian].

75. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

76. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583–590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3

77. Weber B, Siddiqi H, Zhou G, Vieira J, Kim A, Rutherford H et al. Relationship between myocardial injury during index hospitalization for SARS-CoV-2 infection and longer-term outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1): e022010. doi:10.1161/JAHA.121.022010

78. Nuzzi V, Castrichini M, Collini V, Roman-Pognuz E, Di Bella S, Luzzati R et al. Impaired right ventricular longitudinal strain without pulmonary hypertension in patients who have recovered from COVID-19. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(4):e012166. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.012166

79. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA. Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

Информация об авторах

Долгалев Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2658-0181, e-mail: ivdolgalev@mail.ru;

Самойлова Юлия Геннадьевна — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2667-4842, e-mail: samoilova_y@inbox.ru;

Максимова Кристина Юрьевна — ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3225-596X, e-mail: kristina_maximova@mail.ru;

Иванова Алена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4140-9067, e-mail: a181288@yandex.ru;

Матвеева Мария Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9966-6686, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru;

Старовойтова Елена Александровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4281-1157, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Кириллова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Федосенко Сергей Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6655-3300, e-mail: s-fedosenko@mail.ru.

Author information

Igor V. Dolgalev, MD, PhD, DSc, Head, the Intermediate Level Therapy Division with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-2658-0181, e-mail: ivdolgalev@mail.ru;

Iuliia G. Samoiloova, MD, PhD, DSc, Head, the Pediatrics Division with Endocrinology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-2667-4842, e-mail: samoilova_y@inbox.ru;

Kristina Yu. Maksimova, MD, Assistant, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3225-596X, e-mail: kristina_maximova@mail.ru;

Alena Yu. Ivanova, MD, PhD, Associate Professor, the Intermediate Level Therapy Division with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-4140-9067, e-mail: a181288@yandex.ru;

Mariia V. Matveeva, MD, PhD, DSc, Professor of the Pediatrics Division with Endocrinology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9966-6686, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru;

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, DSc, Head, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-4281-1157, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Natalia A. Kirillova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Sergey V. Fedosenko, MD, PhD, DSc, Professor of the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-6655-3300, e-mail: s-fedosenko@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1:612.112



Уровень транскриптов генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови и их связь с маркерами эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии

Л. В. Топчиева¹, О. В. Балан¹, В. А. Корнева^{1, 2},
И. В. Курбатова¹, И. Е. Малышева¹, Н. П. Канцерова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Контактная информация:

Топчиева Людмила Владимировна,
ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН,
ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск,
Россия, 185910.
Тел.: 8 (814) 57–31–07.
E-mail: topchieva67@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.04.23 и принята к печати 16.05.23.

Резюме

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и изучить связь уровня транскриптов этих генов с содержанием метаболитов оксида азота и маркеров эндотелиальной дисфункции. **Материалы и методы.** В исследование включены условно здоровые люди (25 человек) и пациенты с диагнозом АГ (I–II стадии) до назначения антигипертензивных препаратов (15 человек) и принимающие кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5–10 мг/сут)) (20 человек). Уровень транскриптов генов оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Содержание метаболитов оксида азота определяли колориметрическим методом с помощью реактива Грисса. Содержание в плазме крови асимметричного диметиларгинина (АДМА), растворимых форм сосудистой молекулы клеточной адгезии (sVCAM) и молекулы межклеточной адгезии (sICAM) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определяли спектрофотометрически по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). **Результаты.** Содержание метаболитов оксида азота в плазме крови пациентов с АГ без антигипертензивной терапии было в 2,1 раза выше, чем у здоровых индивидов ($p = 0,001$) и в 1,7 раза выше, чем у больных АГ, принимающих метопролол или бисопролол ($p = 0,002$). Относительное содержание мРНК гена *NOS3* в ЛПК индивидов, включенных в исследование, не различалось ($p > 0,05$). Уровень транскриптов гена *NOS2* в ЛПК больных АГ до назначения антигипертензивных препаратов превышал таковой у здоровых индивидов ($p = 0,0009$) и пациентов с АГ, принимающих метопролол или бисопролол ($p = 0,0002$). Количество транскриптов *SONE* в ЛПК пациентов с АГ было выше, чем у людей с нормальным артериальным давлением ($p < 0,00001$ при сравнении пациентов до назначения антигипертензивной терапии и индивидов из контрольной группы; $p = 0,04$ при сравнении пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, и нормотензивных лиц). Содержание МДА, АДМА, sVCAM оказалось выше в плазме крови пациентов с АГ без антигипертензивной терапии

по сравнению с людьми из контрольной группы ($p = 0,005, 0,003, 0,039$ соответственно) и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол ($p = 0,0006, 0,019, 0,016$ соответственно). Содержание метаболитов оксида азота положительно коррелировало с уровнем мРНК *NOS2*, *SONE*, *VCAM1* в ЛПК, содержанием МДА и АДМА в плазме крови ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией МДА и содержанием АДМА в плазме ($p = 0,03$). **Заключение.** Повышение уровня метаболитов оксида азота при АГ связано с усилением транскрипционной активности гена *NOS2*, нарушением окислительно-восстановительного баланса организма и развитием дисфункции эндотелия. Ген *SONE*, вероятно, участвует в модуляции уровня оксида азота при АГ не только как антисмысловый транскрипт, дестабилизирующий мРНК гена *NOS3* в эндотелиальных клетках сосудов, но и опосредованно, а именно — через регулирование гомеостаза клеток иммунной системы посредством аутофагии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, синтаза оксида азота, ген *NOS3*, ген *NOS2*, ген *SONE*

Для цитирования: Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Курбатова И. В., Малышева И. Е., Канцерова Н. П. Уровень транскриптов генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови и их связь с маркерами эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):568–578. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-568-578. EDN: BVYCJZ

NOS2, *NOS3*, *SONE* gene transcripts levels in peripheral blood leukocytes and their relationship with markers of endothelial dysfunction in hypertension

L. V. Topchieva¹, O. V. Balan¹, V. A. Korneva^{1, 2},
I. V. Kurbatova¹, I. E. Malysheva¹, N. P. Kantserova¹
¹ Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia
² Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila V. Topchieva,
11 Pushkinskaya str., Petrozavodsk,
185910 Russia.
Phone: 8 (814) 57–31–07.
E-mail: topchieva67@mail.ru

Received 28 April 2023;
accepted 16 May 2023.

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the level of expression of the *NOS2*, *NOS3*, *SONE* genes in peripheral blood leukocytes (PBL) of patients with hypertension (HTN) and to study the relationship between the level of transcripts of these genes and the content of nitric oxide metabolites and markers of endothelial dysfunction. **Design and methods.** The study included healthy people (25 people) and patients with HTN (stages I–II) before prescribing antihypertensive drugs (15 people) and taking cardioselective β -adrenergic receptor blockers for more than a year (metoprolol (25 mg per day) or bisoprolol (5–10 mg per day)) (20 people). The level of gene transcripts was assessed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The level of nitric oxide metabolites was determined by the colorimetric method using the Griess reagent. The content of asymmetric dimethylarginine (ADMA), soluble forms of vascular cell adhesion molecule (sVCAM), and intercellular adhesion molecule (sICAM) in blood plasma was determined by ELISA. The content of malondialdehyde (MDA) in blood plasma was determined spectrophotometrically by color reaction with thiobarbituric acid. Statistical processing of the results was carried out using the Statgraphics Centurion XVI software package (version 16.1.11). **Results.**

The level of nitric oxide metabolites in the blood plasma of HTN patients without antihypertensive therapy was 2,1 times higher than in healthy individuals ($p = 0,001$) and 1,7 times higher than in patients with HTN taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,002$). The relative content of mRNA of the *NOS3* gene in PBL of individuals included in the study did not differ ($p > 0,05$). The level of *NOS2* gene transcripts in PBL of HTN patients before the prescription of antihypertensive drugs exceeded that in healthy individuals ($p = 0,0009$) and in HTN patients taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,0002$). The number of *SONE* transcripts in the PBL of HTN patients was higher than in people with normal blood pressure ($p < 0,00001$ when comparing patients before the prescription of antihypertensive therapy and individuals from the control group; $p = 0,04$ when comparing patients with HTN taking antihypertensive drugs and normotensive subjects). The content of MDA, ADMA, sVCAM was higher in the plasma of HTN patients without antihypertensive therapy compared with people from the control group ($p = 0,005, 0,003, 0,039$, respectively) and patients taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,0006, 0,019, 0,016$, respectively). The content of nitric oxide metabolites positively correlated with *NOS2*, *SONE*, *VCAM1* mRNA level in PBL, the content of MDA and ADMA in blood plasma ($p < 0,05$). A positive correlation was found between the concentration of MDA and ADMA in plasma ($p = 0,03$). **Conclusions.** An increase in the level of nitric oxide metabolites in HTN is associated with an increase in the transcriptional activity of the *NOS2* gene, a disturbance of the redox balance of the body, and the development of endothelial dysfunction. The *SONE* gene is probably involved in the modulation of nitric oxide levels in HTN not only as an antisense transcript that destabilizes the mRNA of the *NOS3* gene in vascular endothelial cells, but also indirectly, namely, through the regulation of homeostasis of immune system cells through autophagy.

Key words: hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, nitric oxide synthase, *NOS3* gene, *NOS2* gene, *SONE* gene

For citation: Topchieva LV, Balan OV, Korneva VA, Kurbatova IV, Malysheva IE, Kantserova NP. NOS2, NOS3, SONE gene transcripts levels in peripheral blood leukocytes and their relationship with markers of endothelial dysfunction in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):568–578. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-568-578. EDN: BVYCJZ

Введение

Эндотелий сосудов играет важную роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы путем регуляции тонуса сосудов, синтеза/ингибирования факторов пролиферации, фибринолиза и агрегации тромбоцитов, а также выработки про- и противовоспалительных факторов при воспалении [1]. Окислительный стресс, гибель клеток эндотелия или их активация различными агентами (воспалительные цитокины, окисленные липопротеины низкой плотности, аутоантитела) приводят к нарушениям вазомоторных свойств сосудов, повышенной адгезии лейкоцитов, эндотелиальной проницаемости и генерации протромботического состояния [2]. Основным регулятором функций эндотелия является оксид азота (NO), вырабатываемый за счет активности эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*). В физиологических условиях NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и является основным сосудорасширяющим фактором [3]. Изменение биодоступности оксида азота, либо за счет нарушения активности *NOS3*, либо за счет инактивации активными формами кислорода, в частности супероксид радикалом, способствует эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитию патологий сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз и артериальную гипертензию (АГ) [4].

Уровень оксида азота в крови регулируется за счет активности и других форм синтазы оксида азота — нейрональной (*NOS1*) и индуцибельной (*NOS2*) [3]. В тканях сосудов *NOS3* в основном локализуется в кавеолах эндотелиальных клеток; нейрональная *NOS* экспрессируется в саркоплазматическом ретикулуме гладкомышечных клеток сосудов; индуцибельная *NOS* экспрессируется в цитозоле всех типов клеток при воздействии воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета ($IL-1\beta$), интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа ($TNF\alpha$) [5]. Согласно результатам ряда исследований, при АГ в условиях воспаления наблюдается повышение продукции оксида азота, которое, вероятно, связано с активацией *NOS2* [6–8]. Другие авторы выявили более низкий уровень метаболитов оксида азота (NOx) в плазме у пациентов с АГ, дислипидемией и диабетом второго типа, чем у здоровых людей [9, 10]. Высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ связан с гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническими кризами, очаговыми некрозами миокарда и другими структурными и функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [7]. Имеются сведения о связи повышенного содержания метаболитов оксида азота с маркерами ЭД у больных АГ [11]. Таким образом, снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота и/или усиление активности

NOS2 могут быть основными факторами формирования дисфункции эндотелия.

Активность *NOS* регулируется на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [12]. В посттранскрипционном контроле количества мРНК гена эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* участвуют некодирующие РНК и антисмысловой транскрипт *SONE* (также известный как *ATG9B*, *NOS3AS* и *APG9L2*) [13], [14]. У человека гены *NOS3* и *SONE* расположены по схеме «хвост к хвосту» на хромосоме 7q36, а транскрипты этих двух генов комплементарны в общей сложности на 662 нуклеотида (включая перекрытие экзон/экзон). Экспрессия *SONE* в эндотелии сосудов в нормальных физиологических условиях не наблюдается [13]. При некоторых патологических состояниях, например, гипоксии, уровень транскриптов *SONE* в эндотелиальных клетках отрицательно коррелирует с уровнем мРНК гена *NOS3*, что, вероятно, связано со снижением стабильности последней за счет ее взаимодействия с *SONE* [15]. Обнаружено повышение уровня экспрессии *SONE* в эндотелиальных клетках почечных сосудов у крыс с гипертензией, вызванной рационом питания с высоким содержанием хлорида натрия [16]. Опосредованное антисмысловым транскриптом снижение экспрессии *NOS3* может быть фактором нарушения выработки эндотелием оксида азота и развития ЭД, и, как следствие, формирования высокого уровня давления крови. Тем не менее пока до конца не ясно, как изменяется транскрипционная активность этого гена при заболеваниях, сопровождающихся повышением кровяного давления. Так, в тканях плаценты беременных женщин с преэклампсией и женщин с нормальным течением беременности значимых различий в содержании транскриптов *SONE* не выявлено [17]. Также остается открытым вопрос, связана ли транскрипционная активность гена *SONE* с содержанием нитритов и нитратов (как стабильных продуктов метаболизма оксида азота) и биохимических маркеров ЭД при АГ.

Для оценки ЭД, помимо инструментальных методов, используют различные биохимические показатели. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. При этом в кровотоке увеличивается содержание растворимых молекул клеточной адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), сосудистую молекулу клеточной адгезии 1 (VCAM-1), E-селектин [18]. Содержание этих молекул на поверхности клеток эндотелия наблюдается при повышении уровня воспалительных цитокинов в кровеносном русле или в ответ на действие других стимулов, например,

при напряжении сдвига в условиях измененного ламинарного потока [19]. Увеличение концентрации циркулирующих растворимых молекул адгезии связано с усилением активности металлопротеаз, в частности ADAM17, в условиях воспаления [20, 21]. В качестве потенциального биомаркера ЭД стали рассматривать асимметричный диметиларгинин (АДМА), который является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (NOS) за счет конкуренции с L-аргиномом. Последний представляет собой субстрат для NOS и структурный аналог АДМА [22]. Уровень АДМА в крови пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует с повышенной продукцией активных форм кислорода [23]. Высокий уровень АДМА в крови способствует снижению барьерных функций эндотелия, усилению сигнальных путей, опосредующих воспалительные реакции, реорганизации актиновых фибрилл клеток эндотелия, таким образом, ускоряя старение этих клеток, способствуя ЭД и воспалению стенок сосудов [22].

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в ЛПК пациентов с АГ и изучить связь уровня транскриптов этих генов с содержанием метаболитов оксида азота и маркеров ЭД.

Материалы и методы

В исследование включены условно здоровые люди (25 человек, возраст $46,90 \pm 2,26$ года) и пациенты с диагнозом АГ (I–II стадии) до назначения антигипертензивных препаратов (15 человек, возраст $45,44 \pm 3,51$ года), принимающие кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5–10 мг/сут)) (20 человек, возраст $51,90 \pm 3,88$ года). Средний возраст индивидов, включенных в группы исследования, не различался ($p = 0,73$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов с АГ без терапии; $p = 0,27$ при сравнении группы пациентов с АГ без терапии и на антигипертензивной терапии). На момент исследования пациенты находились на монотерапии. Индивиды, включенные в исследование, являются жителями Карелии, в основном Петрозаводска. Диагноз АГ ставили амбулаторно с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) [24]. Уровень систолического артериального давления и диастолического артериального давления (однократное измерение) у больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты: $136,19 \pm 1,57$ и $82,17 \pm 1,18$ мм рт. ст. соответственно. Уровень систолического артериального давления и диасто-

лического артериального давления (однократное измерение) у больных АГ до назначения терапии: $150,03 \pm 2,34$ и $93,57 \pm 3,27$ мм рт. ст. соответственно. Креатинин — $86,79 \pm 4,67$ мкмоль/л, индекс массы тела — $26,53 \pm 0,60$ кг/м². Общие критерии исключения для исследования: наличие хронических иммуновоспалительных заболеваний, в том числе сахарного диабета второго типа, злоупотребление алкоголем, курение табака, перенесенные в последние два месяца инфекционные заболевания, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Условно здоровые доноры были обследованы в Центре медико-биологических исследований ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН. От всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследований.

Использовали периферическую венозную кровь, взятую натощак. Из одной пробы крови получали фракцию лейкоцитов и плазму. Для анализа уровня экспрессии генов были отобраны образцы тотальной РНК (тотРНК), выделенной из ЛПК с использованием реагента PureZole (Bio-Rad, США). Качество выделенной тотРНК определяли после электрофоретического разделения в 1-процентном агарозном геле. Количество тотРНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). ТотРНК обрабатывали ДНКазой (1 о.е.). Первую цепь кДНК синтезировали, используя набор для обратной транскрипции MMLV RT kit (Евроген, Россия). Качество и количество кДНК оценивали на

спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень транскриптов генов изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе LightCycler (Roche, Германия), используя набор qPCRMix-HS SYBR (Евроген, Россия). Последовательность праймеров и условия ПЦР-РВ даны в таблице 1. Праймеры конструировали в программе Beacon Designer 5. В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Эффективность ПЦР (не менее 98%) оценивали по стандартным кривым. Специфичность продуктов проверяли по кривым плавления. Каждую ПЦР повторяли не менее 2 раз. Количество транскриптов оценивали по ΔCt .

Определение биохимических показателей крови проводили с использованием плазмы условно здоровых и больных АГ людей из выборки для определения уровня транскриптов генов в ЛПК. Содержание в плазме крови АДМА, растворимых форм VCAM, ICAM определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы Human ADMA ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human ICAM1 ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human sVCAM ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), согласно протоколам производителя. Измерения проводили в двукратной аналитической повторяемости.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определяли спектрофотометрически по цветной реакции с тиобарбитуровой кисло-

Таблица 1

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

| Ген | Последовательность праймеров (прямой (F) и обратный (R)) 5'... 3' | Размер полимеразной цепной реакции продукта, п.о. | Температура отжига праймеров, °С | Источник |
|-----------------|--|---|----------------------------------|--------------------|
| <i>18S rRNA</i> | F: AGAAACGGCTACCACATCCA R: CACCAGACTTGCCCTCCA | 169 | 58 | [25] |
| <i>GAPDH</i> | F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC R: GAAGATGGTGATGGGATTTTC | 226 | 58 | Собственный дизайн |
| <i>SONE</i> | F: CTGATGGTGAGCCGAATGG R: GAAGGAGGAGGAGGAGGTTG | 119 | 56 | Собственный дизайн |
| <i>NOS2</i> | F: GTTCTCAAGGCACAGGTCTC R: GCAGGTCACTTATGTCACCTTATC | 127 | 60 | Собственный дизайн |
| <i>NOS3</i> | F: GCATCACCAGGAAGAAGACC R: CTCGGAGCCATACAGGATTG | 116 | 60 | Собственный дизайн |
| <i>VCAM1</i> | F: ATGCCTGGGAAGATGGTTCG R: GACGGAGTCACCAATCTGAGC | 129 | 58 | [26] |
| <i>ICAM1</i> | F: AGAGGTCTCAGAAGGGACCG R: GGGCCATACAGGACACGAAG | 228 | 58 | [26] |

той [27] на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) при длине волны 532 нм.

Уровень метаболитов NO (то есть суммарную) концентрацию нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса (Ленреактив, Россия) [28]. Для перевода нитрата в нитрит-ион к 100 мкл образца депротеинизированной плазмы добавляли 1–2 гранулы металлического цинка (Ленреактив, Россия) и 100 мкл реактива Грисса. Смесь инкубировали 30 минут при температуре 37 °С. Каждый раствор серии готовили в 3 повторностях. Оптическую плотность раствора измеряли при λ 540 нм на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMGLabtech, Германия). Содержание NO_x – рассчитывали по калибровочной кривой.

Для исследования влияния уровня экспрессии *NOS2*, *NOS3*, *SONE* на биохимические маркеры ЭД *in vivo* с применением малоинвазивных методов мы использовали лейкоциты периферической крови (ЛПК) и плазму.

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Согласно тесту Шапиро–Уилка, исследованные биохимические показатели распределены ненормально ($p < 0,05$). Значимость различий средних величин оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), 25 % и 75 % перцентилей (Q1; Q3). Проведен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента Спирмена (R). Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание метаболитов оксида азота оказалось в 2,1 раза выше в плазме пациентов с АГ без антигипертензивной терапии по сравнению с условно здоровыми индивидами ($p = 0,001$) и в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, принимающими кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов ($p = 0,002$) (рис. 1А). Уровень NO_x в плазме условно здоровых людей и пациентов с АГ с антигипертензивной терапией не различался ($p = 0,319$).

Количество мРНК гена *NOS3* в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ не различалось ($p = 0,626$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов с АГ до назначения терапии, $p = 0,341$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов) (рис. 1Б).

Уровень транскриптов гена *NOS2* был ниже в ЛПК здоровых индивидов по сравнению с пациентами с АГ до назначения антигипертензивной терапии ($p = 0,0009$) и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол ($p = 0,003$) (рис. 1В).

Содержание мРНК гена *SONE* было выше в ЛПК больных АГ по сравнению с условно здоровыми индивидами ($p = 0,0000005$ при сравнении здоровых индивидов и пациентов с АГ до назначения терапии; $p = 0,04$ при сравнении пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, и здоровых людей) (рис. 1Г). Уровень транскриптов *SONE* в ЛПК больных АГ на терапии был ниже, чем у больных до назначения антигипертензивных препаратов ($p = 0,017$).

Уровень биохимических маркеров ЭД (МДА, АДМА, sVCAM) в плазме крови пациентов с АГ без терапии был выше, чем у здоровых людей (табл. 2). У пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, содержание в плазме МДА, АДМА, sVCAM было ниже, чем у пациентов до назначения антигипертензивных препаратов (табл. 2).

Количество транскриптов гена *VCAM1* оказалось значительно больше в ЛПК больных АГ по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). Уровень мРНК гена *ICAM1* в ЛПК пациентов с АГ до назначения антигипертензивных препаратов был выше, чем у здоровых индивидов и пациентов, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов (табл. 2).

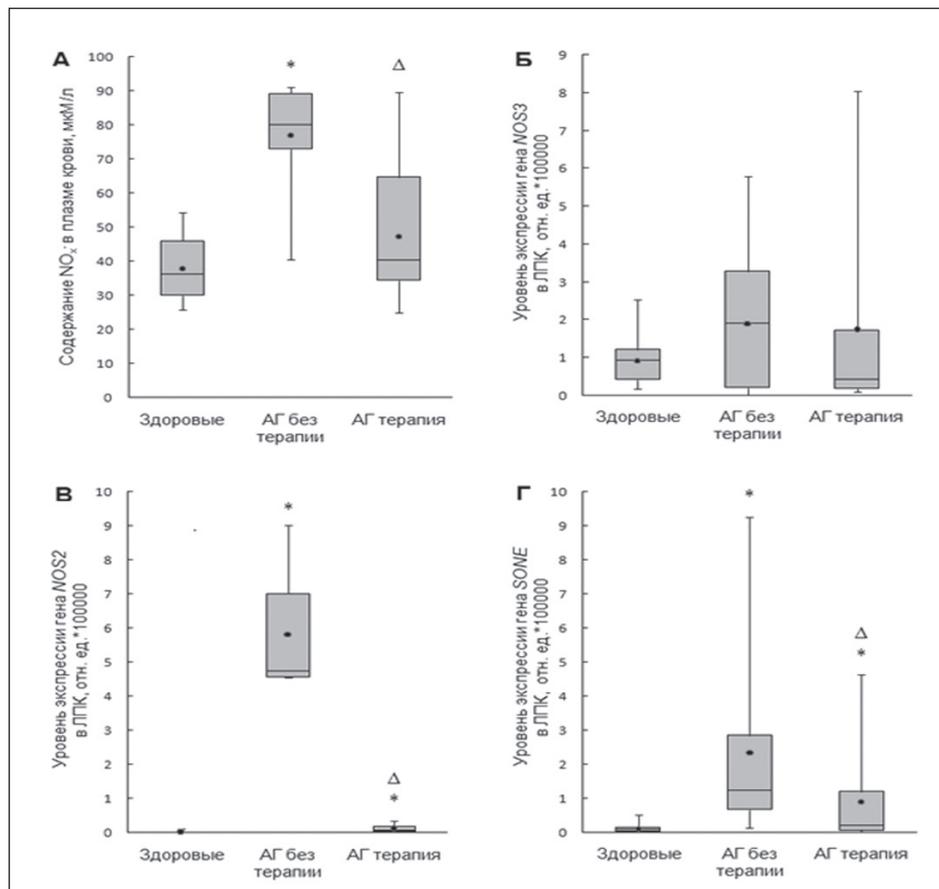
Выявлена корреляция уровня транскриптов *SONE* с экспрессией гена *NOS2* ($R = 0,56$; $p = 0,0008$), содержанием метаболитов оксида азота ($R = 0,413$; $p = 0,013$), МДА ($R = 0,44$; $p = 0,012$) и АДМА ($R = 0,49$; $p = 0,009$). Содержание транскриптов гена *NOS2* также положительно коррелировало с уровнем мРНК гена *VCAM1* в ЛПК ($R = 0,42$; $p = 0,014$), содержанием NO_x– ($R = 0,45$; $p = 0,0064$), МДА ($R = 0,64$; $p = 0,0002$) и АДМА ($R = 0,59$; $p = 0,0017$).

Содержание мРНК гена *NOS3* в ЛПК индивидов, включенных в исследование, не коррелировало ни с одним из изученных показателей. Уровень метаболитов оксида азота в плазме коррелировал с содержанием МДА ($R = 0,64$; $p = 0,0003$), АДМА ($R = 0,38$; $p = 0,045$), уровнем транскриптов гена *VCAM1* ($R = 0,52$; $p = 0,002$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией МДА и содержанием АДМА в плазме ($R = 0,43$; $p = 0,03$).

Обсуждение

В результате исследования выявлено повышение уровня транскриптов генов *NOS2* и *SONE* в ЛПК пациентов с АГ. Важно, что количество мРНК этих

Рисунок. Содержание NO_x — (А) в плазме крови и уровень транскриптов генов NOS3 (Б), NOS2 (В), SONE (Г) в лейкоцитах периферической крови здоровых доноров и пациентов с артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛПК — лейкоциты периферической крови; • — среднее значение $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; * — здоровые доноры; Δ — группа артериальной гипертензии без терапии (U-критерий Манна–Уитни). Горизонтальная линия внутри прямоугольника — медиана.

генов положительно коррелировало с содержанием метаболитов оксида азота, которое было значительно больше в плазме лиц с АГ до назначения им антигипертензивных препаратов по сравнению со здоровыми людьми и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол. Обнаруженные различия в уровне мРНК гена *NOS2* и их отсутствие в количестве транскриптов гена *NOS3* в ЛПК больных АГ и здоровых людей, вероятно, свидетельствуют о том, что повышение уровня NO обусловлено активацией индуцибельной синтазы оксида азота при формировании стабильно высокого давления крови. Роль гена *SONE* в модуляции уровня оксида азота при АГ пока неясна. Ген *SONE* кодирует белок ATG9B, участвующий в регуляции аутофагии через лизосомальную деградацию внутриклеточных компонентов. Также он кодирует антисмысловой транскрипт, который контролирует стабильность мРНК *NOS3*. Как уже указывалось выше, в эндотелии сосудов *SONE* начинает экспрессироваться в опреде-

ленных условиях, например, гипоксии [15]. Выявленная нами умеренная связь (по шкале Чеддока) между уровнем транскриптов этого гена, содержанием метаболитов оксида азота и мРНК гена *NOS2* свидетельствует о его вовлечении в регуляцию NO при АГ. Поскольку уровень экспрессии *SONE* в ЛПК не связан с содержанием транскриптов гена *NOS3*, вероятно, его участие в регуляции уровня NO в плазме опосредованное, например, через поддержание гомеостаза иммунных клеток посредством аутофагии [29]. Так, известно, что аутофагия необходима для презентации антигена на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса II и для активации CD4⁺ Т-клеток, CD8 лимфоцитов [30, 31]. Возможно, еще одна функция аутофагии состоит в контроле силы воспалительных реакций и разрешения воспаления [29, 32]. Показано, что макрофаги мышей, лишенные Atg16L1 или Atg7, основных компонентов аутофагического механизма, характеризовались повышенной продукцией IL-1β

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И УРОВЕНЬ ТРАНСКРИПТОВ ГЕНОВ *VCAM1*, *ICAM1* В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

| Показатель | Условно здоровые люди | Пациенты с АГ без терапии | Пациенты с АГ на терапии |
|--|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| МДА, мкМ/мл | 26,31 (21,67–31,58) | 31,43 ^a (27,14–34,79) | 25,61 ^b (22,46–29,86) |
| АДМА, нг/мл | 55,47 (35,67–94,90) | 186,65 ^a (101–250) | 70,46 ^b (47,98–147,22) |
| sVCAM, пг/мл | 0,53 (0,43–0,71) | 0,76 ^a (0,51–1,00) | 0,43 ^b (0,38–0,64) |
| sICAM, пг/мл | 743,93 (398,32–963,15) | 893,29 (707,79–1251,59) | 1008,15 (607,44–1175,38) |
| Уровень транскриптов <i>VCAM1</i> , отн. ед. | 0,0010 (0,0006–0,0034) | 0,052 ^a (0,0044–0,1400) | 0,011 ^a (0,0036–0,160) |
| Уровень транскриптов <i>ICAM1</i> , отн. ед. | 0,078 (0,046–0,110) | 0,20 ^a (0,12–0,34) | 0,057 ^b (0,035–0,20) |

Примечание: МДА — малоновый диальдегид; АДМА — асимметричный диметиларгинин; sVCAM — растворимая молекула клеточной адгезии; sICAM — растворимая молекула межклеточной адгезии;^a — различия значимы при сравнении с группой условно здоровых людей ($p < 0,01$);^b — различия значимы при сравнении групп пациентов с артериальной гипертензией без терапии и лиц, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов ($p < 0,01$).

и IL-18 в ответ на стимуляцию эндотоксином [33]. Повышенная продукция оксида азота при воспалении связана с активацией индуцибельной синтазы оксида азота провоспалительными цитокинами, например, TNF α , вырабатываемыми моноцитами и макрофагами [34]. Провоспалительные цитокины функционируют в качестве регуляторов аутофагии, а она, в свою очередь, влияет на их секрецию [29]. В связи с этим, весьма вероятно, что в условиях воспаления повышение экспрессии *SONE* может быть связано с модуляцией уровня оксида азота, который вырабатывается за счет активности NOS2. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что более низкое содержание метаболитов оксида азота в плазме больных, принимающих метопролол или бисопролол, по сравнению с пациентами без антигипертензивной терапии, соответствовало и более низкому уровню транскриптов *SONE* в ЛПК.

Процессы аутофагии активируются при ряде патологических состояний, обусловленных развитием энергетического, окислительного стресса, воспаления, в том числе — при патологиях сердечно-сосудистой системы [35]. Некоторые гены, кодирующие белки, связанные с аутофагией, могут подвергаться прямой регуляции окислительно-восстановительного потенциала (например, *ATG4B*) [36]. Вероятно, более высокий уровень мРНК гена *SONE* в ЛПК пациентов с АГ до назначения анти-

гипертензивной терапии по сравнению со здоровыми людьми и лицами с АГ, принимающими блокаторы β -адренорецепторов, связан с нарушением окислительно-восстановительного баланса. Действительно, в нашем исследовании и ряде других работ выявлено повышение содержания маркера окислительного стресса малонового диальдегида у лиц с АГ и у животных с экспериментально вызванной гипертензией [37, 38]. Нами выявлена умеренная связь между уровнем экспрессии *SONE* и содержанием МДА. Последний в организме образуется в результате деградации полиненасыщенных жирных кислот активными формами кислорода, и повышение его уровня, очевидно, отражает усиление генерации активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса, сопровождающего течение АГ, усиленная выработка оксида азота приводит к активации процессов нитрозилирования и накоплению пероксинитрита, мощного окислительного агента в организме [39]. Положительная корреляция содержания метаболитов оксида азота и МДА, обнаруженная в нашем исследовании, свидетельствует об участии повышенного уровня NO в дисбалансе окислительно-восстановительного потенциала при АГ. Прием пациентами с АГ кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов способствовал нормализации уровня экспрессии гена *NOS2* в ЛПК и содержания МДА и NOx- в плазме крови. Подоб-

ный эффект антигипертензивной терапии выявлен также в других работах [7, 40]. Так, сочетанная терапия эналаприлом (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) с нифедипином (антагонист ионов кальция) при 6-недельном курсовом лечении, помимо стойкого снижения артериального давления, способствовала уменьшению содержания промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови у пациентов с АГ [40].

Дисбаланс окислительно-восстановительных реакций в организме представляет собой один из основных факторов, запускающих молекулярно-биохимические процессы формирования ЭД, воспаления стенок сосудов [41]. Как показано в нашей работе, содержание NOx — положительно коррелирует не только с экспрессией гена *NOS2* и уровнем МДА, но также с содержанием АДМА и уровнем транскриптов гена *VCAM1*, выступающих в качестве молекулярных и биохимических маркеров ЭД. Также обнаружена связь уровня АДМА с транскрипционной активностью гена *SONE* в ЛПК. Следовательно, повышение уровня метаболитов оксида азота может являться одним из патогенетических звеньев формирования дисфункции эндотелия, и этот процесс, вероятно, связан с изменением транскрипционной активности генов *NOS2* и *SONE* в ЛПК при АГ.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о вовлечении высокого уровня оксида азота в развитие ЭД и формирование стабильно высокого давления крови. Вероятно, этот процесс регулируется за счет повышения транскрипционной активности генов *NOS2* и *SONE*. Прием пациентами кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов способствует нормализации уровня (то есть снижению до значений, характерных для условно здоровых индивидов) экспрессии *NOS2* и *SONE* и биохимических маркеров ЭД (АДМА, sVCAM), что свидетельствует о противовоспалительном и защитном для эндотелия сосудов эффекте этих антигипертензивных препаратов.

Финансирование / Funding

Исследования выполнены по теме НИР (FMEN-2022-0017 12203100099-1) на научном оборудовании центрального коллективного пользования ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН. / The research was carried out on the topic of research (FMEN-2022-0017 12203100099-1) on the scientific equipment of the Central Collective Use of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ambrosino P, Banchetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(5):136. doi:10.3390/jcdd9050136
2. Zheng D, Liu J, Piao H, Zhu Z, Wei R, Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Front Immunol.* 2022;13:1039241. doi:10.3389/fimmu.2022.1039241
3. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304
4. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022;185(16): 2853–2878. doi:10.1016/j.cell.2022.06.010
5. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(9):1078–1099. doi:10.1089/ars.2012.4824
6. Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2011;51(12):23–28 [Lusov VA, Metelskaya VA, Oganov RG, Evsikov EM, Teplova NV. Level of nitric oxide in peripheral blood serum in patients with various severity of arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2011;51(12):23–28. In Russian].
7. Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2011;4(90):23–31 [Metelskaya VA, Oganov RG, Evsikov EM, Teplova NV. Serum NO levels, cardiovascular disease, and concomitant internal pathology in patients with primary arterial hypertension. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;(4):23–31. In Russian].
8. Topchieva LV, Balan OV, Malysheva IE, Korneva VA, Pankrasheva KA. The nitric oxide metabolite level and NOS2 and NOS3 gene transcripts in patients with essential arterial hypertension. *Biology Bulletin.* 2020;47(3):247–252. doi:10.31857/S0002332920010166
9. Казак М. В., Романенко Т. С., Омеляненко М. Г., Лебедева А. В., Томилова И. К., Вяткин В. Н. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(2):28–32 [Kazak MV, Romanenko TS, Omelyanenko MG, Lebedeva AV, Tomilova IK, Vyatkin VN et al. Endothelial function and lipid peroxidation in patients with arterial hypertension and its cerebral complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009;8(2):28–32. In Russian].
10. Miyata S, Noda A, Hara Y, Ueyama J, Kitaichi K, Kondo T et al. Nitric oxide plasma level as a barometer of endothelial dysfunction in factory workers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(10):684–689. doi:10.1055/s-0043-110054
11. Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль аллельного полиморфизма гена NOS2 в развитии эссенциальной артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;168(7):91–

- 95 [Topchieva LV, Balan OV, Korneva VA, Malysheva IE. The role of inducible nitric oxide synthase gene variants in essential arterial hypertension (I–II stage) development. *Bulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(7):91–95. In Russian].
12. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(5):C803–C816. doi:10.1152/ajpcell.00457.2005
13. Robb GB, Carson AR, Tai SC, Fish JE, Singh S, Yamada T et al. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase by an overlapping antisense mRNA transcript. *J Biol Chem*. 2004;279(36):37982–37996. doi:10.1074/jbc.M400271200
14. Kalinowski L, Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewska S, Wozniak M, Lejnowski D et al. Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role of microRNAs. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21:16. doi:10.1186/s11658-016-0017-x
15. Fish JE, Matouk CC, Yeboah E, Bevan SC, Khan M, Patil K et al. Hypoxia-inducible expression of a natural cis-antisense transcript inhibits endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15652–15666. doi:10.1074/jbc.M608318200
16. Zhang X, Yang X, Lin Y, Suo M, Gong L, Chen J et al. Anti-hypertensive effect of Lycium barbarum L. with down-regulated expression of renal endothelial lncRNA sONE in a rat model of salt-sensitive hypertension. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6981–6987.
17. Azizi F, Gargari SS, Shahmirzadi SA, Dodange F, Amiri V, Mirfakhraie R et al. Evaluation of placental mir-155–5p and long non-coding RNA sONE expression in patients with severe pre-eclampsia. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(1):1–30.
18. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Tromb Res*. 2012;130 Suppl 1: S12–S15. doi:10.1016/j.thromres.2012.08262
19. Hua Y, Zhang J, Liu Q, Su J, Zhao Y, Zheng G et al. The induction of endothelial autophagy and its role in the development of atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831847. doi:10.3389/fcvm.2022.831847
20. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH et al. Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem*. 2003;278(39):37459–37464. doi:10.1074/jbc.M305877200
21. Tsakadze NL, Sithu SD, Sen U, English WR, Murphy G, D'Souza SE. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE/ADAM-17) mediates the ectodomain cleavage of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *J Biol Chem*. 2006;281(6):3157–3164. doi:10.1074/jbc.M510797200
22. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3026. doi:10.3390/jcm9093026
23. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T et al. Association of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: Implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1142–1150. doi:10.1093/eurheartj/ehp061
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei T, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314–340. doi:10.1080/08037051.2018.1527177
25. Pinto JP, Dias V, Zoller H, Porto G, Carmo H, Carvalho F et al. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*. 2010;130(2):217–230. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x
26. Rajan S, Ye J, Bai S, Huang F, Guo YL. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2008;105(2):477–486. doi:10.1002/jcb.21845
27. Senthilkumar M, Amaresan N, Sankaranarayanan A. Estimation of malondialdehyde (MDA) by thiobarbituric acid (TBA) assay. In: *Plant-Microbe Interactions*. Springer Protocols Handbooks. Humana, New York, NY. 2021. doi:10.1007/978-1-0716-1080-0-25
28. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;6:15–18 [Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening-method for nitric oxide metabolites determination in human serum. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2005;6:15–18. In Russian].
29. Qian M, Fang X, Wang X. Autophagy and infammation. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):24. doi:10.1186/s40169-017-0154-5
30. English L, Chemali M, Duron J, Rondeau C, Laplante A, Gingras D et al. Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection. *Nat Immunol*. 2009;10(5):480–487. doi:10.1038/ni.1720
31. Lee H, Mattei LM, Steinberg BE, Alberts P, Lee YH, Chervonsky A et al. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. *Immunity*. 2010;32(2):227–239. doi:10.1016/j.immuni.2009.12.006
32. Rahtes A, Geng S, Lee C, Li L. Cellular and molecular mechanisms involved in the resolution of innate leukocyte inflammation. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):535–541. doi:10.1002/JLB.3MA0218-070R
33. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1betaproduction. *Nature*. 2008;456(7219):264–268. doi:10.1038/nature07383
34. Lucinda N, Figueiredo MM, Pessoa NL, da Silva Santos BS, Lima GK, Freitas AM et al. Dendritic cells, macrophages, NK and CD8+ T lymphocytes play pivotal roles in controlling HSV-1 in the trigeminal ganglia by producing IL1-beta, iNOS and granzyme B. *Virology*. 2017;14(1):37. doi:10.1186/s12985-017-0692-x
35. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. The role of autophagy in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(4):934–950. doi:10.1093/cvr/cvab158
36. Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, Shorer H, Gil L, Elazar Z. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. *EMBO J*. 2007;26(7):1749–1760.
37. Atamer A, Ilhan N, Kocyigit Y, Toprak G, Ozbay M, Celik Y. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and leptin in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 2008;36(1):54–62. doi:10.1177/147323000803600108
38. Ibrahim MA, Eraqi MM, Alfaiz F. A. Therapeutic role of taurine as antioxidant in reducing hypertension risks in rats. *Heliyon*. 2020;6(1):e03209. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03209
39. Горшунова Н. К., Рахманова О. В. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27701> [Gorshunova NK, Rakhmanova OV. Oxidative stress and its variations in the pathogenesis of arterial hypertension. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27701>. In Russian].
40. Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(1):36–38. [Nesterov Yu,

TePLYakov AT. Potentialities of correction of lipid peroxidation with combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;10(1):36–38. In Russian].

41. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34(6):665–673. doi:10.1038/hr.2011.39

Информация об авторах

Топчиева Людмила Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, руководитель лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-8697-2086, e-mail: topchieva67@mail.ru;

Балан Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0002-4721-1089, e-mail: ovbalan@mail.ru;

Корнева Виктория Алексеевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Центра медико-биологических исследований ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Петрозаводский ГУ, ORCID: 0000-0003-2231-4695, e-mail: vikkorneva@mail.ru;

Курбатова Ирина Валерьевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-7620-7065, e-mail: irina7m@yandex.ru;

Малышева Ирина Евгеньевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3583-0218, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru;

Канцерова Надежда Павловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории экологической биохимии Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-5844-4788, e-mail: nkantserova@yandex.ru.

Author information

Lyudmila V. Topchieva, PhD, Researcher, the Center for Biomedical Research, Head, the Laboratory Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-8697-2086, e-mail: topchieva67@mail.ru;

Olga V. Balan, PhD, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4721-1089, e-mail: ovbalan@mail.ru;

Viktoria A. Korneva, PhD, Junior Researcher, the Center for Biomedical Research of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Associate Professor, the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000-0003-2231-4695, e-mail: vikkorneva@mail.ru;

Irina V. Kurbatova, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-7620-7065, e-mail: irina7m@yandex.ru;

Irina E. Malysheva, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3583-0218, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru;

Nadezhda P. Kantserova, Senior Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Ecological Biochemistry, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5844-4788, e-mail: nkantserova@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616–005.4:599.323.45:615.03



Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс

А. В. Симаненкова^{1, 2}, О. С. Фукс¹, Н. В. Тимкина^{1, 2},
П. А. Тихомирова², Т. Д. Власов², Т. Л. Каронова^{1, 2}

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

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

Контактная информация:

Симаненкова Анна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–30.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.23
и принята к печати 26.11.23.

Резюме

Актуальность. Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смерти больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По результатам клинических и экспериментальных исследований доказана способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) уменьшать риск и тяжесть инсульта при СД, данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) малочисленны. Прямое сравнительное исследование нейропротективного эффекта арГПП-1 и иНГЛТ-2 не проводилось. **Цель исследования** — оценить и сравнить влияние арГПП-1 различной продолжительности действия и иНГЛТ-2 различной селективности на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга на модели транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс без СД. **Материалы и методы.** Крысы-самцы стока Wistar были разделены на группы (n = 10 в каждой) в зависимости от получаемой терапии: «ЭМПА» (эмпаглифлозин per os 2 мг/кг 1 раз в день), «КАНА» (канаглифлозин per os 25 мг/кг 1 раз в день), «ЛИРА» (лираглутид 1 мг/кг п/к 1 раз в день), «ДУЛА» (дулаглутид 0,12 мг/кг п/к каждые 72 часа), «СЕМА» (семаглутид 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день), «МЕТ» (метформин per os 200 мг/кг 1 раз в день — группа сравнения), «Контроль» (введение 0,9% раствора NaCl п/к 1 раз в день). Через 7 дней во всех группах производилось моделирование транзиторной фокальной 30-минутной филаментной ишемии головного мозга в бассейне средней мозговой артерии. Через 48 часов реперфузии оценивался неврологический дефицит по шкале Garcia, затем производился забор головного мозга и окраска срезов 1%-ным раствором трифенилтетразолия хлорида для расчета объема повреждения. **Результаты.** Выраженность неврологического дефицита в группах «ЛИРА» (14,50 (12,25; 15,25) баллов) и «СЕМА» (14,00 (13,50; 18,00) баллов) была значимо меньше, чем в группе «Контроль» (11,00 (6,75; 12,00) баллов). Применение обоих иНГЛТ-2, так же, как и метформина, не оказало влияния на неврологический статус. В то же время терапия всеми исследуемыми препаратами оказала инфаркт-лимитирующий эффект по сравнению с группой «Контроль» (объем повреждения 24,50 (14,69; 30,12) % от общего объема мозга). При этом объем повреждения мозга в группе «МЕТ» (12,93 (6,65; 26,66) %) был больше такового в группах «ЭМПА» (6,08 (2,97; 7,63) %), «КАНА» (5,11 (3,96; 8,34) %), «ЛИРА» (3,40

(2,09; 8,08) %), «ДУЛА» (4,37 (2,72; 5,40) %), «СЕМА» (5,19 (4,11; 7,83) %). **Заключение.** иНГЛТ-2 различной селективности и арГПП-1 различной продолжительности действия обладают сходным инфаркт-лимитирующим эффектом при острой экспериментальной ишемии головного мозга. При этом нейропротективный потенциал арГПП-1 выше, так как характеризуется дополнительным положительным влиянием на неврологический статус.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ишемический инсульт, нейропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Для цитирования: Симаненкова А. В., Фукс О. С., Тимкина Н. В., Тихомирова П. А., Власов Т. Д., Каронова Т. Л. Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):579–592. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592. EDN: BWYQSY

Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model

A. V. Simanenkova^{1, 2}, O. S. Fuks¹, N. V. Timkina^{1, 2},
P. A. Tikhomirova², T. D. Vlasov², T. L. Karonova^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Simanenkova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
Russia, 197341.
Phone: 8 (812) 702–37–30.
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Received 3 November 2023;
accepted 26 November 2023.

Abstract

Background. Ischemic stroke is one of the leading causes of death in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). According to the results of clinical and experimental studies, the ability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) to reduce the risk and severity of stroke in DM has been proven; data on the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) effect are scarce. There has been no direct comparative study of the GLP-1RA and SGLT-2i neuroprotective effect. **Objective.** To evaluate and to compare the effect of GLP-1RA of varying duration of action and SGLT-2i of varying selectivity on the neurological deficit severity and the brain damage volume in a transient focal brain ischemia model in rats without DM. **Design and methods.** Male Wistar rats were divided into groups (n = 10 each) depending on the therapy received: “EMPA” (empagliflozin per os 2 mg/kg once daily), “CANA” (canagliflozin per os 25 mg/kg once daily), “LIRA” (liraglutide 1 mg/kg s.c. once daily), “DULA” (dulaglutide 0,12 mg/kg s.c. every 72 hours), “SEMA” (semaglutide 0,012 mg /kg s.c. once daily), “MET” (metformin per os 200 mg/kg once daily — comparison group), “Control” (administration of 0,9% NaCl solution s.c. once daily). After 7 days, all groups underwent transient focal 30-minute filament middle cerebral artery occlusion. After 48 hours of reperfusion, neurological deficit was assessed using the Garcia scale, then the brain was collected and sections were stained with 1% triphenyltetrazolium chloride solution to calculate the damage volume. **Results.** Neurological deficit severity in the “LIRA” (14,50 (12,25; 15,25) points) and “SEMA” (14,00 (13,50; 18,00) points) groups was significantly less than in the “Control” group (11,00 (6,75; 12,00) points). The use of both SGLT-2i, as well as metformin, had no effect on the neurological status. At the same time, therapy with all study drugs had an infarct-limiting effect, compared with the “Control” group (damage volume

24,50 (14,69; 30,12) % of the total brain volume). At the same time, the brain damage volume in the “MET” group (12,93 (6,65; 26,66) %) was greater than that in the “EMPA” (6,08 (2,97; 7,63) %), “CANA” (5,11 (3,96; 8,34) %), “LIRA” (3,40 (2,09; 8,08) %), “DULA” (4,37 (2,72; 5,40) %), “SEMA” (5,19 (4,11; 7,83) %) groups.

Conclusions. SGLT-2i of varying selectivity and GLP-1RA of varying duration of action have a similar infarct-limiting effect in acute experimental brain ischemia. At the same time, GLP-1RA neuroprotective potential is higher, as it is characterized by an additional positive effect on the neurological status.

Key words: type 2 diabetes mellitus, ischemic stroke, neuroprotection, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

For citation: Simanenkov AV, Fuks OS, Timkina NV, Tikhomirova PA, Vlasov TD, Karonova TL. Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):579–592. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592. EDN: BWYQSY

Введение

Современные как российские, так и зарубежные рекомендации по сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа ставят во главу угла органопротективные, прежде всего, кардио- и нефропротективные, эффекты препаратов. Так, в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1], у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском или перенесенными заболеваниями атеросклеротического генеза препаратами выбора являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1). Способность данных классов препаратов снижать сердечно-сосудистую смертность, риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности позволили Американской диабетологической ассоциации рекомендовать их назначение у указанных категорий больных, как в качестве компонента комбинированной терапии, так и в качестве монотерапии, в том числе при исходно целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) [2].

Основными факторами риска развития инсульта остаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, а также СД 2-го типа. АГ признана ведущим самостоятельным фактором риска и встречается более чем у 60% пациентов с инсультом [3]. Результаты проведенных крупных исследований, в которые были включены 160 000 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), показали, что данная патология увеличивает риск развития инсульта более чем в 6 раз [4]. Другим самостоятельным фактором риска развития инсульта является СД 2-го типа. В настоящий момент именно ишемический инсульт относится к третьей по частоте причине смерти пациентов с СД 2-го типа, уступая лишь хронической сердечно-сосудистой недостаточности и другим острым сердечно-сосудистым событиям, среди которых преобладают нарушения ритма сердца

и тромбоэмболия легочной артерии. Примечательно, что частота фатального инфаркта миокарда при СД претерпела относительное снижение; так, по данным Федерального регистра, инфаркт миокарда является причиной гибели пациентов с СД 2-го типа в 3,9% случаев, а острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — в 10,7% случаев [5].

Несмотря на столь широкую распространенность ОНМК при СД 2-го типа, влияние арГПП-1 и иНГЛТ-2 на риск развития инсульта, а также на течение инсульта и выраженность постинсультного неврологического дефицита является значительно менее изученным вопросом. Сейчас среди имеющихся на фармакологическом рынке сахароснижающих лекарственных средств только два препарата доказали способность уменьшать частоту развития инсульта у больных СД 2-го типа. Это длительно действующие арГПП-1 дулаглутид (ДУЛА) и семаглутид (СЕМА) [6].

В то же время, несмотря на доказанный кардиопротективный эффект, препараты из группы иНГЛТ-2 не продемонстрировали значимого влияния на частоту развития инсультов в целом. Большинство метаанализов показало, что иНГЛТ-2 оказывают нейтральное влияние на риск как фатальных, так и нефатальных инсультов. Однако следует отметить, что выявлены определенные различия во влиянии препаратов на частоту различных подтипов инсультов. В метаанализе 2021 года производилось сопоставление результатов рандомизированных клинических исследований. Было показано, что ни один из исследованных иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин (ЭМПА), дапаглифлозин, канаглифлозин (КАНА)) не привел к снижению риска ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. В то же время терапия КАНА, по результатам исследования CANVAS, привела к снижению риска геморрагического инсульта (относительный риск = 0,434, 95% доверительный интервал 0,207–0,912, $p = 0,027$) [7]. Несмотря на немногочисленные и отчасти противоречивые данные о нейротропном эффекте иНГЛТ-2,

у данного класса препаратов есть предпосылки к наличию защитного действия в отношении центральной нервной системы, и они обусловлены достаточно широкой экспрессией натрий-глюкозных котранспортеров как первого, так и второго типа в ткани головного мозга и эндотелии сосудов [8].

Экспериментальный ишемический инсульт является универсальной моделью, позволяющей изучить наличие у того или иного класса препаратов или его конкретных представителей нейропротективного эффекта. Наиболее актуальной моделью, позволяющей феноменологически описать влияние препарата на головной мозг, является модель транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии у животных без СД, так как такой дизайн дает возможность исключить влияние нормализации гликемии, в том числе под действием фармакологических агентов, в качестве защитного фактора.

В ряде экспериментальных работ описан нейропротективный эффект различных по продолжительности действия арГПП-1 [9, 10], а также различных по степени селективности в отношении НГЛТ-2 иНГЛТ-2, однако результатов прямого сравнения этих классов препаратов в литературе нет.

Цель исследования — провести первое прямое сравнительное исследование влияния арГПП-1 различной продолжительности действия (лираглутида, семаглутида и дулаглутида) и иНГЛТ-2 различной селективности (высокоселективного эмпаглифлозина и низкоселективного канаглифлозина) на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга у крыс без СД в условиях транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на крысах-самцах стока Вистар (масса 350–450 г). Крысы содержались по 5 голов в одной клетке на неограниченном потреблении корма и воды, при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет: темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность — 50–70%.

В течение 14-дневного карантина ежедневно оценивались окраска кожи и видимых слизистых каждого животного, поведение, характер двигательной активности и дыхания, наличие судорог, положение хвоста. Взвешивание осуществлялось при поступлении животных и во время акклиматизационного периода — не реже 1 раза в неделю. Животные, не имевшие отклонений по массе тела, общему состоянию или поведению, включались в эксперимент.

По прошествии карантинного периода были сформированы следующие группы животных ($n = 10$ в каждой):

- Группа «Контроль». Введение 0,9% раствора NaCl п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «МЕТ». Терапия метформином (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) per os 200 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга — группа сравнения;
- Группа «ЭМПА». Терапия эмпаглифлозином (Джардинс, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия) per os 2 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «КАНА». Терапия канаглифлозином (Инвокана, Янссен-Силаг, Италия) per os 25 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «ЛИРА». Терапия лираглутидом (Виктоза, Ново Нордиск А/С, Дания) 1 мг/кг п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «ДУЛА». Терапия дулаглутидом (Трулисити, Эли Лилли энд Компани, США) 0,12 мг/кг п/к каждые 72 часа 7 дней до ишемии мозга (трехкратно);
- Группа «СЕМА». Терапия семаглутидом (Оземпик, Ново Нордиск А/С, Дания) 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга.

Доза и кратность введения препаратов были рассчитаны на основании сведений о фармакокинетике данных препаратов у крыс, времени достижения T_{max} , $T_{1/2}$, а также T_{au} [11–15], что было особенно актуально для препаратов длительного действия СЕМА и ДУЛА, вводимых у человека 1 раз в 7 дней.

Ежедневно в одно и то же время измерялась масса тела животных, а также масса потребляемого корма.

Кроме того, производилось определение гликемии на 3-й, 5-й день эксперимента и на 7-й день перед моделированием ишемии. Гликемия оценивалась в одно и то же время, животные находились на свободном потреблении корма (измерение не натощак, «постпрандиально»). Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови определялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США). Нормальными были приняты значения гликемии от 3,3 до 7,8 ммоль/л.

Через 7 дней от начала эксперимента производилось моделирование ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии по методике J. Koizumi и соавторов (1986) [16] в модификации E. Z. Longa (1989) [17]. По достижении хирургической стадии наркоза (Золетил + Ксилазин в/м) осуществлялось введение окклюдера — нити длиной 20–22 мм (Doccol Corporation, США) во внутреннюю сонную артерию на глубину 20–22 мм

до места отхождения средней мозговой артерии, устье которой перекрывалось окклюдером. Верификация снижения регионарного кровотока на фоне окклюзии осуществлялась при помощи доплерографии (Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия). Доступ к корковой ветви левой средней мозговой артерии производился через трепанационное окно. Уменьшение линейной скорости кровотока на 70 % и более, по сравнению с исходной, расценивалось в качестве индикатора наличия ишемии в исследуемом бассейне. Длительность окклюзии составляла 30 минут, после чего нить извлекалась, рана ушивалась.

Во время проведения оперативного вмешательства, а также в послеоперационном периоде до момента прекращения действия наркоза, производился динамический контроль гликемии при помощи повторных пункций хвостовой вены, а также контроль ректальной температуры животного, которая поддерживалась на уровне 37,0 °С при помощи терморегулирующего столика. В конце операции вводился кетопрофен (Айнил) 1 % подкожно, 0,02 мл на 100 г живой массы для уменьшения боли и далее 1–2 раза в день в послеоперационном периоде по необходимости (не менее 1 раза в день), а также производилась регидратация путем введения 0,9 % раствора NaCl внутривенно.

В течение последующих 48 часов не менее 2 раз в сутки осуществлялось определение гликемии по указанной выше методике.

Через 48 часов реперфузии во всех группах оценивался неврологический дефицит по шкале J. N. Garcia (1995) [18], где здоровое животное имеет 18 баллов, а максимально выраженный неврологический дефицит характеризуется 3 баллами. После эвтаназии осуществлялось определение объема повреждения мозга при помощи окраски 5 срезов головного мозга толщиной 2 мм раствором трифенилтетразолия хлорида (ТТХ, MP Biomedicals, США). Срезы инкубировались в 1 % растворе ТТХ в течение 15 минут при температуре 37 °С и pH 7,4, затем обе поверхности всех срезов фотографировались цифровой камерой Olympus C-4000, сопряженной с помощью микрофотографического устройства с микроскопом МБС10 (ЛЮМО, Санкт-Петербург). Цифровые изображения срезов затем обрабатывались компьютерным методом с помощью программ ImageJ, Adobe Photoshop 8.0, которые позволяют рассчитать площадь зоны некроза. Затем, при помощи суммации результата по всем срезам, вычислялся объем повреждения мозга по отношению к общему объему мозга (в %), с поправкой на отек поврежденного полушария [19].

Соблюдение этических норм

Все процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Исследование было одобрено IACUC, протокол 20–23ПЗ#V2 от 25.12.2020.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США). Статистический анализ выполнялся при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Результаты

У крыс контрольной группы наблюдался закономерный постепенный прирост массы тела (рис. 1А) на фоне физиологического потребления корма (рис. 1Б). Применение МЕТ не оказало влияния на динамику массы тела, по сравнению с контрольной группой, несмотря на то, что потребление корма в группе «МЕТ» было ниже, чем в группе «Контроль», начиная с 5-го дня лечения. Применение как ЭМПА, так и КАНА замедлило физиологическую прибавку массы тела, причем эффект КАНА был значимо более выражен. При этом в группе «ЭМПА» имело место снижение потребления корма по сравнению с группой «Контроль», чего не наблюдалось в группе «КАНА», где потребление корма было полностью сопоставимо с таковым в группе «Контроль». Наиболее выраженное замедление физиологической прибавки массы тела и даже вначале снижение массы тела было зафиксировано в группе «ЛИРА», и этот эффект сопровождался наиболее низким потреблением корма по сравнению со всеми остальными группами. Терапия ДУЛА и СЕМА также привела к замедлению прибавки массы тела, однако менее выраженному, чем в группе «ЛИРА». При этом в группе «ДУЛА» мы наблюдали стабильное снижение потребления корма по сравнению с группой

Таблица 1

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ
ДО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

| Группа | День 3 | День 5 | День 7 |
|------------|----------------|----------------|----------------|
| «Контроль» | 5,7 (5,3; 7,6) | 5,2 (4,9; 6,9) | 5,3 (4,6; 7,0) |
| «МЕТ» | 5,3 (4,9; 7,0) | 5,6 (5,0; 6,8) | 6,0 (5,2; 6,5) |
| «ЭМПА» | 5,4 (5,0; 7,0) | 4,8 (4,6; 6,7) | 5,3 (4,9; 7,2) |
| «КАНА» | 5,1 (4,6; 7,3) | 5,2 (4,8; 6,0) | 5,9 (5,4; 6,4) |
| «ЛИРА» | 5,2 (4,8; 6,8) | 4,9 (4,5; 7,2) | 5,2 (4,7; 7,8) |
| «ДУЛА» | 5,0 (4,5; 7,2) | 4,7 (4,5; 7,3) | 4,5 (4,0; 6,8) |
| «СЕМА» | 5,3 (4,8; 7,0) | 5,0 (4,7; 5,8) | 4,7 (4,5; 5,3) |

Таблица 2

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ ВО ВРЕМЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ
ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

| Группа | Измерение 1 | Измерение 2 | Измерение 3 |
|------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| «Контроль» | 16,8 (14,4; 16,7) | 18,8 (12,8; 18,8) | 15,9 (12,3; 17,7) |
| «МЕТ» | 12,6 (10,0; 14,0)* | 12,9 (10,9; 16,7)* | 13,0 (11,5; 14,0)* |
| «ЭМПА» | 10,3 (6,9; 14,3)* | 7,3 (5,9; 11,7)*# | 8,2 (5,6; 8,8)*# |
| «КАНА» | 11,6 (8,4; 15,0)* | 6,8 (5,5; 7,2)*# | 9,4 (8,5; 11,2)*# |
| «ЛИРА» | 8,5 (7,0; 10,5)*#§ | 7,9 (7,0; 11,0)*# | 7,0 (6,7; 9,0)*#§ |
| «ДУЛА» | 8,0 (7,5; 8,5)*#§ | 7,5 (7,2; 9,3)*# | 7,1 (6,5; 8,6)*#§ |
| «СЕМА» | 7,3 (7,0; 9,9)*# | 6,5 (6,3; 9,5)*# | 7,0 (6,8; 9,0)*#§ |

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»; § — $p < 0,05$ по сравнению с группами «ЭМПА» и «КАНА».

Таблица 3

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ
ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

| Группа | День 1 | День 2 |
|------------|----------------|----------------|
| «Контроль» | 6,8 (5,4; 6,8) | 7,5 (6,8; 8,1) |
| «МЕТ» | 6,5 (5,5; 6,0) | 7,0 (6,8; 7,5) |
| «ЭМПА» | 4,2 (4,1; 5,3) | 5,1 (4,5; 5,4) |
| «КАНА» | 4,3 (4,0; 5,7) | 4,8 (4,4; 6,0) |
| «ЛИРА» | 6,9 (6,0; 7,8) | 6,5 (4,8; 7,0) |
| «ДУЛА» | 6,5 (6,0; 7,1) | 6,1 (4,5; 7,2) |
| «СЕМА» | 6,1 (5,8; 7,0) | 6,2 (5,8; 7,0) |

«Контроль» и менее выраженное, чем в группе «ЛИРА». В группе «СЕМА» потребление корма было снижено преимущественно в начале терапии и восстановилось на 6–7-й дни наблюдения (рис. 1А, 1Б).

Мы не наблюдали эпизодов гипогликемии ни в одной из исследуемых групп до моделирования транзиторной фокальной ишемии мозга (табл. 1).

Применение всех исследуемых препаратов привело к уменьшению выраженности интраоперационной гипергликемии, характерной для введения золетила и ксилазина. В то же время уровень гликемии в группе «МЕТ» во время оперативного вмешательства был значимо выше, чем во всех остальных экспериментальных группах. Уровень гликемии в группах «ЭМПА» и «КАНА» был сопоставим. Наиболее удовлетворительный контроль гликемии был достигнут в группах терапии всеми арГПП-1, без значимых различий между препаратами. Уровень гликемии в группах «ЛИРА», «ДУЛА» и «СЕМА», по результатам второго и третьего интраоперационных определений, был существенно ниже, чем во всех остальных группах, в том числе группах терапии иНГЛТ-2 (табл. 2).

В таблице 3 представлены значения гликемии во всех группах в течение первых и вторых суток после операции.

В течение первых нескольких часов после оперативного вмешательства у двух крыс группы «ЭМПА» и трех крыс группы «КАНА» были зарегистрированы эпизоды гипогликемии с минимальными зафиксированными значениями гликемии 2,8 и 3,1 ммоль/л в группах «ЭМПА» и «КАНА» соответственно. В это время продолжалось действие наркоза, в связи с чем животные не могли самостоятельно потреблять жидкость и корм. Клинически наблюдались признаки обезвоживания в виде снижения тургора кожи, западения глазных яблок, а также явления полиурии. Была выполнена регидратация путем дополнительного введения 1 мл 0,9% раствора NaCl, а также купирована гипогликемия путем введения 5% раствора глюкозы подкожно, а после восстановления сознания — 40% раствора глюкозы через желудочный зонд. Эти крысы были исключены из дальнейшего эксперимента. С учетом указанных выше данных, в последующем мы производили профилактическое подкожное введение 5%-ного раствора глюкозы в группах «ЭМПА» и «КАНА» сразу после окончания операции, а также при появлении тенденции к низкормальной гликемии повторно в течение первых суток, до выхода животных из наркоза.

В связи с исключением пяти животных из эксперимента, в группы «ЭМПА» и «КАНА» были

добавлены две и три крысы соответственно для сохранения исходно заявленного числа животных.

Оценка неврологического статуса по шкале Garcia через 48 часов после начала реперфузии выявила, что ни один из изучаемых представителей иНГЛТ-2 не уменьшает выраженность неврологического дефицита. Аналогично, МЕТ не оказал влияния на данный показатель. В то же время применение ЛИРА и СЕМА в течение 7 дней до моделирования ишемии привело к уменьшению выраженности неврологического дефицита ($p = 0,027$ и $p = 0,006$ для групп «ЛИРА» и «СЕМА» соответственно, по сравнению с группой «Контроль»), в группе «ДУЛА» $p = 0,09$ по сравнению с группой «Контроль». Значимых различий во влиянии различных арГПП-1 на неврологический статус не было. Наблюдалась тенденция к более выраженному эффекту ЛИРА в отношении неврологического дефицита по сравнению с МЕТ ($p = 0,050$), ЭМПА ($p = 0,076$) и КАНА ($p = 0,09$). Выраженность неврологического дефицита была также меньше в группе «СЕМА» по сравнению с группой «КАНА» (рис. 2).

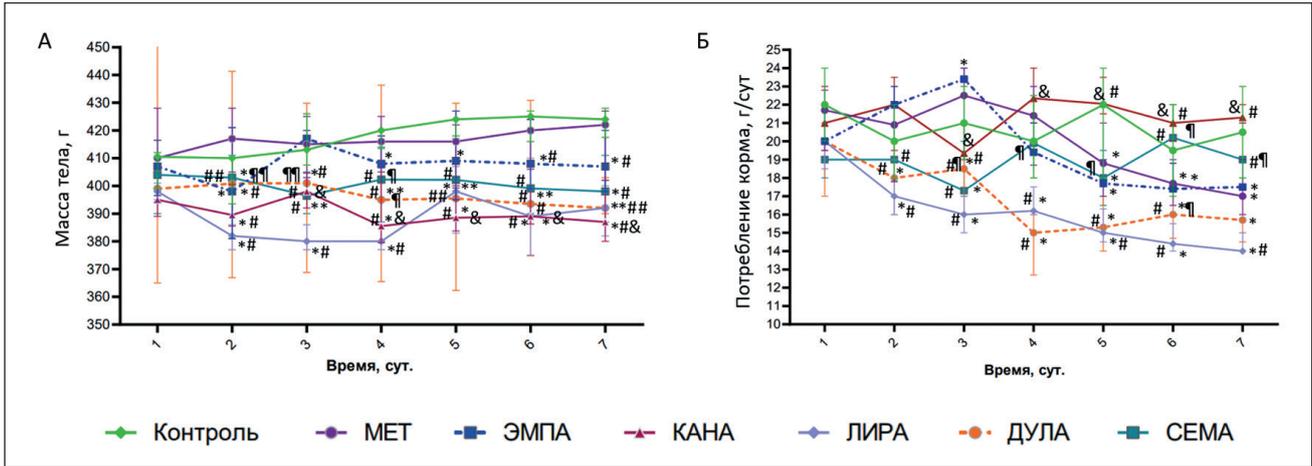
Все исследуемые сахароснижающие препараты — МЕТ, иНГЛТ-2 и арГПП-1 — оказали инфаркт-лимитирующий эффект. Так, объем повреждения головного мозга во всех экспериментальных группах был меньше, чем в контрольной группе. В то же время инфаркт-лимитирующий эффект обоих иНГЛТ-2 (ЭМПА и КАНА) и всех изучаемых арГПП-1 (ЛИРА, ДУЛА и СЕМА) превосходил таковой у МЕТ. Примечательно, что значимых различий в объеме повреждения головного мозга между группами иНГЛТ-2 и арГПП-1, а также между различными представителями групп не было (рис. 3А, 3Б).

Обсуждение

Выполненное исследование было направлено на изучение влияния современных классов сахароснижающих препаратов на метаболические параметры и устойчивость головного мозга к ишемическому реперфузионному повреждению у крыс без СД.

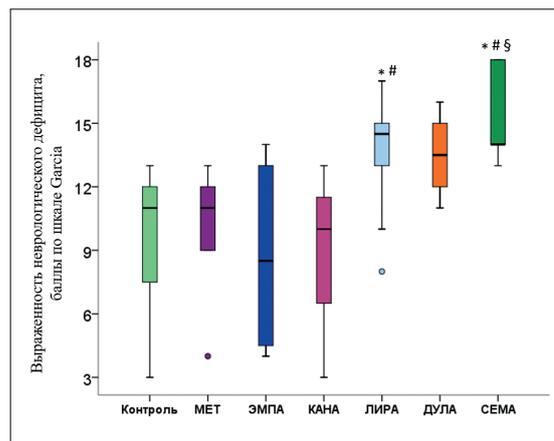
Исследование действия препаратов на массу тела и потребление корма у животных без СД показало, что из всех исследуемых препаратов наиболее выраженный анорексигенный эффект имеют арГПП-1 ЛИРА и иНГЛТ-2 КАНА, при этом мы наблюдали выраженное замедление прибавки массы тела на фоне наиболее значительного снижения потребления корма у животных, получавших ЛИРА, в то время как на фоне терапии КАНА снижение массы тела имело место на фоне неизменного потребления корма. Данный феномен может быть обусловлен частичной блокадой НГЛТ 1-го типа

Рисунок 1. Динамика массы тела и потребления корма на фоне различной сахароснижающей терапии. (А) — динамика массы тела у крыс без сахарного диабета на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии. (Б) — динамика потребления корма у крыс без сахарного диабета на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии



Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»; & — $p < 0,05$ между группами «ЭМПА» и «КАНА», - — $p < 0,05$ для групп «ДУЛА» и «СЕМА» по сравнению с группой «ЛИРА».

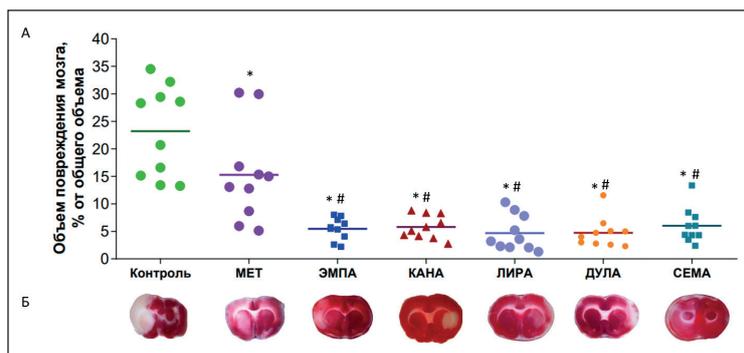
Рисунок 2. Выраженность неврологического дефицита после транзиторной фокальной ишемии головного мозга на фоне различной сахароснижающей терапии



Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»; § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «КАНА».

Рисунок 3. Объем повреждения головного мозга, вызванного транзиторной фокальной ишемией в бассейне средней мозговой артерии, на фоне различной сахароснижающей терапии.

(А) — объем повреждения мозга, % от общего объема мозга.
(Б) — фото репрезентативных срезов



Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ».

в кишечнике [20] под действием КАНА, что приводит к уменьшению всасывания углеводов при неизменном поступлении пищи.

Проведенная работа явилась первым в своем роде прямым сравнительным исследованием нейротропных свойств классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 между собой, а также выраженности данных свойств у различных представителей одного класса: у арГПП-1 разной продолжительности действия и у иНГЛТ-2 разной селективности.

В ряде работ описан нейропротективный эффект различных представителей класса арГПП-1. Так, Н. Zhu с коллегами (2016) показали, что введение ЛИРА в течение 3 дней после ишемии позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита и объем повреждения мозга [9]. Нейропротективный эффект ЛИРА в качестве агента посткондиционирования был также описан К. Sato (2013) [10] и Р. Lu (2017) [21], которые продемонстрировали, что введение препарата непосредственно в начале реперфузии уменьшает неврологический дефицит и число поврежденных нейронов в зоне пенумбры. Также было доказано, что пролонгированное введение ЛИРА до моделирования ишемического инсульта у животных с СД позволяет уменьшить объем повреждения мозга, улучшить неврологический статус, а также снизить концентрацию маркеров апоптоза и оксидативного стресса [22, 23].

Несмотря на достаточно широкую освещенность нейропротективного потенциала ЛИРА в мировой литературе, данные о влиянии терапии СЕМА и ДУЛА на центральную нервную систему крайне немногочисленны. На экспериментальной модели инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии применение СЕМА в качестве агента посткондиционирования позволило снизить выраженность неврологического дефицита и объем повреждения мозга, а также привело к усилению нейрогенеза, что проявлялось повышением уровня нестина — белка промежуточных филаментов, специфического маркера нейрональных клеток предшественников, а также дублекортина — белка, ассоциированного с микротрубочками, также считающегося маркером нейрогенеза [12]. В 2019 году М. Basalay с коллегами опубликовали результаты сравнительного исследования эффектов ЛИРА и СЕМА. Авторы показали, что применение обоих препаратов в начале реперфузионного периода позволяет снизить объем повреждения мозга и выраженность неврологических изменений, однако данные эффекты наиболее выражены при меньшей продолжительности ишемии (90 минут, но не 120 и 180 минут). Инфаркт-лимитирующий эффект, по результатам данного исследования, был более выражен у СЕМА [11].

Примечательно, что нам не удалось найти исследования, в котором бы ДУЛА применялся на модели ишемии головного мозга как до, так и после воспроизведения ишемии, несмотря на то, что именно ДУЛА и СЕМА клинически доказали возможность снижать риск развития инсульта.

В нашем исследовании мы впервые напрямую сравнили влияние ЛИРА, ДУЛА и СЕМА на функциональное восстановление после ишемического инсульта и на объем повреждения головного мозга. Мы показали, что все три исследуемых препарата обладают сопоставимым инфаркт-лимитирующим эффектом. При этом ЛИРА и СЕМА оказывают положительное влияние на неврологический статус при оценке по шкале Garcia (влияние ДУЛА находится на уровне статистической тенденции). Таким образом, можно предполагать, что в условиях эксперимента нейропротективное действие арГПП-1 является класс-эффектом. При этом нейропротективный потенциал у всех трех исследованных арГПП-1 выше, чем у МЕТ, который выступал в нашем исследовании в качестве препарата сравнения.

Наличие сопоставимого нейропротективного эффекта у арГПП-1 наиболее вероятно обусловлено тем, что все данные препараты, проникая через гематоэнцефалический барьер путем трансцитоза и путем простой диффузии [24], оказывают свое действие через специфический G-белковый рецептор. Наибольшая плотность данных рецепторов находится в лобной коре, таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, мозжечке и черной субстанции [25], то есть основных регионах, ответственных за регуляцию энергетического гомеостаза и автономных функций, в том числе — регуляцию артериального давления (АД). Рецепторы ГПП-1 представлены и в дорсальном комплексе блуждающего нерва, особенно в ядре солитарного тракта, и в меньшей степени — в субфорникальном органе и area postrema [26]. Помимо хорошо известных центральных эффектов ГПП-1, такая широкая распространенность его специфических рецепторов в различных регионах головного мозга создает предпосылки к реализации и плейотропного нейропротективного эффекта. Известно, что арГПП-1 оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие. ГПП-1 и его аналоги через вторичные посредники, такие как цАМФ и белок, связывающий ответный элемент цАМФ, снижают оксидативный стресс, блокируют образование активных форм кислорода, уменьшают перекисное окисление липидов и воспалительный ответ при повреждении головного мозга, уменьшают активацию микроглии, которая возникает под воздействием индуцируемой NO-синтазы [27]. Кроме того, рецепторы ГПП-1 обнаружены

в эндотелии сосудов [28], что представляется важным в связи с тем, что его эндотелиопротективные свойства вносят вклад в механизмы защиты головного мозга. Имеются сведения о том, что ГПП-1 улучшает функцию эндотелия при СД, в частности, за счет усиления антиоксидантного потенциала эндотелиоцитов [29].

Одним из механизмов реализации нейропротективного эффекта как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 может быть также их потенциальное влияние на течение АГ, что актуально в когорте пациентов с СД 2-го типа, в силу высокой коморбидности СД, ГБ, дислипидемии как компонентов сердечно-сосудистого континуума. Несмотря на широкий арсенал антигипертензивных препаратов, лишь около 50% пациентов с ГБ достигают целевого уровня АД, в связи с чем появление препаратов, которые обладали бы одновременным влиянием на гликемию и АД, представляется чрезвычайно перспективным, в том числе ввиду возможности уменьшения полипрагмазии [30]. Однако сведения о влиянии арГПП-1 на АГ не вполне однозначны. Так, результаты большинства экспериментальных исследований свидетельствуют о способности арГПП-1 снижать АД, причем данный эффект, как и другие сердечно-сосудистые эффекты, не связан прямо с улучшением гликемического профиля и реализуется, в том числе, у животных без СД [31]. В то же время существуют и данные о том, что острое назначение арГПП-1, напротив, способно приводить к нарастанию АД [32]. Аналогично, острое введение арГПП-1 у людей, в том числе без СД, способно вызывать переходящее незначительное повышение АД [33], в то время как длительная терапия данным классом препаратов приводит к снижению систолического АД приблизительно на 2 мм рт. ст. [30, 34]. Влияние иНГЛТ-2 на уровень АД представляется более однозначным, антигипертензивный эффект данного класса препаратов, вероятно, обусловлен прежде всего усилением натрийуреза [35]. Метаанализ, включавший результаты 10 рандомизированных клинических исследований и больше 9 000 участников, показал, что терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению среднесуточного систолического АД более чем на 5 мм рт. ст., диастолического — более чем на 2 мм рт. ст., «офисного» АД, определенного в кабинете врача, — на 4,5 мм рт. ст. [35]. Модуляция уровня АД, безусловно, вносит существенный вклад в реализацию нейропротекции, в том числе — в профилактику инсультов.

В последние годы появляются публикации, отражающие потенциальное нейропротективное действие иНГЛТ-2 на фоне ишемического реперфузионного повреждения. В 2020 году на модели

транзиторной глобальной ишемии головного мозга, воспроизведенной при помощи двусторонней окклюзии обеих общих сонных артерий, было показано, что применение ЭМПА в реперфузионном периоде приводит к дозозависимому уменьшению объема некроза мозга и улучшению когнитивно-поведенческих функций, что сопровождается снижением уровня каспазы-3 и отражает уменьшение нейрональной гибели, а также усилением экспрессии индуцированного гипоксией фактора альфа-1 (HIF-1 alfa) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в ишемизированном регионе. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия ЭМПА может уменьшать нейрональную гибель HIF-1/VEGF опосредованным путем [36]. Подобные результаты были получены в исследовании А. М. Mudhafar и соавторов (2021), однако в данном случае ЭМПА вводился до моделирования ишемии. Было выяснено, что терапия ЭМПА оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, что сопровождается восстановлением экспрессии нейронального ядерного протеина (NeuN), которая претерпевает снижение на фоне ишемического реперфузионного повреждения [37]. Влияние низкоселективного КАНА на головной мозг на модели транзиторной ишемии в литературе не представлено.

Мы показали, что инфаркт-лимитирующий эффект у ЭМПА и КАНА сопоставим и превосходит таковой у МЕТ. Значимых различий в объеме повреждения мозга между животными, получавшими ЭМПА и КАНА, обнаружено не было. В то же время, по результатам нашего исследования, ни ЭМПА, ни КАНА не оказали положительного влияния на выраженность неврологического дефицита. Возможно, неврологический статус является более чувствительным функциональным параметром, и отсутствие его улучшения связано с низкой нормальной гликемией в группе иНГЛТ-2 в послеоперационном периоде. Выявив эпизоды тяжелой гипогликемии, потребовавшие применения мер по их экстренному купированию, в дальнейшем мы проводили профилактику этого осложнения. Однако нельзя исключить, что в условиях отсутствия самостоятельного потребления пищи на фоне продолжающегося действия наркоза достигнутый уровень гликемии был достаточен для полноценного восстановления нервной ткани. Нам не удалось обнаружить описания развития клинически значимой гипогликемии на фоне применения иНГЛТ-2 в работах других авторов, и патофизиология данного состояния требует дальнейшего изучения. Имеются единичные указания на то, что иНГЛТ-2 способны модулировать внутрипеченочные эффекты глюкагона, уменьшая экспрессию и активность глюкаго-

нового рецептора [38], что может создавать предпосылки к снижению контринсулярного ответа, располагая к развитию гипогликемии.

Нейропротективный, в частности, инфаркт-лимитирующий эффект иНГЛТ-2 может реализовываться посредством влияния на НГЛТ как второго, так и первого типа. Оба котранспортера экспрессированы в центральной нервной системе. НГЛТ-1 представлен в пирамидных клетках коры, клетках Пуркинье мозжечка, в пирамидных и зернистых клетках гиппокампа [39], в глиоцитах вентромедиального отдела гипоталамуса [40]. НГЛТ-2 экспрессируется преимущественно в микрососудах гематоэнцефалического барьера, а также в области миндалевидного тела, гипоталамуса, ядра солитарного тракта [41, 42]. Кроме того, оба типа транспортеров обнаруживаются в эндотелии капилляров головного мозга [40].

Ранее мы показали, что одним из механизмов влияния иНГЛТ-2, причем преимущественно высокоселективного ЭМПА, на головной мозг является уменьшение патологической активации микроглии. Последняя имеет место при повреждении центральной нервной системы любого генеза и коррелирует со степенью выраженности данного повреждения. Таким образом, вероятно, одним из потенциальных механизмов нейротективного эффекта иНГЛТ-2 является противовоспалительный эффект [43].

Ингибирование НГЛТ-1 при инсульте также имеет свои положительные аспекты. Ишемическое реперфузионное повреждение сопровождается гиперэкспрессией НГЛТ 1-го типа в патологическом очаге, что способствует увеличению объема повреждения, усилению воспалительной реакции. Специфическое ингибирование НГЛТ 1-го типа способно нивелировать данные процессы [8].

Возможный механизм нейропротективного эффекта низкоселективных иНГЛТ также может быть связан с повышением выработки ГПП-1. L-клетки проксимального отдела тонкой кишки, вырабатывающие ГПП-1, экспрессируют НГЛТ 1-го типа. Когда химус достигает проксимально расположенных L-клеток, посредством указанного транспортера происходит поступление глюкозы в L-клетку, что активирует первую раннюю фазу секреции ГПП-1. В процентном соотношении количество секретлируемого в эту фазу ГПП-1 значительно меньше такового, секретлируемого дистально расположенными L-клетками. Блокада НГЛТ-1 приводит к более массивному поступлению глюкозы в дистальные отделы кишки, где она обуславливает вторую, большую фазу секреции ГПП-1 [44]. Имеются также данные о возможном усилении секреции ГПП-1 при применении высокоселективного иНГЛТ-2 ЭМПА, однако

механизм данного эффекта до конца не ясен, так как НГЛТ-2 не экспрессируется в тонкой кишке [45].

По результатам нашего исследования, инфаркт-лимитирующий эффект арГПП-1 различной продолжительности действия и иНГЛТ-2 различной селективности сопоставим не только внутри классов, но также и между классами. В то же время только арГПП-1, но не иНГЛТ-2, способны положительно влиять на функциональные параметры после инсульта, что проявляется в уменьшении выраженности неврологического дефицита по шкале Garcia. Таким образом, можно предполагать, что нейропротективный эффект арГПП-1 является более выраженным и более комплексным, чем таковой у иНГЛТ-2. Требуется дальнейшее изучение нейротропного действия иНГЛТ-2 и арГПП-1 на модели ишемического реперфузионного повреждения у животных с СД, с целью последующей трансляции полученных данных в клинику, так как проблема возможной профилактики ишемических инсультов при применении указанных классов препаратов в настоящее время рассматривается прежде всего в отношении больных СД 2-го типа.

Выводы

Применение высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 в течение 7 дней до ишемии приводит к уменьшению объема повреждения головного мозга, что может свидетельствовать о том, что инфаркт-лимитирующее действие при ОНМК является класс-эффектом. арГПП-1 обладают более выраженным нейропротективным эффектом при транзиторной ишемии головного мозга, чем иНГЛТ-2, что проявляется в уменьшении объема повреждения мозга и выраженности неврологического дефицита. Нейропротективное действие арГПП-1 в условиях эксперимента также является класс-эффектом.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20163, <https://rscf.ru/project/22-25-20163/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда, соглашение № 43/2022 от 14.04.2022. / The research was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22–25–20163, <https://rscf.ru/project/22-25-20163/> and grant of St Petersburg Science Foundation, agreement No. 43/2022 dated 14.04.2022.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации (Вып. 11). Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–231. doi:10.14341/DM13042 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care: clinical recommendations (Issue 11). *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–231. doi:10.14341/DM13042. In Russian].
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(1). doi.org/10.2337/dc22-S007
3. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke: update on treatment. *Eur Cardiol*. 2019;14(2): 111–115. doi:10.15420/ecr.2019
4. Li AL, Ji Y, Zhu S, Hu ZH, Xu XJ, Wang YW et al. Risk probability and influencing factors of stroke in followed-up hypertension patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):328. doi:10.1186/s12872-022-02780-w
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. doi:10.14341/DM12759 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. doi:10.14341/DM12759. In Russian].
6. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
7. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, Lee CC, Chien MN, Leung CH et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15364. doi:10.1038/s41598-021-94945-4
8. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23): 7213. doi:10.3390/molecules 26237213
9. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y et al. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Sci Rep*. 2016;6:26859. doi:10.1038/srep26859
10. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, Wang F et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):21513–21524. doi:10.3390/ijms141121513
11. Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. Neuroprotection in rats following ischaemia-reperfusion injury by GLP-1 analogues-liraglutide and semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):661–667. doi:10.1007/s10557-019-06915-8
12. Yang X, Feng P, Zhang X, Li D, Wang R, Ji C et al. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke. *Neuropharmacology*. 2019;158:107748. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107748
13. Ozempic (semaglutide). Tertiary pharmacology/toxicology review. 2017.
14. Karimipour M, Shojaei Zarghani S, Mohajer Milani M, Soraya H. Pre-treatment with metformin in comparison with post-treatment reduces cerebral ischemia reperfusion induced injuries in rats. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(2):115–121. doi:10.29252/beat-060205
15. Al-Awar A, Almási N, Szabó R, Takacs I, Murlasits Z, Szűcs G et al. Novel potentials of the DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3226. doi:10.3390/ijms19103226
16. Koizumi J. Experimental studies of ischemic brain edema. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Japanese J Stroke*. 1986;8:1–8. doi.org/10.3995/jstroke.8.1
17. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1):84–91. doi:10.1161/01.str.20.1.84
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke*. 1995;26(4):627–34, discussion 635. doi:10.1161/01.str.26.4.627
19. Swanson RA, Morton MT, Tsao-Wu G, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(2):290–293.
20. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, Liu J, Basarah E, Kepe V et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6): C1277–C1284. doi:10.1152/ajpcell.00296.2010
21. Lu P, Song Y, Zhu J, Meng H, Ye N, Wang M et al. Liraglutide protects injured neurons through down-regulating RAGE expression in ischemic rat brain after MCAO. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(6):7232–7241.
22. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2014;28:269–281. doi:10.1016/j.neuroscience. 2014. 09.064
23. Deng C, Cao J, Han J, Li J, Li Z, Shi N. Liraglutide activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway and protects brain nerve cells against cerebral ischemia in diabetic rats. *Comput Intell Neurosci*. 2018;2018:3094504. doi:10.1155/2018/3094504
24. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*. 2002;122(2):531–544. doi:10.1053/gast.2002.31068
25. Athauda D. The glucagon-like peptide-1 (GLP) receptor as a therapeutic target in parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discovery Today*. 2016;21(5):802–818.
26. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Куркин Д. В., Волотова Е. В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):58–67. doi:10.14341/probl201763158-67 [Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Problems Endocrinology*. 2017;63(1):58–67. doi:10.14341/probl201763158-67. In Russian].
27. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2011;31(8):1696–1705. doi:10.1038/jcbfm.2011.51
28. Mudaliar S. Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function. *Am J Med*. 2010;123(1):19–27.
29. Oeseburg H, de Boer RA, Buikema H, van der Harst P, van Gilst WH, Silljé HH. Glucagon-like peptide-1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1407–1414. doi:10.1161/ATVBAHA.110. 206425
30. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(2):16. doi:10.1007/s11906-015-0621-6

31. Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Curr Opin Pharmacol.* 2023;69:102355. doi:10.1016/j.coph.2023.102355

32. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):737–749. doi:10.1111/dom.12085

33. Bharucha AE, Charkoudian N, Andrews CN, Camilleri M, Sletten D, Zinsmeister AR et al. Effects of glucagon-like peptide-1, yohimbine, and nitergic modulation on sympathetic and parasympathetic activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(3):R874–R880. doi:10.1152/ajpregu.00153.2008

34. Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, Dons-mark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):399–405.

35. Zhang Q, Zhou S, Liu L. Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):118. doi:10.1186/s13098-023-01092-z

36. Abdel-Latif RG, Rifaai RA, Amin EF. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res.* 2020;43(5):514–525. doi:10.1007/s12272-020-01237-y

37. Al-Mudhafar AM, Abed FN, Abosaooda M, Al-Mudhafar RH, Hadi NR. Neuroprotective effect of empagliflozin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model. *Ann Romanian Society Cell Biol.* 2021;4876–4887.

38. Wang MY, Yu X, Lee Y, McCorkle SK, Chen S, Li J et al. Dapagliflozin suppresses glucagon signaling in rodent models of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(25):6611–6616. doi:10.1073/pnas.1705845114

39. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, Wiesinger H, Lutzenburg M, Kraemer M et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J Neurochem.* 1997;69(1):84–94. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x

40. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1299–1343. doi:10.1007/s00424-020-02441-x

41. Enerson BE, Drewes LR. The rat blood-brain barrier transcriptome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(7):959–973. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600249

42. Nguyen T, Wen S, Gong M, Yuan X, Xu D, Wang C et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2781–2799. doi:10.2147/DMSO.S258593

43. Simanenкова AV, Fuks OS, Timkina NV, Karonova TL, Tsyba DL, Kirik OV et al. An experimental study of the neuroprotective effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *J Evolutionary Biochem Physiol.* 2022;58(5):1540–1553. doi:10.1134/S0022093022050234

44. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(9):1109–1125. doi:10.1517/14728222.2016.1168808

45. Zhou Y, Wu W. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(6):2503–2512. doi:10.1159/000475942

Информация об авторах

Симаненкова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Фукс Оксана Станиславовна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Тимкина Наталья Владимировна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Тихомирова Полина Александровна — клинический ординатор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4113-1459, e-mail: tihomirova.polina2010@yandex.ru;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6951-7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

Author information

Anna V. Simanenкова, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Assistant of the Faculty Therapy Department Almazov National Medical Research Centre, Assistant of Faculty Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Oksana S. Fuks, MD, Research Assistant, Laboratory of Novel Coronavirus Infection and Post-COVID Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Natalya V. Timkina, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, PhD Student of Therapy Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Polina A. Tikhomirova, Clinical Resident, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-4113-1459, e-mail: tihomirova.polina2010@yandex.ru;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, Head, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-6951-7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Head, Laboratory of Clinical Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Professor of Therapy Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1+578.834.1



Влияние новой коронавирусной инфекции на параметры сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией

**И. В. Авдеева, К. И. Павленко, Л. И. Салямова,
М. В. Лукьянова, В. Э. Олейников**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Эливич,
ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»,
ул. Красная, д. 40, г. Пенза,
Россия, 440026.
Тел.: 8 (8412) 64–31–74.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Статья поступила в редакцию
11.08.23 и принята к печати 12.09.23.

Резюме

Цель исследования — сравнительный анализ параметров липидного профиля, сосудистой жесткости и эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), обследованных до пандемии COroNaVIrus Disease-2019 (COVID-19), и пациентов с АГ, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Включено 133 человека: 72 пациента с АГ, наблюдавшихся в 2010–2015 годах, 61 больной АГ, перенесший COVID-19. Проводили биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности. Рассчитывали уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина невысокой плотности. Оценивали параметры сосудистой жесткости с помощью объемной сфигмографии, функцию эндотелия определяли на основании значений, полученных в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. **Результаты.** По результатам биохимического анализа крови отмечен более высокий уровень общего холестерина и холестерина невысокой плотности у пациентов с АГ, перенесших COVID-19. В сравниваемых группах зарегистрированы сопоставимые показатели эндотелиальной функции в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. При этом по данным объемной сфигмографии наибольшие значения показателей сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны в аорте, артериях преимущественно эластического типа, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева) выявлены у пациентов с АГ, перенесших COVID-19. Проведен однофакторный регрессионный анализ, с помощью которого подтверждено негативное влияние перенесенного COVID-19 на параметры артериальной ригидности. **Заключение.** Больные АГ в постковидном периоде представляют особо уязвимую когорту населения по риску развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии, включая сосудистые катастрофы. Включение объемной сфигмографии в перечень обследования, вероятно, позволит на ранних стадиях выявить повышение артериальной жесткости с последующей медикаментозной коррекцией.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, объемная сфигмография, сосудистая жесткость

Для цитирования: Авдеева И. В., Павленко К. И., Салямова Л. И., Лукьянова М. В., Олейников В. Э. Влияние новой коронавирусной инфекции на параметры сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):593–602. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-593-602. EDN: BSTDUA

Influence of a new coronavirus infection on the arterial stiffness in patients with hypertension

I. V. Avdeeva, K. I. Pavlenko, L. I. Salyamova,
M. V. Lukyanova, V. E. Oleinikov
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:
Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
40 Krasnaya str., Penza,
440026 Russia.
Phone: 8 (8412) 64-31-74.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Received 11 August 2023;
accepted 12 September 2023.

Abstract

Objective. The aim of the study was to compare the parameters of lipid profile, arterial stiffness and endothelial function in patients with arterial hypertension (HTN), examined before the COroNaVIrus Disease-2019 (COVID-19) pandemic, and patients with HTN who underwent COVID-19. **Design and methods.** In total, 133 people were included: 72 patients with HTN examined in 2010–2015, 61 patients with HTN who survived after COVID-19. A biochemical blood test was performed to determine the level of glucose, total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol. The level of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol was calculated. The parameters of arterial stiffness were assessed using volume sphygmography, endothelial function was determined based on the values obtained in the sample with post-occlusive reactive hyperemia. **Results.** According to the results of a biochemical blood test, a significantly higher level of total cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol was noted in patients with HTN who underwent COVID-19. In the compared groups, comparable indicators of endothelial function were registered with post-occlusive reactive hyperemia. At the same time, according to volume sphygmography, the highest values of arterial stiffness indicators (pulse wave velocity in the aorta, pulse wave velocity in elastic arteries, cardio-ankle vascular index on the right and left) were found in patients with HTN who had undergone COVID-19. A univariate regression analysis was carried out, which confirmed a significant negative effect of the transferred COVID-19 on the parameters of arterial stiffness. **Conclusions.** Patients with HTN in the post-COVID period represent a particularly vulnerable cohort of the population in terms of the risk of developing and progressing cardiovascular pathology, including vascular events. The inclusion of volume sphygmography in the list of examinations will probably allow early detection of an increase in arterial stiffness with subsequent drug correction.

Key words: COVID-19, hypertension, volumetric sphygmography, vascular stiffness

For citation: Avdeeva IV, Pavlenko KI, Salyamova LI, Lukyanova MV, Oleinikov VE. Influence of a new coronavirus infection on the arterial stiffness in patients with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):593–602. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-593-602. EDN: BSTDUA

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем современного здравоохранения, поскольку способствует развитию или прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярной патологии [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за период с 1990 по 2019 годы количество пациентов с АГ увеличилось почти в 2 раза, достигнув 626 миллионов женщин и 652 миллиона мужчин [2]. При этом к 2025 году ожидается увеличение количества пациентов с АГ еще на 15–20% [3]. В Российской Федерации распространенность АГ составляет 43% среди взрослого населения [4]. Внедрение в первичное звено здравоохранения программ диспансеризации, направленных на раннее выявление и коррекцию факторов риска ССЗ, позволило уменьшить показатели смертности от данной патологии более чем на 30% [4].

Метаболический синдром (МС), компонентами которого являются гипергликемия, ожирение, АГ и нарушения липидного обмена, напрямую связан с возникновением ССЗ [5]. Дислипидемия, наряду с АГ, повышает риск сердечно-сосудистых катастроф [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, нарушения липидного обмена выявлены у 50% взрослого населения Российской Федерации [6]. Еще одним значимым компонентом МС является ожирение, которое встречается у 26% жителей планеты [7]. Схожие результаты получены по данным отечественного регистра, включившего население Самары, Оренбурга и Санкт-Петербурга [5].

Пандемия *COronaVIrus Disease-2019* (COVID-19), объявленная в марте 2020 года, внесла значимые изменения в структуру ССЗ, в основном за счет увеличения частоты развития впервые выявленной или ухудшения течения уже имеющейся АГ [8]. Вероятнее всего, это связано с повреждением эндотелия, которое играет важную роль в патогенезе COVID-19 за счет вовлечения рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [9]. Так, по данным международного регистра АКТИВ, доля пациентов с вновь возникшей АГ через 3 и 6 месяцев после инфицирования *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) составила 41,5% и 46,7% соответственно. Также выявлено, что после выздоровления неконтролируемая АГ является самой частой причиной обращения за медицинской помощью [8]. В исследовании, проведенном египетскими учеными, продемонстрировано значительное повышение уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) через три месяца после COVID-19 при сравнении с неболевшими лицами

[10]. Учитывая, что более 760 миллионов человек перенесли COVID-19 и продолжается выявление новых случаев, перспективным является изучение последствий заболевания.

При COVID-19 наблюдается вовлечение артерий различного калибра за счет тропности SARS-CoV-2 к эндотелию сосудистой стенки. Помимо активации каскада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, происходит прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, что, вероятно, приводит к увеличению артериальной жесткости [11].

В связи с этим актуальной задачей является оценка структурно-функциональных свойств артерий различного калибра для диагностики ранних изменений сосудистой стенки у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2.

Цель данной работы состояла в сравнительном анализе параметров липидного профиля, сосудистой жесткости и эндотелиальной функции у пациентов, имеющих АГ, обследованных до пандемии COVID-19, и пациентов с АГ, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

На базе кафедры «Терапия» проведено открытое сравнительное исследование с участием 133 человек. Протокол исследования был составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрен Локальным комитетом по этике (протокол № 5 от 28.01.2022). Набор больных проводили в лечебно-профилактических учреждениях города Пензы. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения: возраст от 30 до 65 лет, наличие АГ 1-й и 2-й степени, отсутствие в анамнезе гипополипидемической терапии. Для 2-й группы обязательным условием являлось наличие подтвержденного случая COVID-19 легкого или среднетяжелого течения в пределах 6 месяцев с момента инфицирования (положительный мазок на SARS-Cov-2 методом полимеразной цепной реакции).

Критерии исключения: симптоматическая гипертензия; АГ 3-й степени; перенесенный инсульт/острый коронарный синдром в анамнезе; наличие сахарного диабета, требующего коррекции инсулином; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; тяжелые нарушения функции почек и печени.

Обследование проводили после 10 дней отмычного периода с полным исключением антигипертензивных препаратов пролонгированного действия. Отмену препаратов проводили с постепенным снижением дозы.

Было сформировано две группы сравнения: 1-я — пациенты с АГ, 2-я — больные АГ, перенесшие COVID-19. Всего включено 133 человека в возрасте 51,1 (42,1; 59,7) года.

Первая группа (АГ) представлена 72 пациентами (средний возраст 51 (43,5; 57) год), которые были обследованы до начала пандемии COVID-19 в 2010–2015 годах.

Вторая группа (АГ + COVID-19) — 61 больной АГ в сочетании с перенесенной в течение 6 месяцев новой коронавирусной инфекцией (средний возраст 50 (46; 59) лет).

Определяли рост, массу тела пациентов, рассчитывали индекс массы тела по формуле Кетле: масса тела (кг) / (рост)² (м²). Ожирение диагностировали при значении индекса массы тела ≥ 30 кг/м² [5]. По методу Короткова измеряли артериальное давление (АД) на каждой руке 3-кратно с вычислением среднего значения.

Всем лицам, включенным в исследование, проводили биохимический анализ крови. Определяли общий холестерин (ОХС), ТГ, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень глюкозы (прибор OLYMPUS AU400, OLYMPUS CORPORATION). По формуле Фридлянда рассчитывали уровень ХС ЛПНП. Также вычисляли холестерин невысокой плотности (ХС неЛПВП) по формуле: ХС неЛПВП = ОХС – ХС ЛПВП. На основании значений креатинина рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.

На ультразвуковом сканере (MyLab 90, Esaote, Италия) оценивали эндотелиальную функцию в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. Показатель потокозависимой вазодилатации (ПЗВД), отражающий расширение почечных артерий после пробы менее 10%, указывал на эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Прирост скорости кровотока после пробы определялся по индексу реактивности (ИР): более 1,1 — положительная реакция, от 0,9 до 1,1 — отрицательная, менее 0,9 — парадоксальная [12].

Методом объемной сфигмографии (VS-1000, Fukuda Denshi, Япония) регистрировали скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV), артериях преимущественно мышечного (B-PWV) и эластического типа справа и слева (R/L-PWV), индекс аугментации (AI), биологический возраст (БВ), а также сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (L-/CAVI₁).

Обработку полученных результатов проводили с помощью методов статистического анализа в лицензионной программе Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде Me (Q 25%; Q 75%), применяли критерий Манна–Уитни.

При сопоставлении качественных признаков использовали критерий χ^2 для несвязанных выборок, критерий Мак-Немара — при попарном сравнении. Для оценки влияния COVID-19 на параметры сосудистой жесткости использовали однофакторный регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, антропометрическим данным, уровню АД. Ожирение в 1-й группе выявлено у 38 пациентов (52,8%), во 2-й группе — у 36 лиц (59%) ($p = 0,471$). В группе пациентов АГ + COVID-19 выявлен более высокий уровень ОХС, ТГ и ХС неЛПВП (табл. 1).

При оценке особенностей принимаемых антигипертензивных препаратов (АГП) до включения в исследование были получены следующие результаты: монотерапию получали 49 больных (68,1%) группы АГ и 21 человек (34,4%) группы АГ + COVID-19 ($p < 0,001$), 2 и более препарата — 14 пациентов (19,4%) и 25 больных (40,9%) соответственно ($p = 0,007$). Ранее не принимали АГП: 9 пациентов (12,5%) группы АГ и 15 человек (24,7%) группы АГ + COVID-19 ($p = 0,071$). Из них впервые выявленная АГ была у 8 (11,1%) и 11 (18%) обследуемых соответственно ($p = 0,256$). До включения в исследование пациенты группы АГ чаще использовали β -адреноблокаторы, в то время как в группе АГ + COVID-19 более распространены были блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. По анамнезу применения остальных классов АГП группы не отличались (табл. 2). Зарегистрирован сопоставимый уровень использования ацетилсалициловой кислоты — 3 (4,2%) и 5 (8,2%) пациентов соответственно ($p = 0,331$).

По результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией зарегистрированы сопоставимые значения ПЗВД: в группе АГ — 10 (7,3; 15)%, в группе АГ + COVID-19 — 12,3 (7,6; 15,9)% ($p = 0,164$). ЭД выявлена у 26 пациентов (36%) и у 19 пациентов (31%) соответственно ($p = 0,676$). Уровень ИР, характеризующий динамику скорости кровотока в почечных артериях, в сравниваемых группах также не различался: в группе с АГ — 1,3 (1,2; 1,6), в группе АГ + COVID-19 — 1,3 (1,2; 1,8) ($p = 0,682$). Внутри каждой группы проведен анализ вариантов изменения показателей ИР: в группе АГ положительная реакция встречалась у 83,4% лиц, частота выявления отрицательной и парадоксальной реакции составила по 8,3%. В группе АГ + COVID-19 положительная реакция отмечена в 80,3% случаев, отрицательная — в 11,5%, парадоксальная — в 8,2% ($p > 0,05$).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП
(n = 133)

| Параметр сравнения | АГ (n = 72) | АГ + COVID-19 (n = 61) | Р |
|--|-------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, годы | 51 (43,5; 57) | 50 (46; 59) | 0,422 |
| Мужчины, n (%) | 44 (61,1%) | 31 (50,8%) | 0,310 |
| Женщины, n (%) | 28 (38,9%) | 30 (49,2%) | 0,310 |
| Длительность АГ, лет | 6 (4; 10) | 6,5 (3; 14,5) | 0,908 |
| АГ 1-й степени, n (%) | 39 (54,2%) | 26 (42,6%) | 0,185 |
| АГ 2-й степени, n (%) | 33 (45,8%) | 35 (57,4%) | 0,185 |
| СД, n (%) | 0 (0%) | 3 (4,9%) | 0,188 |
| Курение, n (%) | 16 (22,2%) | 9 (14,8%) | 0,273 |
| Антропометрические показатели | | | |
| Рост, см | 170 (164,5; 178) | 170 (164; 178) | 0,716 |
| Масса тела, кг | 90 (80; 100) | 90 (78; 100) | 0,924 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,3 (27,6; 33) | 30,4 (27,4; 34) | 0,648 |
| ОТ, см | 102 (98; 108) | 103 (96,5; 109) | 0,561 |
| ОБ, см | 109,5 (105; 116) | 108,5 (101; 113) | 0,229 |
| ОТ/ОБ | 0,94 (0,91; 0,98) | 0,96 (0,89; 0,99) | 0,148 |
| Уровень АД | | | |
| САД, мм рт. ст. | 149 (140; 160) | 152 (146; 154) | 0,189 |
| ДАД, мм рт. ст. | 97 (92; 102) | 96 (90; 98) | 0,107 |
| ЧСС, в/мин | 72 (67; 79) | 76 (68; 82) | 0,121 |
| Биохимический анализ крови | | | |
| ОХС, ммоль/л | 5,7 (5,02; 6,4) | 6,2 (5,4; 7,2) | 0,036 |
| ТГ, ммоль/л | 1,5 (1,2; 2,1) | 1,8 (1,3; 2,5) | 0,044 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,3 (1,08; 1,5) | 1,3 (1,1; 1,5) | 0,694 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,8 (3,2; 4,4) | 3,9 (3,4; 4,7) | 0,187 |
| ХС неЛПВП, ммоль/л | 4,4 (3,8; 5,1) | 4,7 (4,3; 5,7) | 0,031 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,7 (5,4; 6,1) | 5,5 (5,01; 5,9) | 0,124 |
| СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 79 (71; 91) | 84 (75; 95) | 0,244 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС неЛПВП — холестерин липопротеинов невысокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; р — значимые различия между группами.

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ ДО ВКЛЮЧЕНИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

| Класс АГП | АГ (n = 72) | АГ + COVID-19 (n = 61) | p |
|-------------------|----------------|---------------------------|-------|
| ИАПФ/БРА | 24 (33,3%) | 35 (57,4%) | 0,006 |
| АК | 6 (8,3%) | 9 (14,8%) | 0,244 |
| β-адреноблокаторы | 19 (26,4%) | 7 (11,5%) | 0,031 |
| Диуретики | 9 (12,5%) | 15 (24,6%) | 0,071 |

Примечание: АГП — антигипертензивные препараты; АГ — артериальная гипертензия; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; АК — антагонисты кальция; p — значимость различий между группами.

По данным объемной сфигмографии выявлены отличия между сравниваемыми группами: показатели PWV, R/L-PWV, БВ и L-/CAVI₁ оказались значительно выше в группе АГ + COVID-19 по сравнению с группой АГ (рис.).

Для оценки влияния новой коронавирусной инфекции на изменения параметров липидного профиля и артериальной жесткости проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 3). С его помощью выявлено слабое, но статистически значимое влияние перенесенного COVID-19 на ряд показателей: ОХС, ТГ, ХС неЛПВП, PWV, R/L-PWV, БВ, L-/CAVI₁.

Обсуждение

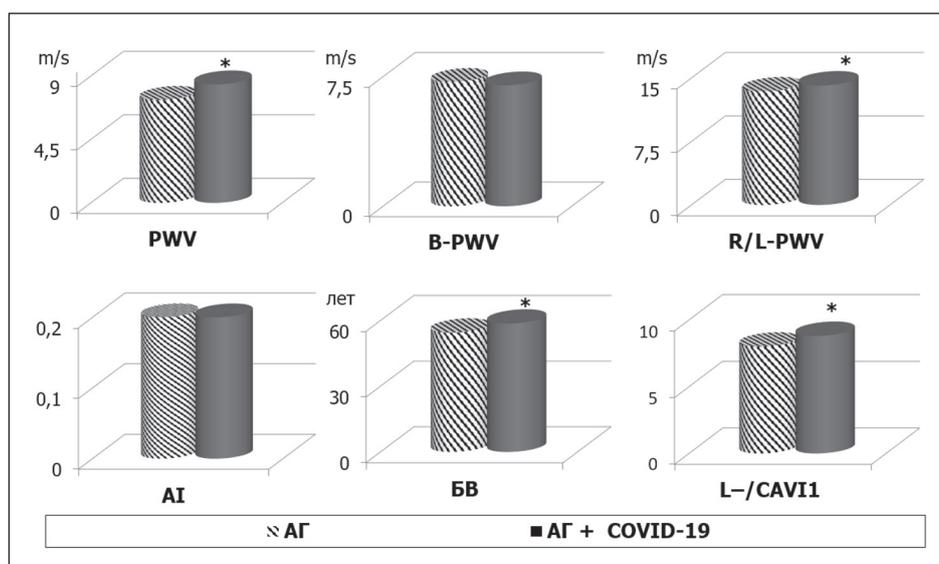
Пациенты с МС находятся в центре внимания при COVID-19, что связано с наличием у них ком-

плекса метаболических, гормональных и клинических нарушений [13]. По данным популяционного исследования, включившего 61,4 миллиона человек, показано, что МС увеличивает заболеваемость COVID-19 [14].

У больных АГ, как правило, присутствуют дополнительные факторы риска, такие как гиперхолестеринемия и ожирение. Сочетание АГ и дислипидемии в 11 раз повышает риск смерти от сердечно-сосудистых событий, в 8 раз — от ишемического инсульта [15]. Результаты Фремингемского исследования подтвердили связь между уровнем ОХС и смертностью от ССЗ [4].

По данным исследования ETODH подтверждено, что наличие АГ как составляющей МС приводит к одномоментному поражению нескольких

Рисунок. Сравнение показателей артериальной ригидности по данным объемной сфигмографии



Примечание: PWV — скорость распространения пульсовой волны в аорте; B-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа; R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева; AI — индекс аугментации; БВ — биологический возраст; L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева; АГ — артериальная гипертензия; * p < 0,05 — значимые различия между группами.

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

| Показатель | R | R ² | F | p |
|---|-------|----------------|-------|---------|
| Однофакторный регрессионный анализ | | | | |
| ОХС | 0,196 | 0,038 | 5,0 | 0,027 |
| ХС ЛПВП | 0,035 | 0,001 | 0,16 | 0,694 |
| ХС ЛПНП | 0,119 | 0,014 | 1,76 | 0,187 |
| ТГ | 0,185 | 0,034 | 4,25 | 0,041 |
| ХС неЛПВП | 0,187 | 0,035 | 4,4 | 0,038 |
| PWV | 0,309 | 0,096 | 13,1 | < 0,001 |
| R/L-PWV | 0,263 | 0,069 | 8,9 | 0,003 |
| B-PWV | 0,057 | 0,003 | 0,38 | 0,537 |
| AI | 0,142 | 0,02 | 2,4 | 0,121 |
| БВ | 0,284 | 0,081 | 10,5 | 0,002 |
| L-/CAVI ₁ | 0,269 | 0,072 | 10,04 | 0,002 |

Примечание: R — коэффициент корреляции; R² — коэффициент детерминации; F — критерий Фишера; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС неЛПВП — холестерин липопротеинов невысокой плотности; PWV — скорость распространения пульсовой волны в аорте; R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева; B-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа; AI — индекс аугментации; БВ — биологический возраст; L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева; p — значимость различий между группами.

органов-мишеней [16], что подчеркивает необходимость оценки и последующего воздействия на все компоненты МС с целью максимальной органопротекции и улучшения отдаленного прогноза.

Пациенты с АГ более восприимчивы к воздействию вируса SARS-CoV-2, что связано с наличием рецепторов АПФ2 на поверхности сосудистого эндотелия [9]. С одной стороны, вирус нарушает целостность сосудистого эндотелия, с другой, провоцирует выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию ЭД [17].

Также распространенной патологией у пациентов с COVID-19 является дислипидемия. Это объясняется тем, что ОХС способствует связыванию вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 через липидные рафты [18]. Согласно данным метаанализа шести крупных исследований, дислипидемия присутствовала у 20% пациентов с диагностированным COVID-19 [19]. Показано, что инфекция COVID-19 способствует нарушению липидного обмена [20]. Таким образом, дислипидемия и COVID-19 оказывают взаимное отягчающее влияние друг на друга. В исследовании ACCORD-Lipid подтверждено наличие остаточного риска ССЗ, связанное с атерогенными фракциями липопротеинов [21]. В настоящей работе выявлен значимо более высокий уровень

ОХС, ТГ и ХС неЛПВП в группе пациентов, перенесших COVID-19.

Изменения артерий при АГ начинаются с функциональных нарушений эндотелия с последующим развитием морфофункциональных изменений сосудистой стенки [22]. Под действием АГ происходит ремоделирование артериальной стенки, что проявляется повышением сосудистой ригидности [23]. Субстратом жесткости артерий является артериосклероз, который характеризуется снижением содержания эластина и повышением уровня коллагена в сосудистой стенке [24]. Метаболические нарушения при АГ, ассоциированные с МС, способствуют более выраженному нарушению структурно-функциональных свойств артерий различного калибра [16]. Кроме того, АГ и дислипидемия часто сопутствуют друг другу, что усугубляет тканевую гипоксию и запускает процесс раннего сосудистого старения [25]. Исходом воздействия факторов риска на сосудистую стенку является увеличение артериальной жесткости [26].

COVID-19 обуславливает дополнительный негативный вклад в развитие преждевременного сосудистого старения. Рядом авторов отмечено развитие ЭД и повышение жесткости артерий у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2

[27]. Избыточное накопление ТГ в крови определяет развитие ЭД после перенесенного COVID-19 [20]. В настоящем исследовании в группах пациентов, обследованных до и после начала пандемии, получены сопоставимые показатели ЭД: 26 пациентов (36%) в группе АГ и 19 лиц (31%) в группе АГ + COVID-19. В связи с этим требуется более пристальная оценка эндотелиальной функции и жесткости артерий у пациентов, перенесших COVID-19.

Мультиорганные поражения при постковидном синдроме активно изучаются. Продолжается рандомизированное клиническое исследование CARTESIAN, по завершении которого будет сделан вывод о степени влияния COVID-19 на состояние сосудистой стенки [28].

Продemonстрировано, что показатели сосудистой жесткости являются предикторами кардиоваскулярной патологии и позволяют определять риск развития ССЗ [29]. Ухудшение структурно-функциональных свойств артерий способствует развитию АГ, и наоборот, повышенное АД, влияя на сосудистую стенку, приводит к повышению ригидности артерий [30]. К числу хорошо известных методов оценки сосудистой жесткости относится объемная сфигмография. Достоинства метода состоят в технической простоте исследования и малых трудозатратах, что позволяет использовать его при массовом скрининге. Так, объемная сфигмография является одним из обязательных методов диагностики в уже упоминавшемся исследовании CARTESIAN [28].

Так как жесткость артерий и уровень АД взаимосвязаны, это может приводить к неправильной трактовке полученных данных. В настоящем исследовании группы были сопоставимы по уровню АД и ряду антропометрических показателей, что позволяет говорить о значимых изменениях сосудистой ригидности у лиц, перенесших COVID-19, при сравнении с пациентами группы АГ. Особого внимания заслуживает индекс L-/CAVI₁, который не связан с уровнем АД [31]. В данной работе получены более высокие значения этого показателя в группе АГ + COVID-19. Зарубежными авторами также выявлено увеличение L-/CAVI₁ у пациентов, перенесших инфицирование SARS-Cov-2. Кроме того, показатель коррелировал с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции [32]. Проведенный в настоящем исследовании однофакторный регрессионный анализ подтвердил негативное влияние инфекции COVID-19 на параметры липидного профиля и артериальной жесткости — ОХС, ТГ, ХС неЛПВП, PWV, R/L-PWV, БВ, L-/CAVI₁.

Заключение

В настоящем исследовании у пациентов с гипертензией, перенесших COVID-19, продемонстрировано более выраженное нарушение липидного обмена по сравнению с контрольной группой. По данным объемной сфигмографии, нарушение структурно-функциональных свойств артерий у больных АГ с COVID-19 в анамнезе характеризовалось более высокими значениями скорости распространения пульсовой волны в аорте, артериях преимущественно эластического типа и индекса САVI. Результаты регрессионного анализа подтвердили предикторную роль COVID-19 в ухудшении большинства показателей липидного профиля и региональной жесткости.

Таким образом, больные АГ в постковидном периоде представляют особо уязвимую когорту населения по риску развития и прогрессирования ССЗ, включая сосудистые катастрофы. Данная группа пациентов требует самого тщательного динамического наблюдения. Включение объемной сфигмографии в перечень обследования, вероятно, позволит на ранних стадиях выявить повышение артериальной жесткости с последующей медикаментозной коррекцией.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект № 23–25–00381. / The study is supported by a grant of the Russian Science Foundation, project No. 23–25–00381.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхта Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
3. Конради А. О., Недогода С. В., Недошвин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782 [Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Ratova LG, Libis RA, Arutyunov GP et al. Modern

antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782. In Russian].

4. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boyotsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badiyeva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. In Russian].

5. Ротарь О. П., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Хромова Н. В., Алиева А. С. и др. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477 [Rotar OP, Kolesova EP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Khromova NV, Alieva AS et al. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477. In Russian].

6. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дуляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].

7. Anand S, Abonyi S, Arbour L, Balasubramanian K, Brok J, Castleden H et al. Explaining the variability in cardiovascular risk factors among first nations communities in Canada: a population-based study. *Lancet Planet Heal*. 2019;3(12):e511–e520. doi:10.1016/S2542-5196(19)30237-2

8. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM et al. Clinical features of the bridge period. Results of the international registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARSCoV-2)”. Preliminary data (6 months of follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708. In Russian].

9. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 [Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020;30(5):688–699. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699. In Russian].

10. Gameil M, Marzouk R, Elsebaie A, Rozaik S. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J*. 2021;11(1):74. doi:10.1186/s43066-021-00144-1

11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;5(2);395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

12. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):80–90. doi:10.1016/j.recesp.2011.09.012

13. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Зекцер В. Ю., Виноградова Н. Н., Ильгисонис И. С. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):757–764. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 [Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VY, Zektser VY, Vinogradova NN, Ilgisonis IS et al. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764. In Russian].

14. Ghoneim S, Butt M, Hamid O, Shah A, Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic steatohepatitis: a population-based study. *Metabol Open*. 2020;8:100057. doi:10.1016/j.metop.2020.100057

15. Кашталап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285 [Kashtalap VV. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. In Russian].

16. Панченкова Л. А., Андреева Л. А., Хамидова Х. А., Юркова Т. Е., Мартынов А. И. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;(3):6–12. doi:10.38109/2225-1685-2016-3-6-12 [Panchenkova LA, Andreeva LA, Khamidova KA, Yurkova TE, Martynov AI. Arterial hypertension associated with metabolic syndrome: focus on daily profiles of central aortic pressure and vascular stiffness. *Eurasian Heart Journal*. 2016;(3):6–12. doi:10.38109/2225-1685-2016-3-6-12. In Russian].

17. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is covid-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. doi:10.3390/jcm9051417

18. Синякин И. А., Андриевская И. А., Ишутина Н. А., Смирнова Н. А. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022;(83):107–118. doi:10.36604/1998-5029-2022-83-107-118 [Sinyakin IA, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Smirnova NA. COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;(83):107–118. doi:10.36604/1998-5029-2022-83-107-118. In Russian].

19. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis. *Viruses*. 2021;13(10):1938. doi:10.3390/v13101938

20. Sorokin A, Karathanasis S, Yang Z, Freeman L, Kotani K, Remaley A. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34(8):9843–9853. doi:10.1096/fj.202001451

21. ACCORD Study Group; Ginsberg H, Elam M, Lovato L, Crouse J, Leiter L, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy

in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282

22. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Сергеева А. С., Бабушкина И. В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;2(1):165–170 [Koryakina LB, Pivovarov YuI, Kuril'skaya TE, Sergeeva AS, Babushkina IV. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;2(1):165–170. In Russian].

23. Гумерова В. Е., Сайганов С. А., Гомонова В. В. Параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии субклинического каротидного атеросклероза. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(4):427–435. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-427-435 [Gumerova VE, Sayganov SA, Gomonova VV. Parameters of arterial stiffness in hypertensive patients with and without subclinical carotid atherosclerosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(4):427–435. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-427-435. In Russian].

24. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2011;271(5):471–482. doi:10.1111/joim.12605

25. Булгакова С. В., Гусьякова О. А., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Николаева А. В. Влияние липидного обмена на темп старения пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(8):495–499. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-8-495-499 [Bulgakova SV, Gusyakova OA, Treneva EV, Zakharova NO, Nikolaeva AV. The effect of lipid metabolism on the aging rate of patients with arterial hypertension. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(8):495–499. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-8-495-499. In Russian].

26. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):669–679. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039

27. Kar M. Vascular dysfunction and its cardiovascular consequences during and after COVID-19 infection: a narrative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:105–112. doi:10.2147/VHRM.S355410

28. Bruno R, Spronck B, Hametner B, Hughes A, Lacolley P, Mayer C et al. Covid-19 effects on ARTERIAL Stiffness and vascular AgeiNg: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Artery Res.* 2020;27(2):59. doi:10.2991/artres.k.201124.001

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

30. Franklin S. Arterial stiffness and hypertension: a two way street? *Hypertension.* 2005;45(3):349–351. doi:10.1161/01.HYP.0000157819.31611.87

31. Endes S, Caviezel S, Schaffner E, Dratva J, Schindler C, Künzli N et al. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163844. doi:10.1371/journal.pone.0163844

32. Aydın E, Kant A, Yılmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022;68(1):73–76. doi:10.1590/1806-9282.20210781

Информация об авторах

Авдеева Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0003-4266-5900, e-mail: eliseeva.iv1@gmail.com;

Павленко Ксения Игоревна — аспирант 2-го года обучения кафедры «Терапия», ассистент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-9409-3484, e-mail: Ksenia-p2017@mail.ru;

Салямova Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0001-7130-0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Лукиянова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-2080-2639, e-mail: mavlu2002@gmail.com;

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikov@gmail.com.

Author information

Irina V. Avdeeva, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0003-4266-5900, e-mail: eliseeva.iv1@gmail.com;

Ksenia I. Pavlenko, MD, 2nd year Post-Graduate Student, Therapy Department, Assistant, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-9409-3484, e-mail: Ksenia-p2017@mail.ru;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0001-7130-0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Marina V. Lukyanova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-2080-2639, e-mail: mavlu2002@gmail.com;

Valentin E. Oleinikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikov@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1+578.834.1(98)



Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях арктической вахты (по данным стационара МСЧ п. Ямбург)

**Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин,
Л. И. Гапон, М. А. Карева**
Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук,
Тюмень, Россия

Контактная информация:
Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический научный
центр, Томский национальный ис-
следовательский медицинский центр
Российской академии наук,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Рос-
сия, 625926.
Тел.: 8 (3452) 20-42-37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию
13.09.23 и принята к печати 16.10.23.*

Резюме

Цель исследования — изучить особенности течения COVID-19 и гендерные отличия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях арктической вахты по данным ретроспективного анализа историй болезней. **Материалы и методы.** В поселке Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно были проанализированы 517 историй болезней: 359 мужчин (М) и 158 женщин (Ж), пролеченных стационарно в терапевтическом и инфекционном отделениях медико-санитарной части ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ» в период 2020–2021 годов. На основании условий отбора из 347 историй болезней пациентов были созданы 2 группы: пациенты с АГ ($n = 260$) и с нормальным артериальным давлением (АД) ($n = 87$). В группе пациентов с АГ и верифицированным диагнозом COVID-19: 109 М и 42 Ж ($n = 178$); в группе не болевших COVID-19 — соответственно 69 М и 40 Ж ($n = 82$). В группе с нормальным АД болевших/не болевших COVID-19: 14/30 М и 17/26 Ж. Критериями невключения в группы были все формы ишемической болезни сердца, сахарный диабет и осложнения данных заболеваний. Пациенты госпитализировались в инфекционное отделение стационара при первых признаках острого респираторного заболевания. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информированное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. **Результаты.** В условиях арктической вахты у всех перенесших COVID-19 отмечалось среднетяжелое течение заболевания с преимущественным поражением легких по типу КТ1 (0–24,9% изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии) — у 65,2% пациентов и КТ2 (от 25,0–49,9% поражения легких) — 17,8% пациентов, летальных исходов зарегистрировано не было. Больше всего заболевших COVID-19 среди М и Ж было в группе межрегиональной вахты (вахта из районов умеренного климата без пересечения часового пояса — города Тюмень, Уфа, Тобольск), наименьшее — из группы внутрорегиональной вахты (приезд на вахту из районов Крайнего Севера — города Надым, Новый Уренгой). Группы М и Ж с АГ, переболевших COVID-19, были значительно старше не болевших, значительно чаще имели ожирение II степе-

ни. У М с АГ и с COVID-19 при поступлении в стационар были значимо более высокие показатели диастолического АД в сравнении с неболевшими. Корреляционный анализ показал прямые значимые связи наличия COVID-19 с возрастом ($p = 0,009$), северным стажем ($p = 0,006$), АГ в анамнезе ($p = 0,002$). У М с АГ, перенесших COVID-19, в отличие от переболевших Ж и М с нормальным АД, имело место значимое снижение сатурации: 94,8 (5,0) % против 95,9 (3,0) % ($p = 0,038$) и отмечалось увеличение числа лиц с тяжелым течением: 11 % против 4 % ($p = 0,041$). У 6 М с АГ, перенесших COVID-19, была впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий, значимо чаще, чем у Ж и у М с нормальным АД, регистрировались нарушения процессов реполяризации миокарда, блокадные изменения (неполная блокада правой ножки пучка Гиса), чаще регистрировалась синусовая тахикардия. **Заключение.** Таким образом, проведенный экспресс-анализ показал, что в условиях арктической вахты у 65 % пациентов, перенесших COVID-19, независимо от уровня АД и половой принадлежности, отмечались преимущественно умеренные изменения легочной ткани по типу КТ1, обусловленные своевременной госпитализацией заболевших. Переболевшие COVID-19 М и Ж с АГ были значимо старше не болевших чаще имели ожирение II степени и значимо чаще предъявляли жалобы на одышку, тяжесть за грудиной, перебои или неритмичность в работе сердца. У М с АГ, в отличие от Ж, чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19 с более значимым снижением сатурации, проявлениями дыхательной недостаточности, чаще регистрировались изменения по электрокардиографии и были значимо более высокие показатели диастолического АД при поступлении в стационар. Обсервация и нахождение на 2-недельном карантине перед вахтой существенного успеха в ограничении заболеваемости COVID-19 не имели.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Карева М. А. Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях арктической вахты (по данным стационара МСЧ п. Ямбург). Артериальная гипертензия. 2023;29(6):603–612. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-603-612. EDN: BSZDWQ

Hypertension and COVID-19 in the conditions of the Arctic watch (according to the data of the medical unit in Yamburg)

N. P. Shurkevich, A. S. Vetoshkin,
L. I. Gapon, M. A. Kareva
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National
Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tyumen, Russia

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

Received 13 September 2023;
accepted 16 October 2023.

Abstract

Objective. To study the peculiarities of COVID-19 course and gender differences in patients with arterial hypertension (HTN) in the conditions of the Arctic watch. **Design and methods.** In the settlement of Yamburg (Nadym district), 517 case histories were retrospectively analyzed by random sampling: 359 men (M) and 158 females (F) treated as inpatients at the medical unit of GAZPROM DOBYCHA YAMBURG LLC in the period 2019–2021. Of these, a diagnosis of COVID-19 was verified in 233 M (with HTN — 150 M (64%) and

77 F (with HTN — 51 F (66%)); and those without COVID-19: 126 M (with HTN — 77 M (61%) and 81 F (with HTN — 38 F (47%)). The diagnosis of COVID-19 was based on the detection of SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction. Retrospective analysis was performed as part of routine clinical practice; patients gave written informed consent for data processing according to the order No. 36/1 dated 29.01.2020 and the approved informed consent form. **Results.** M and F groups who survived after COVID-19 were significantly older than those who did not. The largest number of COVID-19 patients among M and F were from the group of interregional watch — rotations from temperate regions without crossing the time zone (Tyumen, Ufa, Tobolsk), the smallest — from the group of intraregional watch (coming on a rotation from the Far North — cities Nadym, Novy Urengoy). Correlation analysis showed direct significant relationships between COVID-19 and age ($p = 0,009$), northern experience ($p = 0,006$), and history of HTN ($p = 0,002$). Patients with HTN who survived after COVID-19 were significantly more likely to have grade II obesity. M with HTN compared to F and M with normal blood pressure (BP), had a significant decrease in saturation (94,8 (5,0) % vs 95,9 (3,0) %, $p = 0,038$) and had an increase in the number of individuals with a severe course (11 % vs 4 %, $p = 0,041$). In 6 M with HTN who survived after COVID-19, atrial fibrillation was registered for the first time. Myocardial repolarization disorders, blockade changes (incomplete right bundle branch block), sinus tachycardia were registered more often in HTN subjects. **Conclusions.** Thus, our analysis showed that patients with HTN, overweight or obesity were more likely to be infected with COVID-19 under the conditions of the Arctic watch. In 65 % of cases, COVID-19 was accompanied by moderate changes in the lungs of the CT1 type, due to the timely hospitalization of patients. M compared to F more often had a severe course of COVID-19 with a significant decrease in saturation and more frequent electrocardiography changes. Observation and being on a 2-week quarantine before the watch had no significant success in limiting the incidence of COVID-19.

Key words: COVID-19, arterial hypertension, Arctic watch

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Kareva MA. Hypertension and COVID-19 in the conditions of the Arctic watch (according to the data of the medical unit in Yamburg). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):603–612. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-603-612. EDN: BSZDWQ

Введение

Научный интерес к пандемии COVID-19 как объекту в эпидемиологии обусловлен тем, что позволяет накопить научный задел для борьбы с особо опасными инфекциями будущего. Спустя два года после пандемии COVID-19 сохраняется много неясностей относительно возбудителя, самой болезни и ее последствий. Возможности опасных патогенов еще не изучены настолько, чтобы считать их исчерпанными [1].

Название заболевания и вызвавшего его вируса было определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году по возбудителю — коронавирусу острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), или коронавирусное заболевание 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19).

Течение заболевания COVID-19 в различных климато-географических регионах и социальных группах, связанных с характером трудовой деятельности, может различаться. Так, вахтовый метод работы в суровых климатических условиях с регулярными траншпиротными перемещениями, особенно с фотопериодизмом (полярный день — полярная ночь) увеличивает стрессорное напряжение организма за счет незавершенной адаптации, нарушает циркадные ритмы организма, изменяя тем самым

течение многих заболеваний. По данным наших предыдущих исследований и экспедиционных выездов в поселок Ямбург, отмечена высокая выявляемость артериальной гипертензии (АГ), которая составила до 62 % у мужчин (М) и 56 % у женщин (Ж). Следует отметить, что АГ является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием среди лиц с COVID-19 [2]. В период пандемии COVID-19 на Ямбурге была создана специальная программа по профилактике заболевания и разработаны разные схемы обсервации перед вахтой, которые по окончании пандемии могут быть оценены на эффективность. В настоящее время практически нет работ, посвященных изучению течения COVID-19 в условиях вахты на Крайнем Севере. Это объясняет наш интерес к проблеме COVID-19 у пациентов с АГ в условиях вахты.

Цель исследования — по данным ретроспективного анализа историй болезней изучить особенности течения COVID-19 и гендерные отличия у пациентов с АГ в условиях арктической вахты.

Материалы и методы

В поселке Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно были проанализированы 517 историй болезней: 359 М

и 158 Ж, пролеченных стационарно на базе медико-санитарной части ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМ-БУРГ» в период 2020–2021 годов в терапевтическом и инфекционном отделениях. На основании условий отбора из 347 историй болезни пациентов были созданы 2 группы: с АГ ($n = 260$) и с нормальным артериальным давлением (АД) ($n = 87$). В группе пациентов с АГ и верифицированным диагнозом COVID-19 было 109 М и 42 Ж ($n = 178$), в группе неболевших — соответственно 69 М и 40 Ж ($n = 82$). В группе пациентов с нормальным АД соответственно болевших/не болевших COVID-19: 14/30 М и 17/26 Ж. Группы М и Ж с АГ, болевшие и не болевшие COVID-19, не имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет и их осложнения. Пациенты госпитализировались в инфекционное отделение стационара при первых признаках острого респираторного заболевания. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информированное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. Всем пациентам при поступлении в стационар медико-санитарной части был проведен клинический минимум, регистрация уровня сатурации, компьютерная томография (КТ) легких, запись электрокардиографии (ЭКГ). Отбор пациентов осуществлялся на основании диагноза, выставленного лечащим врачом.

По типу вахты было выделено 3 группы: 1-я группа — внутрирегиональная вахта (ВРВ) — проезд на вахту из районов Крайнего Севера (города Надым, Новый Уренгой, Тазовский, Ноябрьск и другие), 2-я — группа межрегиональная вахта 1 (МРВ1) — вахта из районов умеренного климата без пересечения часового пояса (города Тюмень, Уфа, Тобольск) и группа 3 — межрегиональная вахта 2 (МРВ2) — вахта из районов умеренного климата с пересечением часового пояса (города Москва, Краснодар, Новосибирск, Омск и другие). Перемещение группы ВРВ к месту вахтования осуществлялось наземным транспортом. В период пандемии постоянные жители Крайнего Севера (группа ВРВ) не размещались в обсерваторы перед вахтой и проходили 2-недельный карантин в домашних условиях, затем самостоятельно перемещались в Новый Уренгой, откуда наземным транспортом доставлялись на вахту в поселок Ямбург. Группы МРВ1 и МРВ2 в обязательном порядке проходили 2-недельную обсервацию в базовых городах и затем авиатранспортом специальным бортом доставлялись в вахтовый поселок.

Статистический анализ

Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, USA). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении — *t*-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann–Whitney U-тест. Для анализа категориальных и относительных переменных применен критерий хи-квадрат Спирмена. Корреляционный анализ выполнен с помощью метода Пирсона. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Группы М и Ж, переболевших COVID-19, значительно различались по возрасту (Ж были старше), в отличие от не болевших COVID-19, которые не имели возрастных различий (рис. 1). При этом М с АГ, так же, как и Ж, переболевшие COVID-19, были значительно старше не болевших: 51,8 (8,1) против 48,9 (8,4), ($p = 0,035$).

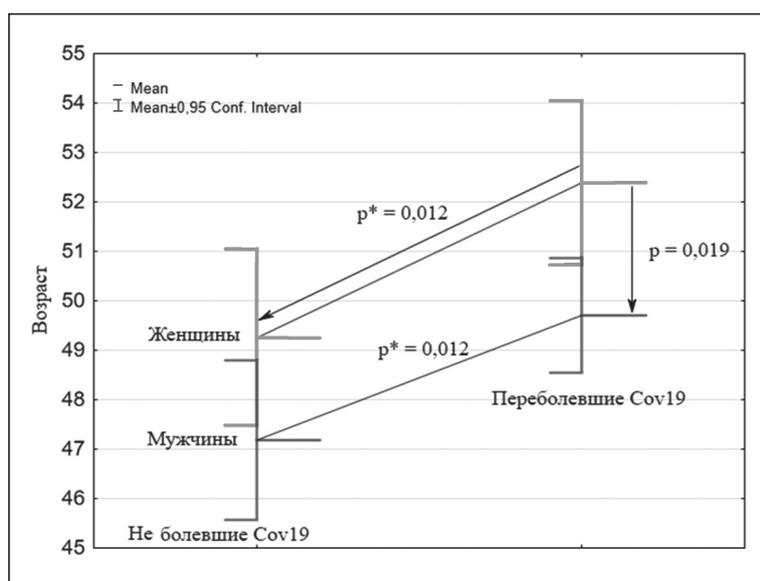
Ж, переболевшие COVID-19, значительно дольше проработали в условиях Крайнего Севера: 22,8 (9,1) против 19,2 (9,0) года соответственно ($p = 0,014$). У М значимых различий по северному стажу и стажу работы вахтой в группах болевших и неболевших не выявлено. Анализ АД при поступлении в стационар выявил значимо более высокие показатели диастолического АД (ДАД) у М, переболевших COVID-19 (89,8 (11,7) против 96,8 (12,4) мм рт. ст., $p < 0,0001$), и у переболевших COVID-19 Ж с нормальным АД (ДАД = 77,0 (7,6) против 81,3 (4,8) мм рт. ст., $p = 0,046$).

Наибольшее число заболевших COVID-19 среди М было из группы МРВ1—50% (116 из 233 человек), наименьшее — из группы ВРВ — 16% (38 из 233 человек) и среднее — группа МРВ2—34% (79 из 233 чел). У Ж число заболевших COVID-19 также было значимо больше в группе МРВ1 (44%, 34 из 77 человек) и одинаково по частоте в группах ВРВ (30%, 23 из 77 человек) и МРВ2 (26%, 20 из 77 человек) (табл. 1).

Корреляционный анализ показал прямые значимые связи наличия COVID-19 с возрастом ($r = 0,189$, $p = 0,009$), с северным стажем ($r = 0,200$, $p = 0,006$), со стадией ($r = 0,232$, $p = 0,001$) и степенью АГ в анамнезе ($r = 0,229$, $p = 0,002$).

Перенесшие COVID-19 пациенты с АГ значительно чаще имели ожирение II степени (16% против 4%, $p = 0,003$) и значимо реже — избыточную массу тела (38% против 52%, $p = 0,034$) также за счет

Рисунок 1. Возрастные различия мужчин и женщин, переболевших и не болевших COVID-19



Примечание: p — уровень значимости различий между болевшими и не болевшими COVID-19; p^* — между мужчинами и женщинами.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ТИПОВ ВАХТ
СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

| Тип вахты | Группа болевших COVID-19 | |
|-----------|--------------------------|------------|
| | М (n = 233) | Ж (n = 77) |
| ВРВ | 38 (16 %) | 23 (30 %) |
| МРВ1 | 116 (50 %) | 34 (44 %) |
| МРВ2 | 79 (34 %) | 20 (26 %) |

Примечание: ВРВ — внутрирегиональная вахта; МРВ1 — межрегиональная вахта 1; МРВ2 — межрегиональная вахта 2.

М (64 против 41%). Интересно, что практически одинаковая частота ожирения III степени, I степени и нормальной массы тела наблюдалась как у переболевших, так и у не болевших COVID-19 М и Ж с АГ в анамнезе. В целом среди проанализированных пациентов с АГ только 14–15% М и Ж имели нормальную массу тела. При этом только у М, перенесших COVID-19, индекс массы тела (ИМТ) был значимо выше, чем у не болевших — за счет избыточной массы тела и ожирения II степени (ИМТ = 30,6 (4,6) против 28,9 (3,3) кг/м², $p = 0,008$). У Ж такого различия не найдено (соответственно, 29,4 (6,6) кг/м² против 30,2 (6,6) кг/м², $p = 0,573$).

Как видно из данных таблицы 2, значимых различий в структуре изменений по данным КТ легких между пациентами, перенесшими COVID-19 с АГ в анамнезе и с нормальным АД, не обнаружено. Значимых различий по форме течения COVID-19 у М и Ж между группами с АГ в анам-

незе и с нормальным АД мы также не обнаружили (табл. 3).

Тем не менее у М с АГ в анамнезе на фоне более высоких значений АД имело место значимое снижение сатурации (94,8 (5,0) % против 95,9 (3,0) %, $p = 0,038$) (рис. 2) и значимое снижение сатурации в сравнении с Ж, независимо от АД ($p = 0,048$). У Ж таких различий в зависимости от уровня АД мы не наблюдали.

У М с АГ отмечалось увеличение числа лиц с тяжелым течением (11% против 4%, $p = 0,041$). Хотя в обеих группах преобладали лица со среднетяжелым течением COVID-19, у М с АГ частота среднетяжелого течения была меньше, чем у М с нормальным АД (63 против 76%, $p = 0,032$). По частоте COVID-19 легкого течения группы не различались. У Ж, так же, как и у М, АГ была ассоциирована с тяжестью COVID-19, но различия между группами не достигали значимых уровней. Так,

СТРУКТУРА ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

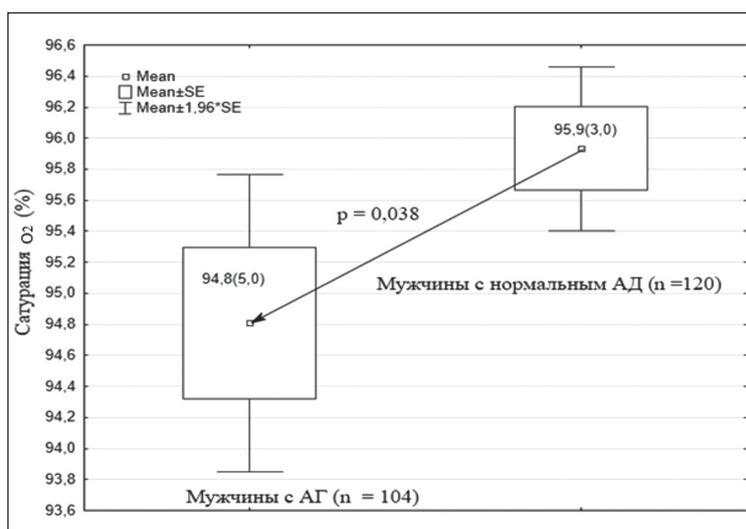
| Изменения КТ | АГ (n = 135) | Нормальное АД (n = 142) | р-значение |
|--------------|-----------------|----------------------------|------------|
| 0 | 5 (3,7%) | 9 (6,3%) | 0,322 |
| 1 | 88 (65,2%) | 89 (62,7%) | 0,665 |
| 2 | 24 (17,8%) | 25 (17,6%) | 0,965 |
| 3 | 6 (4,4%) | 12 (8,5%) | 0,167 |
| 4 | 9 (6,7%) | 4 (2,8%) | 0,125 |
| 5 | 3 (2,2%) | 3 (2,1%) | 0,954 |

Примечание: КТ — компьютерная томография; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; 0 — нет изменений; 1 — 0–24,9% поражения легких; 2 — 25–49,9% поражения легких; 3 — 50–74,9% поражения легких; 4 — 75% и более поражения легких; 5 — нековидные изменения легких и плевры; р — уровень значимости различий.

ФОРМЫ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

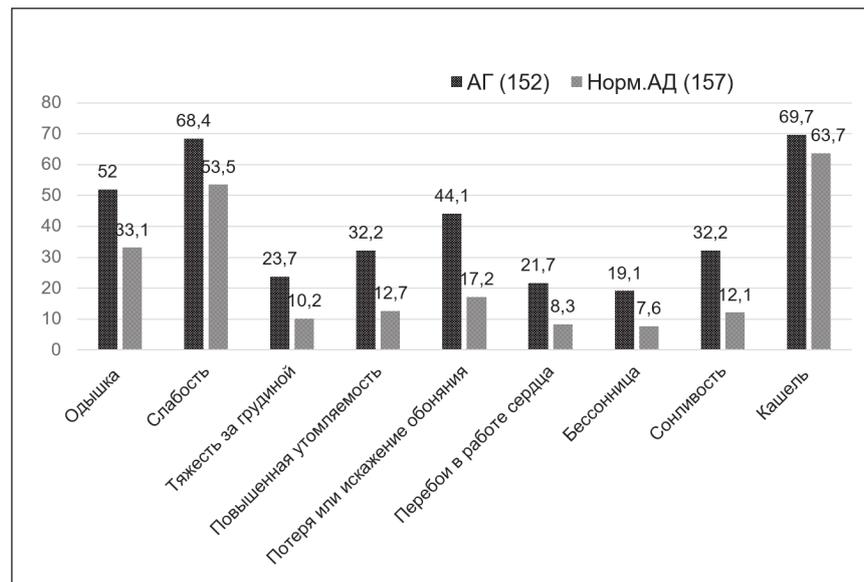
| Форма COVID-19 | АГ (n = 135) | | | Нормотония (n = 142) | | |
|----------------|--------------|------------|-------|----------------------|------------|-------|
| | М (103) | Ж (44) | р | М (125) | Ж (31) | р |
| ОРВИ | 13 (12,6%) | 10 (22,7%) | 0,122 | 22 (17,6%) | 9 (29%) | 0,120 |
| Пневмония ДНО | 57 (55,3%) | 22 (50%) | 0,555 | 74 (59,2%) | 14 (45,2%) | 0,118 |
| Пневмония с ДН | 33 (32%) | 12 (27,3%) | 0,571 | 29 (23,2%) | 8 (25,8%) | 0,735 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; М — мужчины; Ж — женщины; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; пневмония с ДНО — пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с ДН — пневмония с дыхательной недостаточностью.

Рисунок 2. Уровни сатурации O₂ у мужчин с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением, перенесших COVID-19

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; р — уровень значимости различий (t-критерий Стьюдента) между группами мужчин с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением.

Рисунок 3. Распределение частот (%) жалоб в группах мужчин и женщин с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением, перенесших COVID-19



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

у Ж с нормальным АД тяжелое течение COVID-19 не регистрировалось, тогда как у Ж с АГ тяжелый COVID-19 зафиксирован 9% ($p = 0,081$), и наоборот, у Ж с нормальным АД незначимо чаще регистрировалось легкое течение COVID-19.

Группы М и Ж с АГ, перенесшие COVID-19, значимо различались с переболевшими с нормальным АД по характеру и частоте основных жалоб: по частоте одышки ($p = 0,007$), общей слабости ($p = 0,007$), повышенной утомляемости ($p = 0,001$), ощущениям тяжести за грудиной ($p = 0,002$), потери или искажения обоняния ($p = 0,001$), появлениям ощущений перебоев, неритмичности работы сердца ($p = 0,0009$), повышенной сонливости ($p = 0,001$) или, наоборот, бессонницы ($p = 0,0009$), пациенты обеих групп одинаково часто отмечали кашель (рис. 3).

По данным ЭКГ, проводившейся каждому из поступивших пациентов с COVID-19, у 6 М с АГ была впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий. У Ж данный вид аритмии не регистрировался (различия незначимы). У М с АГ значимо чаще, чем у Ж и у М с нормальным АД, регистрировались нарушения процессов реполяризации миокарда (16,8% против 8,9% (Ж) и 8,7% (М с нормальным АД), $p_{\chi^2} = 0,041$), блокады (неполная блокада правой ножки пучка Гиса) — 10,4% против 8,9% (Ж) и 6,3% (М с нормальным АД), $p_{\chi^2} = 0,043$. Наиболее часто регистрировалась синусовая тахикардия, встречаемость которой достигала 50% у М, независимо от уровня АД, и 42,2% у Ж. У одной Ж с тяжелым течением COVID-19 была выявлена атриоventрикулярная блокада 1-й степени. Желудочковые

и суправентрикулярные эктопические нарушения ритма встречались одинаково редко как у М, так и у Ж, независимо от уровня АД (5,6% у М с АГ и 6,3% с нормальным АД, 6,3% у Ж с АГ и у 2,2% у Ж с нормальным АД, различия незначимы).

Обсуждение

Пандемия новой COVID-19 стала масштабной проблемой нашего времени, глобальное распространение коронавирусной инфекции можно охарактеризовать как худшую пандемию в истории человечества за последнее столетие [3]. На сегодняшний день COVID-19 заразил 700 миллионов человек по всему миру, погибли почти 6,9 миллиона человек [4]. Течение коронавирусной инфекции в различных климато-географических регионах и социальных группах, связанных с характером трудовой деятельности, может иметь свои особенности и ранее не изучалось. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших COVID-19 и пролеченных стационарно, выявил особенности течения заболевания в условиях заполярной вахты.

ВОЗ подчеркнула, что одним из наиболее важных вопросов, который необходимо решить в связи с пандемией COVID-19, является понимание факторов риска тяжести заболевания. Все возрастные группы могут быть инфицированы вирусом, но более серьезные симптомы, которые могут привести к смерти, наблюдаются у пожилых людей (старше 65 лет) и людей с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые и легочные заболевания [5].

Проведенное нами исследование показало, что пациенты, переболевшие COVID-19, в сравнении с не болевшими были значимо старше по возрасту, независимо от половой принадлежности и уровня АД. По данным корреляционного анализа выявлены прямые значимые связи COVID-19 с возрастом, с северным стажем и наличием АГ.

Во всем мире как ожирение, так и недостаточная масса тела являются серьезными рисками для здоровья при различных заболеваниях. Появляются данные о связи избыточной массы тела и ожирения с фактором риска восприимчивости и исходом заболевания COVID-19, в котором задействован ряд механизмов, начиная от ослабления активности иммунной системы и заканчивая хроническим воспалением, а также с легочными, эндокринными и иммунными дисфункциями у людей с ожирением [6].

Тяжесть многих заболеваний обусловлена иммунной системой, которая считается основным участником развития COVID-19. Ожирение оказывает влияние на врожденный и адаптивный иммунитет в результате модификаций или изменений, которые приводят к хроническому воспалению низкой интенсивности [7]. Рекомендовано считать пациентов с тяжелым ожирением уязвимой группой для COVID-19 [8].

Анализ данных по ИМТ показал, что независимо от пола и уровня АД, пациенты, перенесшие COVID-19, имели более высокую массу тела (избыточную массу тела и ожирение в анамнезе).

Проведенный анализ показал, что, независимо от уровня АД, практически у 65% пациентов, перенесших COVID-19, регистрировались умеренные изменения на КТ легких (до 25% поражения) и у 18% — до 50% поражения легочной ткани. Это можно объяснить тем, что в условиях арктической вахты пациенты при первых симптомах респираторно-вирусного заболевания в 100% случаев госпитализировались в стационар, где своевременно назначалась соответствующая терапия.

Исследования показывают, что даже легкий случай COVID-19 может увеличивать риск сердечно-сосудистых проблем у человека, по крайней мере, в течение года после постановки диагноза. Частота многих состояний, таких как сердечная недостаточность и инсульт, была значительно выше у людей, выздоровевших от COVID-19, чем у тех, у кого не было заболевания [9].

Эпидемиологические данные указывают на гендерную предрасположенность к COVID-19 и других острых вирусных инфекций у М по сравнению с Ж, а на долю пожилых М приходится большинство смертей [10].

По данным нашего исследования, у М с АГ, в отличие от Ж и М с нормальным АД, значимо чаще наблюдалось снижение сатурации и значимо чаще отмечалось тяжелое течение COVID-19.

Механизм, лежащий в основе гендерных различий по COVID-19, довольно сложный и включает в себя поведенческие, генетические, гормональные и иммунологические факторы, а также половые гормоны и определенные X-сцепленные гены, которые влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет в ответ на вирусную инфекцию. Эти половые различия наблюдаются даже у мальчиков и девочек до полового созревания, указывая на генетические, а не гормональные различия. Стоит отметить, что общий датчик вирусов (толл-подобный рецептор), экспрессируется на X-хромосоме, обеспечивая возможную разницу в эффекте генов между М и Ж [11]. Если М имеют гораздо больший риск тяжелого течения COVID-19, то у Ж чаще наблюдается длительный COVID-19 [12].

По данным исследований, COVID-19 может влиять на сердечно-сосудистую систему, приводить к изменениям на ЭКГ, которые могут быть вызваны гипоксическим повреждением, электролитными нарушениями, коронарным спазмом или прямым повреждением миокарда. В то время как синусовая тахикардия является наиболее распространенной патологией, могут регистрироваться наджелудочковые тахикардии, такие как фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковые аритмии, изменения сегмента ST и зубца T [13].

Анализ данных ЭКГ показал, что у М с АГ, перенесших COVID-19, чаще, чем у Ж, регистрировались нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий, нарушений процессов реполяризации желудочков и блокады ножек пучка Гиса.

Интересные данные были получены при анализе эффективности обсервации и прохождения 2-недельного карантина в профилактике заболевания COVID-19 на вахте. Наибольшее число заболевших COVID-19 было среди М из группы МРВ с обязательным 2-недельным карантином, наименьшее — из группы ВРВ, в которой М перед вахтой проходили 2-недельную обсервацию в домашних условиях. У Ж число заболевших COVID-19 также было значимо больше в группе МРВ.

Полученные данные показывают, что обсервация существенного успеха в ограничении заболеваемости COVID-19 не имела. Это можно объяснить 2-недельным снижением физической активности вахтовиков, нахождением в некомфортных помещениях изоляторов, психоэмоциональной нагрузкой, связанной с временной изоляцией, в итоге — снижению иммунитета у приезжающих на вахту. Оче-

видно, на таком фоне заражение вирусом протекало существенно быстрее и легче.

Заключение

Таким образом, проведенный экспресс-анализ показал, что в условиях арктической вахты у 65 % пациентов, перенесших COVID-19, независимо от уровня АД и половой принадлежности, отмечались преимущественно умеренные изменения легочной ткани по типу КТ1, обусловленные своевременной госпитализацией заболевших. Переболевшие COVID-19 М и Ж с АГ были значимо старше не болевших, значимо чаще имели ожирение II степени и значимо чаще предъявляли жалобы на одышку, тяжесть за грудиной, перебои или неритмичность в работе сердца. У М с АГ, в отличие от Ж, чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19 с более значимым снижением сатурации, проявлениями дыхательной недостаточности, чаще регистрировались изменения по ЭКГ и были значимо более высокие показатели ДАД при поступлении в стационар. Обсервация и нахождение на 2-недельном карантине перед вахтой существенного успеха в ограничении заболеваемости COVID-19 не имели.

Риски сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений очевидны даже среди тех, у кого острый COVID-19 протекал в легкой форме. Пациентам, пережившим острый эпизод COVID-19, необходимы динамический контроль и мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы, поэтому планируется дальнейший анализ полученных материалов исследования и их динамики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Супотницкий М. В. COVID-19: трудный экзамен для человечества. М.: НПД «Русская панорама», «СПСЛ», 2021. 256 с. ISBN 978-5-93165-476-8 [Supotnitsky MV. COVID-19: a difficult exam for humanity. M.: NPID "Russian Panorama", "SPSL", 2021. 256 p. ISBN 978-5-93165-476-8. In Russian].
2. Azevedo RB, Botelho BG, Gonçalves de Hollanda JV, Leão Ferreira LV, Junqueira de Andrade LZ, Lilienwald SM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* 2021;35(1):4–11. doi:10.1038/s41371-020-0387-4
3. Gospodarczyk AS, Wojciechowska C, Marczewski KP, Gospodarczyk NJ, Zalejska-Fiolka J. Pathomechanisms of SARS-CoV-2 infection and development of atherosclerosis in patients with COVID-19: a review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(49):e31540. doi:10.1097/MD.00000000000031540
4. Коронавирус в Мурманской области сегодня — сколько заболело, статистика, последние новости [Internet]. Режим доступа: <https://goarctic.ru/news/kovid-19-v-arktike-perspektivy-poka-neyasny> (дата обращения 21.08.2023) [Coronavirus

in the Murmansk region today — how many people are sick, statistics, latest news [Internet]. Access mode: <https://goarctic.ru/news/kovid-19-v-arktike-perspektivy-poka-neyasny> (accessed 21.08.2023). In Russian].

5. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Dragana Nikitovic D et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9–19. doi:10.3892/mmr.2020.11127
6. Malik VS, Ravindra K, Verma Attri S, Bhadada SK, Meenu Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(33):42115–42123. doi:10.1007/s11356-020-10132-4
7. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr.* 2016;7(1):66–75. doi:10.3945/an.115.010207
8. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020;10(6): e12403. doi:10.1111/cob.12403
9. Sidik SM. Heart-disease risk soars after COVID — even with a mild case. *Comment Nature.* 2022;602(7898):560. doi:10.1038/d41586-022-00403-0
10. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology.* 2021;9(1):65–72. doi:10.1111/andr.12868
11. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28–33. doi:10.1038/s41591-020-01202-8
12. Aleksova A, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Padoan L, Agnese Derin A et al. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Life Sci.* 2022;1;310:121018. doi:10.1016/j.lfs.2022.121018
13. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrief T, Manpreet Singh M et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:96–103. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.060

Информация об авторах

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

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

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

Карева Мария Андреевна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-7200-8111, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Author information

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

Aleksander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

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

Maria A. Kareva, Cardiologist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-7200-8111, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1+616.72–002.772



Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в условиях коморбидности гипертонической болезни и ревматоидного артрита

Н. А. Самородская, Л. Н. Елисеева

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

Контактная информация:

Самородская Наталья Анатольевна,
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России,
ул. Митрофана Седина, д. 4,
Краснодар, Россия, 350063.
E-mail: samnatdoc@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.06.23 и принята к печати 17.07.23.

Резюме

Актуальность. Неуклонно растет интерес к проблеме микроциркуляторных нарушений (МН) у пациентов кардиологического и ревматологического профиля, что обусловлено значительной ролью микроциркуляции в патогенезе этих заболеваний. **Цель исследования** — анализ особенностей МН у больных в условиях коморбидности гипертонической болезни (ГБ) и ревматоидного артрита (РА). **Материалы и методы.** Пациенты, удовлетворяющие критериям включения по возрасту ($58,6 \pm 6,4$ года), дебюту (в возрасте 45–64 лет) и стажу ($7,2 \pm 2,1$ года) РА и длительности ГБ ($11,2 \pm 1,6$ года), разделены на три группы: I группа — 277 пациентов с ГБ II стадии; II группа — 142 пациента с ГБ II стадии и РА (в клинико-лабораторной ремиссии); III группа — 112 пациентов с ГБ II стадии и РА (в клинико-лабораторном обострении). Исследование микроциркуляторного русла осуществляли в амбулаторных условиях методом лазерной доплеровской флоуметрии по стандартной методике. **Результаты.** Анализ микроциркуляторного русла у пациентов в условиях коморбидности ГБ и РА позволил выявить вариабельность показателей в зависимости от гендерных особенностей, массы тела и типа микроциркуляции. Изучение амплитудно-частотного спектра у женщин при стагическом, у мужчин — при спастическом и нормоциркуляторном типах микроциркуляции выявило на периферии усиление нейрогенного тонуса, эндотелиальную активность и уменьшение амплитуды колебательных процессов. **Заключение.** У больных в условиях коморбидности ГБ и РА определены изменения на микроциркуляторном уровне, проявляющиеся повышением адренергического тонуса, спастических явлений, активации эндотелия, уменьшением вариабельности кровотока и более выраженной вазомоторной дисфункцией, что является не только результатом наличия РА, но и его активности. РА в данной ситуации можно расценивать как суррогатный маркер для неблагоприятного течения ГБ.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия

Для цитирования: Самородская Н. А., Елисеева Л. Н. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в условиях коморбидности гипертонической болезни и ревматоидного артрита. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):613–627. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-613-627. EDN: BTGGJW



Special features of microcirculatory disorders in patients with comorbid hypertension and rheumatoid arthritis

N. A. Samorodskaya, L. N. Eliseeva
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:
Natalia A. Samorodskaya,
Kuban State Medical University,
4 Mitrofana Sedina str.,
Krasnodar, 350063 Russia.
E-mail: samnatdoc@mail.ru

Received 20 June 2023;
accepted 17 July 2023.

Abstract

Background. During the recent years, there has been a steadily growing interest in the problems of microcirculatory disorders (MD) in patients with cardiological and rheumatological profile that is determined by a significant role of microcirculatory in the pathogenesis of these diseases. **Objective.** Analysis of the MD special features in patients with hypertension (HTN) and rheumatoid arthritis (RA). **Design and methods.** Patients matching the inclusion criteria by age ($58,6 \pm 6,4$ years), debut (aged 45–64 years) and RA experience ($7,2 \pm 2,1$ years) and HTN duration ($11,2 \pm 1,6$ years) were divided into three groups: I group — 277 patients with stage II HTN; II group — 142 patients with stage II HTN and RA (in clinical and laboratory remission); group III — 112 patients with stage II HTN and RA (in clinical and laboratory exacerbation). The study of the microcirculatory bed was performed on an outpatient basis by laser Doppler flowmetry according to a standard technique. **Results.** Microcirculatory bed analysis in patients with HTN and RA showed the variability of indicators depending on gender characteristics, body weight and microcirculatory type. The study of the amplitude-frequency spectrum in women with stasis, in men with spastic and normocirculatory types of microcirculation showed an increase in neurogenic tone, endothelial activity and some decrease in the amplitude of oscillatory processes at the periphery. **Conclusions.** In patients with HTN and RA, changes at the microcirculatory level were determined, they manifested by an increase in adrenergic tone, spastic phenomena, endothelial activation, some decrease in blood flow variability and more pronounced vasomotor dysfunction that is not only the result of RA presence but its activity. RA in this situation could be regarded as a surrogate marker for the unfavorable course of HTN.

Key words: microcirculation, laser Doppler flowmetry, rheumatoid arthritis, hypertension

For citation: Samorodskaya NA, Eliseeva LN. Special features of microcirculatory disorders in patients with comorbid hypertension and rheumatoid arthritis. Arterial Hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):613–627. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-613-627. EDN: BTGGJW

Введение

Проблема изучения периферического кровотока является актуальной, поскольку состояние микроциркуляции определяет адаптационные возможности тканевого метаболизма, обеспечения трофики органов, выраженность проявлений трансапиллярного обмена и выступает в качестве важнейшего компонента в аппарате, отвечающем за поддержание системы гомеостаза. Неуклонно растет интерес к проблеме микроциркуляторных нарушений

(МН) у пациентов кардиологического и ревматологического профиля, что обусловлено значительной ролью микроциркуляции в патогенезе этих заболеваний [1–3]. Наиболее ранним, чаще всего обратимым проявлением данных заболеваний является развитие микроциркуляторной дисфункции, возникающей за счет экспрессии молекул клеточной адгезии, повреждения эндотелия и других факторов [4]. В настоящее время имеет место концепция дисфункции эндотелия с описанием последовательно-

сти событий, которые сопровождают перестройку на микроциркуляторном уровне у пациентов с ГБ, это — нарушение регуляции тонуса сосудов, ремоделирование и rareфикация микрососудов [5]. При ревматоидном артрите (РА) происходит снижение регуляторно-активных механизмов, оказывающих поддержание сосудистого тонуса, в том числе эндотелий-зависимое нарушение вазодилатации [6, 7]. Возникающие при РА изменения опосредованы наличием симпатикотонии, зависящей от активности заболевания и усугубляющейся в условиях коморбидности гипертонической болезнью (ГБ) [8]. Несмотря на актуальность проблемы, литературных данных о МН больных в условиях коморбидности ГБ и РА недостаточно, а имеющаяся информация носит противоречивый характер.

Цель исследования — анализ особенностей МН у больных в условиях коморбидности ГБ и РА.

Материалы и методы

В исследование включен 531 пациент в возрасте $58,6 \pm 2,4$ года (184 мужчины, 347 женщин), с диагнозом ГБ II стадии, 1–2-й степени, риск II, III, с продолжительностью заболевания > 10 лет и в условиях коморбидности с РА 254 больных со сроком заболевания $7,2 \pm 2,1$ года и дебютом в возрасте 45–60 лет. В качестве контроля 56 практически здоровых лиц. Женщины, включенные в исследование, были в менопаузальном периоде, без клинически выраженных проявлений климактерического синдрома. Пациенты с индексом массы тела > 30 кг/м², включенные в исследование, по данным ВОЗ, соответствовали ожирению (I группа 48,4%, II группа 57,7%, III группа 100%). Основанием для постановки диагноза РА явились критерии ACR/EULAR (2010 год), ГБ — классификация ВОЗ/МОАГ в модификации РКО 2019 года. У пациентов II и III групп диагноз ГБ установлен (существовал) до диагноза РА. Пациенты были распределены в три группы, после подписания информированного согласия:

I группа — 277 больных 141 женщина, 136 мужчин, ГБ II стадии, 1–2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 2–3;

II группа — 142 больных 114 женщин, 28 мужчин, ГБ II стадии, 1–2-й степени, риск ССО II, III, в условиях коморбидности с РА в состоянии клинко-лабораторной ремиссии последнего (disease activity score (DAS) $28-2,4 \pm 1,2$, визуальная шкала (ВАШ) — $39,0 \pm 2,8$ мм, утренняя скованность $1,2 \pm 1,4$ часов). Из них 83,1% серопозитивны по ревматоидному фактору, 46% положительны по наличию антител к циклическому

цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП) (+), 72% имеют I–II рентгенологическую стадию, 39% — функциональную недостаточность суставов I функционального класса (ФК), 61% — II ФК. Внеуставные проявления (16,9%): гипотрофия мышц (7%), ревматоидные узелки (6,3%), склерит (2,8%).

III группа (сравнения) — 112 больных 92 женщины, 20 мужчин, ГБ II стадии, 1–2-й степени, риск II, III, в условиях коморбидности с РА в состоянии клинко-лабораторного обострения (DAS $28-7,2 \pm 1,8$, ВАШ — $78,9 \pm 3,8$ мм, утренняя скованность $3,8 \pm 1,6$ часа, НАQ — $1,97 \pm 0,6$). Из них 83,3% серопозитивны по ревматоидному фактору, 78% АЦЦП (+), 72,3% имеют II–III рентгенологическую стадию, 27,7% функциональную недостаточность суставов II ФК, 72,3% — III ФК. Внеуставные проявления (34,8%): гипотрофия мышц (20,5%), ревматоидные узелки (23,2%), анемия (100%), кожный васкулит (1,8%).

IV группа (контрольная) — 56 практически здоровых лиц 32 мужчины, 24 женщины в возрасте $54,1 \pm 6,4$ года.

Пациенты, включенные в исследование, не принимали регулярно антигипертензивную терапию, после проведенного обследования врачами поликлиник была назначена антигипертензивная терапия. Больным III группы, находящимся в стадии клинко-лабораторного обострения, терапия была назначена в поликлинике по месту жительства и включала метотрексат (100%) в дозе $25,5 \pm 4,5$ мг, согласно рекомендациям (EULAR, 2013) [9]. Обследование больных осуществляли в амбулаторных условиях, проводились: физикальный осмотр, лабораторные тесты (биохимические и гематологические) стандартными методами. Показатели гемограммы, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, АЦЦП, общий холестерин и его фракции оценивали в крови с помощью автоматических гематологических и биохимических анализаторов. Для определения фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина 10 (ИЛ-10) использованы готовые наборы реактивов производства «Протеиновый контур» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 (США). Для оценки активности симпатoadреналовой системы биохимическим методом определяли бета-адренорецепцию клеточных мембран эритроцитов (β -АРМ) с использованием набора « β -АРМ» (ООО «Агат-Мед», Москва) [10]. У больных с РА для оценки боли использовали ВАШ, разработанную E. C. Huskisson. Для оценки активности РА применяли DAS по результатам исследования 28 суставов (DAS28). Эхокардиография выполнена на ультразвуковом аппарате SIEMENS ACUSON SC 2000 (Германия) датчиком

3,5 МГц. Электрокардиография осуществлялась на аппарате Siemens-Sicard (Германия). Дополнительно на аппарате «МнСДП-2» (Россия) проводилось суточное мониторирование артериального давления. На аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) выполнена ЛДФ-грамма с расположением датчика в области зоны Захарьина-Геда, по стандартной методике с анализом и автоматическим расчетом следующих показателей: средний показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (СКО или σ), K_v — коэффициент вариации тканевого кровотока ($\sigma/\text{ПМ} \times 100\%$), ИВР — индекс вегетативной регуляции (АНФ/ALF), ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции ($\text{ALF} / (\text{АНФ} + \text{ACF})$ в %), внутрисосудистое сопротивление (ACF/ПМ), ALF — медленные волны флуксуций (низкочастотные колебания) (диапазон частот 0,05–0,2 Hz, 3–12 колеб./мин), АНФ — быстрые волны флуксуций (высокочастотные колебания) (диапазон частот 0,2–0,4 Hz, 12–24 колеб./мин), АСФ — пульсовые волны флуксуций (диапазон частот 0,8–1,5 Hz, 50–90 колеб./мин), НТ — нейрогенный тонус (НТ = СКО/ALF, диапазон частот 0,02–0,052 Hz), МА — миогенная активность (ALF/ПМ, диапазон частот 0,07–0,15 Hz), ЭА — эндотелиальная активность ($A\alpha/3\sigma$, диапазон частот 0,0095–0,02). Проводили нитроглицериновую и окклюзионную пробы (ОП) [11]. По результатам ОП и исходных данных ЛДФ-граммы выделены гемодинамические типы микроциркуляции. Критериями для каждого типа являются соотношения таких показателей, как резерв капиллярного кровотока (РКК) (окклюзионная), M_{\min} (окклюзионная) и ПМ. Выделены пять типов микроциркуляции: нормоциркуляторный (НЦТ) (M_{\min} –2,0–2,9 (перф. ед); РКК — 200–300 (%), ПМ 4–6 (перф. ед)), спастический (СПТ) ($M_{\min} < N$ или N (перф. ед), РКК > 300 (%), ПМ $< 4,5$ (перф. ед)), застойный (ЗСТ) ($M_{\min} > N$ (перф. ед), РКК < 200 (%), ПМ $< 4,5$ (перф. ед)), стазический (СтЗТ) (M_{\min} — N (перф. ед), РКК < 200 (%), ПМ $< 4,5$ (перф. ед)) и гиперемический (ГПР) ($M_{\min} > N$ (перф. ед), РКК $< N$ (%), ПМ > 6 (перф. ед)) [12].

Исключались пациенты: с симптоматической артериальной гипертензией (АГ), регулярным приемом и непереносимостью антигипертензивных препаратов, приемом психотропных препаратов, хронической сердечной недостаточностью выше I ФК, наличием заболеваний, влияющих на общерегуляторные и сосудистые показатели.

Для анализа значимости статистических различий для средних величин зависимых и независимых выборок, учитывая нормальный характер их распределения, различия между группами оценивали с помощью парного критерия Стьюдента с поправкой

Бонферрони. Для оценки корреляционных взаимоотношений определяли коэффициент корреляции Пирсона. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Полученные статистические данные обрабатывали программой STATISTICA 6.0 (StatsoftInc., США). Соответствие этическим принципам выполненного исследования подтверждено комитетом по этике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 47 от 20.01.2017.

Результаты

У пациентов, включенных в исследование, методом ЛДФ определены три типа состояния микроциркуляторного русла (МЦР): НЦТ, СПТ, СтЗТ (табл. 1). У обследованных больных I, II и III групп с ожирением НЦТ встречался (в 2,1, в 2,2, в 2,4 раза соответственно) реже, чем у пациентов с нормальной массой тела (в 1,8, в 1,9 раза) в сравнении с группой контроля (табл. 1). Частота патологических типов в группах с ожирением была выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Так, СПТ в I, II и III группах определялся у 45,6% и у 48,4% соответственно больных с нормальной массой тела и у 50,7%, у 51,2%, у 44,6% соответственно при ожирении, СтЗТ у 7,6%, 8,3 и 8,9%, 9,7%, 26,7% соответственно (табл. 1). У пациентов с ожирением во всех группах на фоне увеличения встречаемости патологических типов МЦР выявлено нарастание показателя β -АРМ с максимально высоким значением в III группе ($69,4 \pm 2,8$) (табл. 1). В целом у обследованных больных выявлено статистически значимое уменьшение значений СКО (на 61,6%, на 68,4%, на 76,7% соответственно) и K_v (на 53,3%, на 58,7%, на 65,4% соответственно), что указывает на жесткость регуляции кровотока на фоне снижения колебательных процессов. У пациентов III группы значения K_v ($5,2 \pm 0,01$) были ниже контрольных значений ($18,9 \pm 0,09$) и уровня показателя I ($8,6 \pm 0,03$) и II ($7,8 \pm 0,2$) групп, что свидетельствует о нарушении скорости адекватной реакции микрососудов на стимулирующее действие и связано с активностью РА (табл. 2).

Высокий уровень ИВР выявлен у больных II и III групп (АНФ/ALF ниже на 27,8% и на 34,1%, в сравнении с пациентами I группы, $p < 0,01$), что отражает увеличение влияния симпатической активности (табл. 2). У пациентов, включенных в исследование, установлены гендерные отличия по данным параметров регуляции микроциркуляции (табл. 2). Снижение ПМ у женщин с ожирением в I и II группах составило 2,8%, 8,3%, у мужчин 5,2%, 5,4% в сравнении с больными с нормальной массой тела. Самый низкий уровень K_v определен у пациентов III группы, как у мужчин

Таблица 1

ЧАСТОТА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ I, II И III ГРУПП С УЧЕТОМ МАССЫ ТЕЛА

| Тип МЦР | IV группа (контрольная) (n = 56) | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) |
|----------------------|--|---|---|---|--|--|
| | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 143) | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 134) | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 60) | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 82) | |
| НЦТ, % (n) | 85,7 (48) | 46,8 (67) | 40,3 (54) | 43,3 (26) | 39,1 (32) | 34,8 (39) |
| СПТ, % (n) | 14,3 (8) | 45,6 (65) | 50,7 (68) | 48,4 (29) | 51,2 (42) | 44,6 (50) |
| СтЗТ, % (n) | — | 7,6 (11) | 8,9 (12) | 8,3 (5) | 9,7 (8) | 26,7 (23) |
| β-АРМ | 8,8 ± 2,3 | 43,1 ± 1,7 | 47,2 ± 1,1 | 44,3 ± 1,2 | 48,2 ± 1,2 | 69,4 ± 2,8 |
| ФНОα, пг/мл | 15,9 ± 6,8 | 87 ± 24 | 95 ± 28 | 98 ± 17 | 107 ± 22 | 426 ± 54 |
| ИЛ-10, пг/мл | 40,8 ± 21,9 | 162 ± 22 | 183 ± 24 | 181 ± 23 | 200 ± 21 | 502 ± 27 |
| Отношение ФНОα/ИЛ-10 | 0,38 ± 0,1 | 0,53 ± 0,2 | 0,51 ± 0,2 | 0,54 ± 0,2 | 0,53 ± 0,2 | 0,84 ± 0,31 |

Примечание: МЦР — микроциркуляторное русло; ГБ — гипертоническая болезнь; РА — ревматоидный артрит; ИМТ — индекс массы тела; НЦТ — нормоциркуляторный тип микроциркуляции; СПТ — спастический тип микроциркуляции; СтЗТ — стазаический тип микроциркуляции; β-АРМ — бета-адренорецепция клеточных мембран эритроцитов; ФНОα — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 — интерлейкин 10.

($5,0 \pm 0,1$), так и у женщин ($6,4 \pm 0,4$). Его значения были ниже в сравнении с пациентами I группы (у мужчин на 18,0%, у женщин на 20,1%) и II группы (у мужчин на 10,7%, у женщин на 9,8%), что свидетельствует о выраженном нарушении процессов регуляции (табл. 2). Изменения показателя Kv у мужчин с ожирением в I и II группах не имели существенного отличия от больных этих групп, но с нормальной массой тела (табл. 2). В отличие от мужчин у женщин I и II групп с нормальной массой тела уровень колебаний кровотока был ниже с разницей в 32,1% и 26,1% соответственно (табл. 2). Среди обследованных женщин и мужчин значения показателя Aα, отражающего активность эндотелия, были выше в большей мере за счет мужской части у пациентов с ожирением. Так, у мужчин I, II и III групп с нормальной массой тела показатель Aα на 9,0% и на 7,5%, а с ожирением на 11,2%, на 14,6% и на 7,6% соответственно превышал значения группы контроля (табл. 2). У женщин превышение этого показателя с нормальной массой тела составило 5,2%, 6,2%, а с ожирением — 7,1%, 9,0% и 24,0% соответственно, что говорит о выраженном повреждении эндотелия сосудов у мужчин, в большей степени — у пациентов III группы (табл. 2). При изучении у пациентов I, II и III групп сывороточной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и провоспалительного ФНО-α отмечено значительное увеличение их концентраций до 502 ± 27 и 426 ± 54 пг/мл соответственно, с выраженным провоспалительным сдвигом, оцененным по отношению ФНО-α / ИЛ-10 у пациентов III группы (табл. 1). Отсюда следует, что активность РА взаимосвязана с сосудистым тонусом микроциркуляции [13]. В сравнении с женщинами, у мужчин с ожирением в I, II и III группах отмечено увеличение показателя ИЭМ (на 52,7%, 56,1% и 57,8% соответственно) (табл. 2). Уменьшение НТ определено в I и II группах у мужчин с ожирением (на 8,6%, на 25% соответственно), у женщин с ожирением

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ I, II И III ГРУПП С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И МАССЫ ТЕЛА (M ± SD)

| Показатель | IV группа (контрольная) (n = 56) | | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | | | |
|----------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|--|------------------|-------------------------------------|------------------|---|------------------|--------------|--|
| | Женщины (n = 24) | Мужчины (n = 32) | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 134) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 143) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 82) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 60) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 112) | | | |
| | | | Женщины (n = 69) | Мужчины (n = 65) | Женщины (n = 72) | Мужчины (n = 71) | Женщины (n = 67) | Мужчины (n = 15) | Женщины (n = 47) | Мужчины (n = 13) | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) | | |
| НТ, усл. ед. | 0,95 ± 0,06 | 0,66 ± 0,03* | 0,57 ± 0,03† | 0,22 ± 0,06**† | 0,49 ± 0,02#† | 0,23 ± 0,01*† | 0,52 ± 0,03† | 0,15 ± 0,1*† | 0,39 ± 0,02#† | 0,20 ± 0,02**#† | 0,18 ± 0,1† | 0,1 ± 0,02† | 0,1 ± 0,02† | |
| МА, усл. ед. | 22,5 ± 0,03 | 24,4 ± 0,07* | 10,7 ± 0,5† | 35,3 ± 0,1*† | 18,9 ± 0,09#† | 31,6 ± 0,06*#† | 14,1 ± 0,02† | 37,1 ± 0,05*† | 21,1 ± 0,2#† | 33,2 ± 0,04*#† | 33,5 ± 0,05† | 45,5 ± 0,2*† | 45,5 ± 0,2*† | |
| ЭА, усл. ед. | 58,6 ± 0,6 | 62,8 ± 0,4* | 75,1 ± 0,04† | 80,6 ± 0,02*† | 72,4 ± 0,01#† | 75,5 ± 0,06*#† | 78,1 ± 0,2† | 83,1 ± 0,01*† | 74,7 ± 0,01#† | 76,2 ± 0,2*#† | 81,2 ± 0,04† | 87,8 ± 0,1*† | 87,8 ± 0,1*† | |
| ПМ, перф. ед. | 4,8 ± 0,4 | 5,2 ± 0,03 | 3,4 ± 0,01† | 3,5 ± 0,02† | 3,4 ± 0,02#† | 3,7 ± 0,03*† | 3,3 ± 0,6† | 3,4 ± 0,02† | 3,4 ± 0,3† | 3,6 ± 0,06#† | 3,2 ± 0,4† | 3,3 ± 0,02† | 3,3 ± 0,02† | |
| СКО, перф. ед. | 21,2 ± 0,03 | 16,4 ± 0,08* | 8,1 ± 0,03† | 7,3 ± 0,02*† | 9,1 ± 0,02#† | 7,1 ± 0,01*#† | 0,24 ± 0,01† | 0,18 ± 0,01*† | 0,28 ± 0,04† | 0,23 ± 0,02#† | 0,21 ± 0,06† | 0,14 ± 0,03† | 0,14 ± 0,03† | |
| ALF, перф. ед. | 0,35 ± 0,2 | 0,32 ± 0,2 | 0,13 ± 0,01† | 0,30 ± 0,02* | 0,15 ± 0,02† | 0,13 ± 0,01#† | 0,47 ± 0,03† | 1,2 ± 0,02*† | 0,73 ± 0,01#† | 1,22 ± 0,02*† | 1,2 ± 0,03† | 1,6 ± 0,02*† | 1,6 ± 0,02*† | |
| Аα, перф. ед. | 0,91 ± 0,08 | 1,11 ± 0,1 | 0,42 ± 0,01† | 1,25 ± 0,03* | 0,70 ± 0,02#† | 1,22 ± 0,01* | 0,85 ± 0,02 | 1,3 ± 0,04* | 0,7 ± 0,02#† | 1,2 ± 0,02* | 1,3 ± 0,01† | 1,5 ± 0,02* | 1,5 ± 0,02* | |
| АНF, перф. ед. | 0,18 ± 0,02 | 0,22 ± 0,01 | 0,80 ± 0,01† | 1,20 ± 0,02*† | 0,71 ± 0,02† | 1,13 ± 0,01*#† | 0,13 ± 0,02 | 0,15 ± 0,02 | 0,14 ± 0,02 | 0,18 ± 0,01* | 0,11 ± 0,07 | 0,12 ± 0,02 | 0,12 ± 0,02 | |

Продолжение таблицы 2

| Показатель | IV группа (контрольная) (n = 56) | | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | |
|---------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|--|------------------|-------------------------------------|------------------|---|------------------|
| | Женщины (n = 24) | Мужчины (n = 32) | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 134) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 143) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 82) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 60) | | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) |
| | | | Женщины (n = 69) | Мужчины (n = 65) | Женщины (n = 72) | Мужчины (n = 71) | Женщины (n = 67) | Мужчины (n = 15) | Женщины (n = 47) | Мужчины (n = 13) | | |
| ИЭМ, усл. ед. | 1,21 ± 0,03 | 1,11 ± 0,03 | 3,6 ± 0,2† | 1,7 ± 0,02*† | 1,61 ± 0,04† | 3,1 ± 0,01*#† | 1,8 ± 0,01† | 4,1 ± 0,02*† | 1,71 ± 0,03† | 3,2 ± 0,01*#† | 2,2 ± 0,1† | 4,5 ± 0,03*† |
| ИВР, % | 40,1 ± 0,1 | 28,1 ± 0,05* | 34,1 ± 0,01† | 37,3 ± 0,01*† | 24,0 ± 0,02#† | 12,3 ± 0,4*#† | 29,1 ± 0,01† | 19,2 ± 0,3*† | 20,2 ± 0,02#† | 15,3 ± 0,05*#† | 10,8 ± 0,02† | 8,6 ± 0,03*† |
| Кв, % | 4,1 ± 0,2 | 4,6 ± 0,07 | 3,1 ± 0,1† | 3,4 ± 0,01† | 3,5 ± 0,03#† | 3,6 ± 0,02#† | 7,2 ± 0,1† | 5,3 ± 0,03*† | 8,2 ± 0,03#† | 6,1 ± 0,06*#† | 7,6 ± 0,3† | 4,4 ± 0,02*† |

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; РА — ревматоидный артрит; ИМТ — индекс массы тела; НТ — нейрогенный тонус; МА — миогенная активность; ЭА — эндотелиальная активность; ПМ — показатель микроциркуляции; СКО — среднее квадратическое отклонение; АЛГ — низкочастотные колебания; АНФ — высокочастотные колебания; ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции; ИВР — индекс вегетативной регуляции; Кв — коэффициент вариации; * — между женщинами и мужчинами с одинаковой массой тела в одной группе (p < 0,05); # — между женщинами и мужчинами с ожирением в одной группе (p < 0,05); † — изменения в сравнении с группой контроля (p < 0,05).

значение показателя увеличивалось (на 14,0% и 25,0% соответственно) в сравнении с больными с нормальной массой тела (табл. 2). В I и II группах в сравнении с пациентами с нормальной массой тела отмечено увеличение МА у мужчин в группе с ожирением (на 10,5% и 10,4% соответственно), у женщин с ожирением зарегистрировано не только его уменьшение (на 43,3% и 33,2% соответственно), но и ярко выраженная вариабельность показателя. Описанные изменения демонстрируют благоприятный профиль МА сосудов у женщин при наличии ожирения (табл. 2). Отличие составили больные III группы, в которой показатель МА, как у женщин (на 23,8%), так и у мужчин (на 46,3%) был выше значений группы контроля. У пациентов III группы в сравнении с пациентами I и II групп с ожирением определен самый низкий уровень показателя НТ и самый высокий уровень МА, как у мужчин, так и у женщин (табл. 2). У пациентов I, II и III групп с ожирением выявлена жесткость регуляции за счет уменьшения амплитуды колебаний в каждом выделенном типе микроциркуляции по всем исследуемым параметрам (миогенному тону, НТ, вазомоторной и ЭА). Анализ микроциркуляторных изменений у больных, включенных в исследование, показал, что гендерные различия показателей сохранялись и в выделенных нами микроциркуляторных типах (табл. 3).

У пациентов I, II и III групп с ожирением при НЦТ значения МА были выше у мужчин (на 14,3%, 14,5% и 18,8% соответственно), при СтЗТ у женщин (на 11,5%, 31,7% и 38,7% соответственно), что отражает у мужчин при НЦТ, а у женщин при СтЗТ более жесткую регуляцию кровотока (табл. 3).

При НЦТ ПМ у женщин с ожирением в группах I и II приближены к значению группы здоровых

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ I, II И III ГРУПП С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ, МАССЫ ТЕЛА И ТИПА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (M ± SD)

| Показатель | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | |
|----------------|---|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|-------------------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 143) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 134) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 112) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 82) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 112) | |
| | Женщины (n = 72) | Мужчины (n = 71) | Женщины (n = 69) | Мужчины (n = 65) | Женщины (n = 47) | Мужчины (n = 13) | Женщины (n = 67) | Мужчины (n = 15) | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) |
| СПТ | | | | | | | | | | |
| n | (n = 21) | (n = 25) | (n = 25) | (n = 23) | (n = 17) | (n = 5) | (n = 29) | (n = 6) | (n = 43) | (n = 9) |
| СКО, перф. ед. | 0,19 ± 0,01 | 0,37 ± 0,03* | 0,3 ± 0,01# | 0,35 ± 0,03* | 0,17 ± 0,03 | 0,35 ± 0,05* | 0,29 ± 0,02# | 0,33 ± 0,05* | 0,25 ± 0,01 | 0,30 ± 0,05* |
| НТ, усл. ед. | 0,44 ± 0,02 | 0,71 ± 0,01* | 0,68 ± 0,01# | 0,62 ± 0,02** | 0,42 ± 0,02 | 0,68 ± 0,01* | 0,67 ± 0,02# | 0,61 ± 0,01** | 0,79 ± 0,01 | 0,71 ± 0,02* |
| Кv, % | 7,7 ± 0,04 | 5,1 ± 0,03* | 4,6 ± 0,04# | 6,4 ± 0,3** | 7,5 ± 0,03 | 5,2 ± 0,01* | 4,4 ± 0,1# | 6,1 ± 0,03** | 4,2 ± 0,01 | 5,7 ± 0,2* |
| МА, усл. ед. | 15,8 ± 0,3 | 16,1 ± 0,2 | 8,1 ± 0,3# | 10,2 ± 0,05** | 15,2 ± 0,2 | 15,7 ± 0,01 | 8,1 ± 0,2# | 10,4 ± 0,03** | 8,4 ± 0,03 | 11,1 ± 0,2* |
| ЭА, усл. ед. | 39,8 ± 1,1 | 63,5 ± 1,2* | 103,6 ± 2,5# | 70,1 ± 1,3** | 41,1 ± 3,2 | 64,2 ± 0,5* | 103,1 ± 2,0# | 71,1 ± 0,2** | 108,5 ± 1,3 | 77,4 ± 2,1* |
| ИЭМ, усл. ед. | 2,6 ± 0,02 | 1,42 ± 0,2* | 1,41 ± 0,02# | 1,31 ± 0,03 | 2,7 ± 0,01 | 1,45 ± 0,2* | 1,4 ± 0,02# | 1,3 ± 0,03 | 1,7 ± 0,01 | 1,4 ± 0,2 |
| ПМ, перф. ед. | 4,8 ± 0,2 | 3,5 ± 0,01* | 3,8 ± 0,03# | 4,2 ± 0,2 | 4,4 ± 0,02 | 3,5 ± 0,03* | 4,1 ± 0,01** | 3,6 ± 0,02 | 3,4 ± 0,02 | 3,1 ± 0,01* |
| ИВР, % | 0,31 ± 0,02 | 0,4 ± 0,01* | 0,48 ± 0,01# | 0,45 ± 0,02 | 0,34 ± 0,02 | 0,42 ± 0,03 | 0,51 ± 0,02# | 0,49 ± 0,01 | 0,57 ± 0,05 | 0,51 ± 0,02 |
| НЦТ | | | | | | | | | | |
| n | (n = 35) | (n = 28) | (n = 27) | (n = 25) | (n = 23) | (n = 6) | (n = 24) | (n = 5) | (n = 25) | (n = 5) |
| СКО, перф. ед. | 0,77 ± 0,2 | 0,2 ± 0,03* | 0,99 ± 0,03# | 0,24 ± 0,02* | 0,75 ± 0,1 | 0,19 ± 0,04* | 0,97 ± 0,02# | 0,22 ± 0,01* | 0,90 ± 0,5 | 0,19 ± 0,2* |
| НТ, усл. ед. | 0,5 ± 0,06 | 0,54 ± 0,03 | 0,71 ± 0,04# | 0,39 ± 0,02** | 0,50 ± 0,07 | 0,52 ± 0,02 | 0,70 ± 0,04# | 0,38 ± 0,02** | 0,60 ± 0,02 | 0,36 ± 0,03* |
| Кv, % | 5,7 ± 0,5 | 5,8 ± 0,7 | 5,9 ± 1,0 | 14,1 ± 0,2** | 5,5 ± 0,3 | 5,6 ± 0,4 | 5,1 ± 1,2 | 13,8 ± 1,1** | 5,0 ± 0,7 | 10,1 ± 0,7* |
| МА, усл. ед. | 12,1 ± 0,2 | 14,0 ± 0,09* | 13,7 ± 0,3# | 16,0 ± 0,1** | 12,0 ± 0,1 | 13,9 ± 0,07* | 13,5 ± 0,06# | 15,8 ± 0,02** | 12,1 ± 0,1 | 14,9 ± 0,02* |
| ЭА, усл. ед. | 100,2 ± 0,06 | 89,5 ± 0,5* | 70,6 ± 0,2# | 82,3 ± 0,05** | 102,3 ± 0,3 | 90,8 ± 0,01* | 72,3 ± 0,2# | 84,1 ± 0,3** | 75 ± 0,05 | 88,6 ± 0,1* |

Продолжение таблицы 3

| Показатель | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | |
|----------------|---|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 143) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 134) | | ИМТ < 25 кг/м ² (n = 112) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 82) | | ИМТ > 30 кг/м ² (n = 112) | |
| | Женщины (n = 72) | Мужчины (n = 71) | Женщины (n = 69) | Мужчины (n = 65) | Женщины (n = 47) | Мужчины (n = 13) | Женщины (n = 67) | Мужчины (n = 15) | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) |
| ИЭМ, усл. ед. | 1,5 ± 0,01 | 1,7 ± 0,04* | 1,4 ± 0,03 | 1,5 ± 0,02 | 1,7 ± 0,01 | 1,8 ± 0,03 | 1,6 ± 0,03 | 1,7 ± 0,02 | 2,1 ± 0,04 | 2,2 ± 0,02 |
| ПМ, перф. ед. | 3,4 ± 0,02 | 4,0 ± 0,1* | 4,3 ± 0,04# | 4,1 ± 0,05* | 3,2 ± 0,03 | 3,9 ± 0,04* | 4,0 ± 0,05# | 3,9 ± 0,2 | 3,7 ± 0,7 | 3,5 ± 0,3 |
| ИВР, % | 0,41 ± 0,02 | 0,36 ± 0,01 | 0,51 ± 0,02 | 0,47 ± 0,01# | 0,41 ± 0,01 | 0,35 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02# | 0,47 ± 0,03 | 0,57 ± 0,02 | 0,51 ± 0,04 |
| СтЗТ | | | | | | | | | | |
| n | (n = 17) | (n = 17) | (n = 16) | (n = 18) | (n = 7) | (n = 2) | (n = 14) | (n = 4) | (n = 24) | (n = 6) |
| СКО, перф. ед. | 0,44 ± 0,01# | 0,17 ± 0,02* | 0,35 ± 0,02 | 0,18 ± 0,01* | 0,33 ± 0,01 | 0,16 ± 0,03* | 0,41 ± 0,02# | 0,15 ± 0,01* | 0,36 ± 0,04 | 0,13 ± 0,03* |
| НТ, усл. ед. | 0,72 ± 0,01 | 0,1 ± 0,02**# | 0,77 ± 0,03 | 0,71 ± 0,01 | 0,74 ± 0,02 | 0,69 ± 0,04 | 0,70 ± 0,04 | 0,11 ± 0,03**# | 0,64 ± 0,03 | 0,09 ± 0,02 |
| Кv, % | 5,3 ± 0,4 | 13,6 ± 0,03**# | 5,4 ± 0,2 | 7,7 ± 0,06* | 5,1 ± 0,1 | 7,2 ± 0,05* | 5,2 ± 0,2 | 13,0 ± 0,08**# | 5,0 ± 0,06 | 11,8 ± 0,3* |
| МА, усл. ед. | 10,1 ± 0,03# | 7,1 ± 0,2**# | 12,1 ± 0,2 | 10,7 ± 0,05* | 11,1 ± 0,04 | 10,2 ± 0,02* | 10,1 ± 0,4 | 6,9 ± 0,2**# | 9,3 ± 0,02 | 5,7 ± 0,1* |
| ЭА, усл. ед. | 76,2 ± 0,03# | 70,5 ± 0,2**# | 68,3 ± 0,03 | 60,4 ± 0,2* | 69,1 ± 0,1 | 61,3 ± 0,2* | 77,1 ± 0,01# | 72,2 ± 0,3**# | 78,2 ± 0,05 | 74,0 ± 0,02* |
| ИЭМ, усл. ед. | 1,3 ± 0,04 | 1,6 ± 0,03**# | 1,35 ± 0,05 | 2,0 ± 0,09* | 1,42 ± 0,03 | 2,2 ± 0,07* | 1,4 ± 0,05 | 1,8 ± 0,01* | 1,7 ± 0,09 | 1,9 ± 0,09 |
| ПМ, перф. ед. | 3,2 ± 0,1 | 3,3 ± 0,03# | 3,3 ± 0,1 | 4,5 ± 0,03* | 3,2 ± 0,2 | 4,4 ± 0,1* | 3,0 ± 0,02 | 3,1 ± 0,01# | 2,9 ± 0,3 | 3,1 ± 0,4 |
| ИВР, % | 0,39 ± 0,01# | 0,16 ± 0,01**# | 0,45 ± 0,01 | 0,38 ± 0,02* | 0,47 ± 0,03 | 0,40 ± 0,05 | 0,42 ± 0,04 | 0,18 ± 0,03**# | 0,45 ± 0,03 | 0,24 ± 0,02* |

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; РА — ревматоидный артрит; ИМТ — индекс массы тела; СПТ — спастический тип микроциркуляции; СКО — среднее квадратическое отклонение; НТ — нейрогенный тонус; Кv — коэффициент вариации; МА — миогенная активность; ЭА — эндотелиальная активность; ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции; ПМ — показатель микроциркуляции; ИВР — индекс вегетативной регуляции; НЦТ — нормоциркуляторный тип микроциркуляции; СтЗТ — статический тип микроциркуляции; * — между женщинами и мужчинами с одинаковой массой тела в одной группе (p < 0,05); # — между женщинами и мужчинами с нормальной массой тела и ожирением в одной группе (p < 0,05).

(табл. 2). При СтЗТ у женщин показатель ЭА как при ожирении, так и при нормальной массе тела имел большую степень выраженности, чем у мужчин (табл. 3). При НЦТ у женщин с ожирением выявлено повышение НТ (I группа на 45,0%, II группа на 45,7%, III группа на 40%) в сравнении с мужчинами с ожирением. У мужчин при НЦТ определены выраженные изменения показателя НТ с увеличением модуляций (на 22,6%, 25,1% и 31,0% соответственно), а при СтЗТ у женщин, но с уменьшением модуляций (на 31,4%, 40,1% и 46,8% соответственно) (табл. 3). При СПТ у мужчин I и II групп с нормальной массой тела определено статистически значимое уменьшение ПМ (на 16,6% и 20,0% соответственно), а у женщин — увеличение (на 20,4% и 17,7%) в сравнении с пациентами в группах с ожирением (табл. 3). Статистически значимое снижение показателя МА при СПТ определено у женщин в группе с ожирением (I группа на 48,4%, II группа на 47,7% соответственно) в сравнении с нормальной массой тела (табл. 3). При СтЗТ у женщин в сравнении с мужчинами выявлено статистически значимое уменьшение колебаний кровотока на микроциркуляторном уровне в группе с ожирением по показателям Kv и СКО (табл. 3). На основе вышесказанного можно предположить, что для женщин гемодинамически невыгодным является СтЗТ микроциркуляции в сравнении с мужчинами. Гендерные различия определялись и при выполнении функциональных проб (постуральная, окклюзионная, нитроглицериновая), но при СтЗТ микроциркуляции они стирались (табл. 4).

При НЦТ после окклюзии прирост кровотока составил в I группе $0,55 \pm 0,03\%$ у мужчин против $1,01 \pm 0,01\%$ у женщин, во II группе $0,57 \pm 0,002\%$ против $1,05 \pm 0,02\%$ соответственно, в III группе $0,54 \pm 0,02\%$ против $1,02 \pm 0,03\%$ соответственно ($p < 0,01$) (табл. 4). При СПТ после окклюзии уровень прироста кровотока у женщин был выше (I группа на 14,6%, II группа на 12,5%, III группа на 13,3% соответственно) в сравнении с мужчинами (табл. 4). Наименьшая величина выраженности сдвигов установлена при СтЗТ в условиях возмущающих воздействий. При ОП определен незначительный прирост кровотока, как у женщин, так и у мужчин, что, вероятно, можно объяснить феноменом rarefакции (табл. 4). При постуральной пробе приток крови у женщин в сравнении с мужчинами был меньше в 1,9, в 2,0, в 1,4 раза соответственно, и применение нитрата не вызвало значительного изменения кровотока (табл. 4). Выявленные изменения связаны с уменьшением запаса вазодилатации у пациентов с признаками снижения кровотока в МЦР, что и отражает СтЗТ микроциркуляции.

У больных всех групп вне зависимости от половой принадлежности с НЦТ при нитроглицериновой пробе выявлено усиление признаков дилатации на прием препарата, что говорит о наличии сохранности стенки сосудов и ее способности к вазодилатации, несмотря на признаки истощения факторов эндотелия (табл. 4). При СтЗТ статистически значимое расширение микрососудов на прием нитроглицерина получено у женщин, а в группе мужчин значение прироста кровотока было в 1,3, в 1,5, в 1,1 раза соответственно меньше в сравнении с женщинами (табл. 4).

Обсуждение

Изучению особенностей состояния МЦР у пациентов в условиях коморбидности ГБ и РА как проблеме, имеющей высокую значимость, посвящено небольшое количество работ, большинство из которых проведено без учета гендерных особенностей, дающих высокую вероятность формирования отличных друг от друга изменений у мужчин и у женщин на микроциркуляторном уровне. Известно, что менопаузальный период у большинства женщин осложняется ГБ, механизмы патогенеза которой многообразны и обусловлены метаболическими расстройствами, сосудистыми реакциями и/или нарушением центральной регуляции сосудистого тонуса [14]. Существует множество исследований, определивших связь дефицита эстрогенов с активностью гипоталамо-гипофизарной области и гиперсимпатикотонией [15]. Другие указывают, что эстрогены могут обладать эффектом кардиопротекции, и с их уменьшением происходит увеличение уровня катехоламинов, приводящих к смене чувствительности стенки сосудов к серотонину и гистамину [16]. В последние годы особое внимание уделено исследованию следственно-причинных связей между МН и ожирением. Есть мнение, что в менопаузальный период у женщин ожирение носит характер протекции, из-за продукции эстрогеноподобных веществ [17]. Имеющиеся многочисленные исследования демонстрируют МН при ожирении у молодых людей [18], у подростков [19], у женщин пожилого и среднего возраста [20], у мужчин с нормальным уровнем артериального давления в зависимости от массы тела [21], у мужчин с ГБ II стадии в условиях монозоологии [22]. В других экспериментальных и клинических исследованиях показано, что избыточная пищевая нагрузка до наступления ожирения вызывает микрососудистую дисфункцию и воспалительную реакцию [23, 24]. Вместе с тем открытым остается вопрос микрососудистых эффектов у мужчин при наличии ожирения и в условиях коморбидности ГБ и РА. Во многих исследованиях

Таблица 4

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ (%) НА ВОЗМУЩАЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ I, II И III ГРУППЫ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ТИПА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (M ± SD)

| Проба | IV группа (контрольная) (n = 56) | | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | |
|-------------------|--|--------------------------------------|--|---|--|--|--|--|
| | Женщины (n = 24) | Мужчины (n = 32) | Женщины (n = 141) | Мужчины (n = 136) | Женщины (n = 114) | Мужчины (n = 28) | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) |
| | СПТ | | | | | | | |
| | (n = 18) | (n = 24) | (n = 59) | (n = 65) | (n = 49) | (n = 12) | (n = 28) | (n = 6) |
| Нитроглицериновая | 16,2 ± 0,4 | 12,5 ± 1,1 | 23,1 ± 0,3 p ₂ < 0,001 | 9,4 ± 0,6*** p ₃ < 0,01 | 23,6 ± 0,5 p ₂ < 0,01 | 9,0 ± 0,2*** p ₃ < 0,01 | 24,7 ± 0,5 p ₂ < 0,05 | 7,8 ± 0,3** p ₃ < 0,01 |
| Постуральная | -18,3 ± 1,3 | -16,5 ± 0,2 | -6,25 ± 0,6 p ₂ < 0,01 | -10,1 ± 0,3*** p ₃ < 0,01 | -6,01 ± 0,5 p ₂ < 0,01 | -9,8 ± 0,2*** p ₃ < 0,01 | -5,03 ± 0,7 p ₂ < 0,01 | -8,1 ± 0,4*** p ₃ < 0,001 |
| Окклюзионная | 3,1 ± 0,9 | 2,8 ± 0,9 | 1,31 ± 0,05 p ₂ < 0,001 | 1,12 ± 0,04** p ₃ < 0,001 | 1,28 ± 0,04 p ₂ < 0,001 | 1,11 ± 0,03** p ₃ < 0,001 | 1,20 ± 0,02*** p ₂ < 0,001 | 1,04 ± 0,05 p ₃ < 0,05 |
| | НЦТ | | | | | | | |
| | (n = 8) | (n = 6) | (n = 50) | (n = 55) | (n = 10) | (n = 44) | (n = 8) | (n = 39) |
| Нитроглицериновая | 12,7 ± 0,3 | 10,4 ± 2,4 | 27,3 ± 1,1 p ₂ < 0,001 | 18,8 ± 0,9*** p ₃ < 0,01 | 27,9 ± 1,3 p ₂ < 0,001 | 19,2 ± 0,5*** p ₃ < 0,01 | 28,5 ± 0,8 p ₂ < 0,01 | 20,6 ± 0,4** p ₃ < 0,01 |
| Постуральная | -28,6 ± 2,3 | -20,2 ± 1,7 p ₁ < 0,01 | -35,5 ± 2,1 p ₂ < 0,01 | -21,3 ± 0,9*** p ₃ < 0,05 | -36,0 ± 2,3 p ₂ < 0,001 | -22,5 ± 0,7*** p ₃ < 0,05 | -38,8 ± 2,7 p ₂ < 0,05 | -25,3 ± 2,2 p ₃ < 0,001 |
| Окклюзионная | 2,8 ± 1,4 | 2,6 ± 1,2 | 0,55 ± 0,032 p ₂ < 0,001 | 1,01 ± 0,01 p ₃ < 0,001 | 1,06 ± 0,02 p ₂ < 0,001 | 0,57 ± 0,021** p ₃ < 0,001 | 1,02 ± 0,03 p ₂ < 0,001 | 0,54 ± 0,020*** p ₃ < 0,01 |

Продолжение таблицы 4

| Проба | IV группа (контрольная) (n = 56) | | I группа ГБ II стадии (n = 277) | | II группа ГБ II стадии + РА (ремиссия) (n = 142) | | III группа ГБ II стадии + РА (обострения) (n = 112) | |
|-------------------|--|---------------------|---------------------------------------|----------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | Женщины (n = 24) | Мужчины (n = 32) | Женщины (n = 141) | Мужчины (n = 136) | Женщины (n = 114) | Мужчины (n = 28) | Женщины (n = 92) | Мужчины (n = 20) |
| | СтЗТ | | | | | | | |
| | | | (n = 21) | (n = 27) | (n = 6) | (n = 21) | (n = 6) | (n = 25) |
| Нитроглицериновая | | | 5,4 ± 0,6 | 7,3 ± 0,6*** | 7,4 ± 0,6 | 5,3 ± 0,6*** | 9,7 ± 0,6 | 8,6 ± 0,6*** |
| Постуральная | | | -4,3 ± 0,6 | -8,3 ± 0,2*** | -8,3 ± 0,6 | -4,3 ± 0,2*** | -9,1 ± 0,2 | -6,1 ± 0,2*** |
| Окклюзионная | | | 0,40 ± 0,01 | 0,36 ± 0,03** | 0,47 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02** | 0,43 ± 0,03 | 0,32 ± 0,03** |

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; РА — ревматоидный артрит; СПТ — спастический тип микроциркуляции; НЦТ — нормоциркуляторный тип микроциркуляции; СтЗТ — стазаический тип микроциркуляции; * < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001 — статистически значимые изменения между женщинами и мужчинами в I, II, III группах; р₁ — статистически значимые изменения между женщинами и мужчинами в группе контроля; р₂ — статистически значимые изменения между женщинами контрольной группы с лицами того же пола в I, II и III группах; р₃ — статистически значимые изменения между мужчинами контрольной группы с лицами того же пола в I, II и III группах.

интересными и противоречивыми являются данные амплитудно-частотного спектра, вероятно, это связано с тем, что они проводились без учета гендерных особенностей, массы тела и типа микроциркуляции. В работе Д. А. Шиманьски и соавторов (2022) у пациентов с РА и сопутствующей ГБ отмечалось уменьшение нейрогенного и эндотелиального компонентов, индекса флаксмоций, что отражает уменьшение доли активных компонентов в регуляции сосудистого тонуса [1]. В исследовании В. Gryglewska и соавторов (2010) выявлено наличие у пациентов с маскированной АГ статистически значимого увеличения амплитуды миогенных и нейрогенных вазомоций, что рассматривается как уменьшение тонуса выбранных регуляторных механизмов [25]. Схожие результаты у больных АГ по вазомоторной активности прекапиллярных кожных артериол получены М. Rossi и соавторами (2011) [26]. А в работе А. А. Федоровича (2010) не получено различий у пациентов с АГ в амплитуде модуляции микрокровотока тонус-формирующих механизмов [27]. В нашем исследовании анализ амплитудно-частотного спектра у женщин при СтЗТ, у мужчин при СПТ и НЦТ типах микроциркуляции выявил на периферии усиление НТ, ЭА и уменьшение амплитуды колебательных процессов. У пациентов, включенных в исследование, определены три типа состояния МЦР НЦТ, СПТ, СтЗТ, количественное распределение которых зависело не только от группы включенных в исследование пациентов, но и от массы тела. У пациентов с ожирением выявлено статистически значимое увеличение частоты патологических типов микроциркуляции, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. У больных I и II групп отмечено наличие преимущественно НЦТ и СПТ, а у пациентов III группы выявлено преобладание пассивных механизмов в регуляции тонуса микрососудов над активными механизмами и формированием спастико-атонических проявлений в МЦР, что показывает обеднение тканевой перфузии и повышение тонуса микрососудистой стенки у больных РА [28]. Одновременно на фоне увеличения встречаемости патологических типов отмечено статистически значимое увеличение β-АРМ у пациентов в группах с ожирением и максимально высоким уровнем этого показате-

ля у больных III группы, что свидетельствует о гиперсимпатикотонии. При ожирении независимо от половой принадлежности у обследованных больных выявлены неоднозначные изменения ПМ. Наряду с этим у женщин на фоне наличия ожирения имеет место благоприятный профиль МА микрососудов, с сохранением вазодилатирующей способности, индуцированной нитратами, с большими значениями вариабельности кровотока и физиологическим профилем микрососудистой реакции. Нами выявлены гендерные различия в величине отдельных показателей в пределах даже одного микроциркуляторного типа. Изменения при ожирении наиболее наглядно проявлялись при оценке амплитудно-частотного спектра с учетом типа микроциркуляции. У мужчин характерным при СПТ и НЦТ являлось усиление НТ, ЭА и ограничение колебательных процессов на периферии. Женщины при СтЗТ независимо от массы тела имели более значимо неблагоприятный профиль периферического кровотока. Полученные данные говорят о неоднозначном течении у мужчин и женщин атеросклеротического процесса. Исходно выявленные различия на микроциркуляторном уровне подтверждались результатами нитроглицериновой пробы и ОП. При нитроглицериновой пробе наибольший прирост кровотока определен у женщин с ожирением. Ограничение дилатации при анализе ОП у пациентов независимо от половой принадлежности определено при СПТ и особенно при СтЗТ, а при НЦТ ограничение дилатации выявлено только у мужчин, тогда как в группе женщин значения достигали показателей группы контроля. Изменения, выявленные на терминальном уровне кровотока, предполагают вероятность неоднозначного ответа у больных в условиях коморбидности ГБ и РА на антигипертензивную терапию.

Выводы

Прижизненное исследование МЦР методом ЛДФ у пациентов, включенных в исследование, позволило выявить вариабельность показателей в зависимости от гендерных особенностей, массы тела и типа микроциркуляции. У больных в условиях коморбидности ГБ и РА определены изменения на микроциркуляторном уровне, проявляющиеся повышением адренергического тонуса, спастических явлений, активации эндотелия, уменьшением вариабельности кровотока и более выраженной вазомоторной дисфункцией, что является не только результатом наличия РА, но и его активности. РА в данной ситуации можно расценивать как суррогатный маркер для неблагоприятного течения ГБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н. и др. Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):18–26. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26 [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lapin SV, Galkina OV, Levykina EN et al. Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2022;21(1):18–26. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26. In Russian].
2. Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):4–10. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10 [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2020;19(2):4–10. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10. In Russian].
3. Wolff CB, Green DW, Paton JFR, Collier DJ. New understanding of circulatory blood flow and arterial blood pressure mechanisms. Cardiovasc Res. 2022;118(4):29–31. doi:10.1093/cvr/cvab363
4. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19–27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27 [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the “Old Paradigm”? Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2019;18(2):19–27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27. In Russian].
5. Рогаткин Д. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А., Глазков А. А., Терпигорев С. А., Шехян Г. Г. и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? Альманах клинической медицины. 2019;47(7):662–668. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-073 [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Shekhyan GG et al. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(7):662–668. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-073. In Russian].
6. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В., Дремин В. В., Жеребцов Е. А., Жеребцова А. И. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):23–32. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32 [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Dremin VV, Zherebtsov EA, Zherebtsova AI et al. Optical noninvasive diagnostics of the functional state of microcirculatory bed in patients with disorders of peripheral haemodynamics. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2018;17(3):23–32. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32. In Russian].
7. Bordy R, Totson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(7):404–420. doi:10.1038/s41584-018-0022-8

8. Крупаткин А. И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Физиология человека. 2018;44(5):103–114. doi:10.1134/S0131164618050077 [Krupatkin AI. Oscillatory processes in the diagnosis of the state of microvascular-tissue systems. Human Physiology. 2018;44(5):103–114. doi:10.1134/S0131164618050077. In Russian].
9. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. doi:10.14412/1995-4484-2014-8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):8–26. doi:10.14412/1995-4484-2014-8-26. In Russian].
10. Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Татарина О. В. Моноили комбинированная антигипертензивная терапия у женщин с артериальной гипертензией и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений: что лучше? Медицинский совет. 2017;(20):40–44. doi:10.21518/2079-701X-2017-20-40-44 [Stryuk RI, Brytkova YV, Tatarina OV. Mono- or combined antihypertensive therapy in women with arterial hypertension and moderate risk of cardiovascular diseases: what's better? Medical Council. 2017;(20):40–44. doi:10.21518/2079-701X-2017-20-40-44. In Russian].
11. Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):5–22. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22 [Sagaidachnyi AA. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. Regional Geodynamics and Microcirculation. 2018;17(3):5–22. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. In Russian].
12. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Павлов В. И., Самойленко В. В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003;43(5):60–67 [Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, Samoilenko VV. Microcirculation in hypertension. Kardiologiya. 2003;43(5):60–67. In Russian].
13. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. Д., Тишков А. В., Митрейкин В. Ф., Власов Т. Д. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):211–218. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218 [Vasina EYu, Malakhova ZL, Anosov ID, Tishkov AV, Mitreikin VF, Vlasov TD. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):211–218. In Russian].
14. Стрюк Р. И., Абдуразакова А. М., Голикова А. А., Брыткова Я. В. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе и при беременности. Кардиология. 2012;52(7):3641 [Strjuk RI, Abdurazakova AM, Golikova AA, Brytkova Ya V. Vegetative status in women with hypertension in perimenopause and during pregnancy. Kardiologiya. 2012;52(7):3641. In Russian].
15. Knock GA, Heads RJ. Signalling mechanisms in the cardiovascular protective effects of estrogen: with a focus on rapid/membrane signaling. Curr Res Physiol. 2021;4:103–118. doi:10.1016/j.crphys.2021.03.003
16. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A, Hermenegildo C. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. J Physiol. 2019;597(19):4873–4886. doi:10.1113/JP278063
17. Остроумова О. Д., Голобородова И. В. Артериальная гипертензия и менопаузальный период. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):115–127. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-115-127 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Hypertension and menopause. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):115–127. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-115-127. In Russian].
18. Patik JC, Christmas KM, Hurr C, Brothers RM. Impaired endothelium vasodilation in the cutaneous microvasculature of young obese adults. Microvasc Res. 2016;104:63–68. doi:10.1016/j.mvr.2015.11.007
19. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Peroni D, Rossi M et al. Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(2):306–312. doi:10.1016/j.numecd.2019.09.007
20. de Boer MP, Wijnstok NJ, Serne EH, Eringa EC, Stehouwer CD, Flyvbjerg A et al. Body mass index is related to microvascular vasomotion, this is partly explained by adiponectin. Eur J Clin Invest. 2014;44(7):660–667. doi:10.1111/eci.12284
21. Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Михайлова М. А., Дадаева В. А., Васильев Д. К. и др. Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением. Профилактическая медицина. 2020;23(5):144–151. doi:10.17116/profmed202023051144 [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Mikhailova MA, Dadaeva VA, Vasilyev DK et al. Skin microvascular change in men with normal arterial pressure depending on body mass index. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(5):144–151. doi:10.17116/profmed202023051144. In Russian].
22. Елисеева Л. Н., Бочарникова М. И., Адамчик А. С., Самородская Н. А., Нассер Али Салех Аль-Кухали. Некоторые особенности нарушений системы микроциркуляции у больных гипертонической болезнью при ожирении. Кубанский научный медицинский вестник. 2012;130(1):41–45. [Eliseeva LN, Bocharnikova MI, Adamchik AS, Samorodskaya NA, Nasser Ali Saleh Al-Kukhali. Some features of disorders of the microcirculation system in patients with hypertension and obesity. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2012;130(1):41–45. In Russian].
23. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. Rev Endocr Metab Disord. 2013;14(1):69–76. doi:10.1007/s11154-013-9236-x
24. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Rev Endocr Metab Disord. 2013;14(1):29–38. doi:10.1007/s11154-012-9231-7
25. Gryglewska B, Necki M, Cwynar M, Baron T, Grodzicki T. Neurogenic and myogenic resting skin blood flowmotion in subjects with masked hypertension. J Physiol Pharmacol. 2010;61(5):551–558.
26. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of shortterm antihypertensive treatment. J Hypertens. 2011;29(8):1569–1576. doi:10.1097/HJH.0b013e328348b653
27. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49–60. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60 [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2010;9(1):49–60. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60. In Russian].
28. Шимањский Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Холопова И. В., Блинова Т. В. и др. Влияние гипертонической болезни на микроциркуляторные нарушения у пациентов с ревматоидным артритом. Регионарное кровообращение

и микроциркуляция. 2022;21(2):26–36. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36 [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lapin SV, Kholopova IV, Blinova TV et al. Effect of hypertension on microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2022;21(2):26–36. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36. In Russian].

Информация об авторах

Самородская Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9723-1176, e-mail: samnatdoc@mail.ru;

Елисеева Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5275-3261, e-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

Author information

Natalia A. Samorodskaya, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-9723-1176, e-mail: samnatdoc@mail.ru;

Lyudmila N. Eliseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Therapy Department, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-5275-3261, e-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24-008.4:616.831-005



Влияние нарушений дыхания во сне на восстановление у пациентов с “wake-up” инсультом

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

Контактная информация:
Бочкарев Михаил Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
03.08.23 и принята к печати 01.09.23.*

Резюме

Актуальность. Инсульт пробуждения (wake-up stroke, WUS) часто сочетается с нарушениями дыхания во сне (НДС) и потенциально может иметь более неблагоприятное течение. **Цель исследования** — проспективное исследование пациентов с ишемическим инсультом с оценкой ассоциации времени возникновения инсульта и характера НДС, а также влияния инсульта пробуждения на восстановление и тяжесть инсульта. **Материалы и методы.** Пациентам 18–85 лет с острым ишемическим инсультом, поступившим в течение 24 часов от момента начала симптомов в отделение нейрореанимации в первые сутки госпитализации, выполнялся респираторный мониторинг для оценки характера и тяжести НДС. За период с 2018 по 2023 год скринировано 2122 больных, респираторное мониторирование выполнено 639 пациентам, в окончательный анализ включены данные 292 пациентов. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале NIHSS, тип инсульта определялся по классификации TOAST. WUS считался при выявлении симптомов при пробуждении. Функциональное состояние оценивалось по индексу Бартел, исходы реабилитации — по модифицированной шкале Рэнкина. Кумулятивная конечная точка включала смерть по любой причине, новый несмертельный инфаркт миокарда, новый несмертельный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, экстренную реваскуляризацию или экстренную госпитализацию в связи с обострением сердечно-сосудистого заболевания. **Результаты.** Выявлен WUS у 101 пациента (34,6%). В группе WUS чаще встречался сахарный диабет и были выше уровень NIHSS ($p = 0,021$) и индекс Бартел ($p = 0,026$) при выписке, значительно реже выполнялась тромболитическая терапия и экстренные эндоваскулярные процедуры ($p = 0,007$), что в большинстве случаев связано с госпитализацией в сроки за пределами «терапевтического окна» ($p < 0,001$). Конечные точки достигнуты в 21,6% при медиане наблюдения 209 дней. Не выявлено значимых различий основных показателей характера и тяжести НДС в группах разной степени тяжести и патогенетического типа инсульта. Наиболее значимыми факторами в отношении индекса Бартел были тяжесть инсульта при выписке ($p < 0,001$) и возраст ($p < 0,001$). А на тяжесть инсульта при выписке влияли больше всего проводимая тромболитическая терапия ($p = 0,006$) и тяжесть инсульта при поступлении ($p < 0,001$). **Выводы.** В нашем исследовании не выявлено описанной ранее более высокой встречаемости НДС при WUS. Лучшие исходы были у лиц, получивших реперфу-

зионную терапию, поэтому пациенты с WUS должны быть госпитализированы в стационар, где возможно проведение реперфузионной терапии. Более низкие значения индекса Бартел при выписке пациентов с WUS могут характеризовать их более низкий реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, апноэ во сне, инсульт, wake-up stroke, реабилитационный потенциал

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Головкова-Кучерявая М. С., Осипенко С. И., Сviryaev Ю. В., Янишевский С. Н. Влияние нарушений дыхания во сне на восстановление у пациентов с “wake-up” инсультом. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):628–637. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-628-637. EDN: BXAWUU

Effect of sleep-disordered breathing on recovery in patients with “wake-up” stroke

L. S. Korostovtseva, M. V. Bochkarev,
M. S. Golovkova-Kucheryavaya, S. I. Osipenko,
Yu. V. Sviryaev, S. N. Yanishevsky
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Bochkarev,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–49.
E-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

*Received 3 August 2023;
accepted 1 September 2023.*

Abstract

Background. Wake-up stroke (WUS) is often combined with sleep-disordered breathing and may potentially have a more unfavorable course. **Objective** — to evaluate the association between the time of stroke onset and the pattern of sleep-disordered breathing, as well as the effect of wake-up stroke on stroke recovery and stroke severity in patients with ischemic stroke. **Design and methods.** We included patients 18–85 years old with acute ischemic stroke admitted within 24 hours of symptom onset to the neurological resuscitation unit, and performed polygraphy within the first day of hospitalization to assess the parameters and severity of sleep-disordered breathing. In 2018–2023, 2122 patients were screened, polygraphy was performed in 639 patients, and data from 292 patients were included in the final analysis. Stroke severity was assessed using the NIHSS scale, stroke type was determined using the TOAST classification. WUS was considered when symptoms were detected upon awakening. Functional status was assessed by the Barthel index, and rehabilitation outcomes by the modified Rankin scale. The cumulative end point included death from any cause, new nonfatal myocardial infarction, new nonfatal stroke/transient ischemic attack, emergency revascularization, or emergency hospitalization due to exacerbation of cardiovascular disease. **Results.** WUS was detected in 101 patients (34,6%). The WUS group had more frequent diabetes mellitus and higher NIHSS ($p = 0,021$) and Barthel index ($p = 0,026$) at discharge, less frequent thrombolytic therapy and emergency endovascular procedures ($p = 0,007$) which in most cases was associated with hospitalization in time beyond the therapeutic window ($p < 0,001$). Endpoints were reached in 21,6% with a median follow-up of 209 days. No significant differences were found in the main indices of sleep-disordered breathing in groups of different severity and pathogenetic type of stroke. The most significant factors related to Barthel index were stroke severity at discharge ($p < 0,001$) and age ($p < 0,001$). Stroke severity at discharge was most influenced by thrombolytic therapy ($p = 0,006$) and stroke severity on admission ($p < 0,001$). **Conclusions.** Our study did not show the previously described higher incidence of sleep-disordered breathing

in WUS. The best outcomes were in subjects who received reperfusion therapy. Patients with WUS should be hospitalized in a hospital where reperfusion therapy is available. Lower Barthel index values at discharge of patients with WUS may characterize their lower rehabilitation potential.

Key words: sleep-disordered breathing, sleep apnea, stroke, wake-up stroke, rehabilitation potential

For citation: Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Golovkova-Kucheryavaya MS, Osipenko SI, Sviryaev YuV, Yanishevsky SN. Effect of sleep-disordered breathing on recovery in patients with “wake-up” stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):628–637. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-628-637. EDN: BXAWUU

Введение

Инсульт пробуждения (wake-up stroke, WUS) — это нарушение мозгового кровообращения, возникающее во время сна, при этом на момент засыпания симптомов нет, а при пробуждении отмечается неврологический дефицит [1]. Этот подтип выделяется условно, однако имеет определенные особенности, в частности, невозможность точного определения времени начала инсульта и часто выход за пределы «терапевтического окна» лечения, что значительно ограничивает возможности восстановления кровотока. Распространенность WUS высока и составляет от 14 % до 29,6 % при ишемическом инсульте [1]. Есть данные о циркадианной закономерности развития инсульта [2]. Так, отмечается повышенный риск развития транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов в ранние и поздние утренние часы, что может быть объяснено циркадианными факторами в виде усиления агрегации тромбоцитов, снижения тромболиза, увеличения высвобождения провоспалительных факторов, колебаний артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с повышением в ранние утренние часы, возрастания уровня катехоламинов, отражающего пик циркадианной симпатической активности и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2], а также факторами, связанными с нарушениями сна, например, с нарушениями дыхания во сне (НДС) — интермиттирующей гипоксией, нарушений ритма сердца, гипоперфузией головного мозга на фоне апноэ во сне [3]. НДС являются группой различных по этиологии и патогенезу патологических состояний, характеризующихся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или снижения вентиляции (преимущественно или исключительно) в период сна [4], и часто встречаются у пациентов с ишемическим инсультом. Результаты метаанализа A. Seiler и соавторов (2021) свидетельствуют о наличии НДС у 71 % пациентов с ОНМК и ТИА [5]. Обструктивное апноэ во время сна (ОАС), наиболее часто встречающийся тип НДС, — известный фактор риска развития ишемического инсульта [3], но НДС могут также возникать и на фоне инсульта. Связь между WUS

и НДС была выявлена в нескольких исследованиях [6]. Кроме того, WUS был связан с некоторыми подтипами инсульта (в частности, с кардиоэмболическим), которые чаще наблюдаются и у пациентов с НДС [7]. По данным метаанализа исследований, при WUS чаще выявляются ОАС и НДС тяжелой степени [8]. Учитывая, что НДС могут влиять на возникновение и тяжесть WUS, понимание взаимосвязи между НДС и WUS важно для ранней профилактики и лечения инсульта.

Цель исследования — проспективное исследование пациентов с ишемическим инсультом направлено на оценку ассоциации времени возникновения инсульта и характера НДС, а также влияния WUS на восстановление и тяжесть инсульта.

Материалы и методы

Исследование было организовано как открытое, обсервационное, когортное. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования в 2018 г. одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 1612–21–02), в последующем набор был продлен по протоколу № 2911–22.

Все пациенты (или их представители) перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Среди пациентов, поступивших в инсультное отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период 2018–2023 годов, мы отобрали тех, кто соответствовал критериям включения/исключения. Критерии включения: госпитализация в инсультное отделение в течение 24 часов от начала симптомов, возраст 18–85 лет, ишемический инсульт, подтвержденный клиническими и нейровизуализационными исследованиями (магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная (КТ) томография), вызванный окклюзией передней, средней или задней мозговой артерии и их ветвей, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: нарушение сознания, первичный геморрагический инсульт, необходимость интубации или подачи кислорода > 2 л/мин,

клинически нестабильное или угрожающее жизни состояние, застойная сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ($\leq 45\%$) или III–IV функциональный класс, известные психические заболевания, известные прогрессирующие неврологические заболевания, сопутствующий прием бензодиазепинов, наркомания или алкоголизм, беременность, невозможность участия в исследовании, невалидное исследование сна, проведение неинвазивной вентиляции до развития инсульта.

При поступлении все пациенты проходили стандартные рутинные диагностические процедуры и получали стандартное лечение в соответствии с рекомендациями по ведению больных в остром периоде ишемического инсульта.

Неврологический статус и его динамика в остром периоде инсульта оценивались в рамках рутинного клинического обследования по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) при поступлении и при выписке (баллы от 0 до 42, более высокие значения свидетельствуют о более тяжелом течении инсульта): 0 — отсутствие инсульта, 1–4 — легкая степень инсульта, 5–15 — средняя степень инсульта, 16–42 — тяжелая степень инсульта [9]. Функциональное состояние и исходы оценивались при поступлении и при выписке с использованием следующих инструментов: индекс активности Бартел (от 0 до 100 баллов, более высокие значения свидетельствуют о более высоком уровне выполнения повседневной деятельности [10], mRS — модифицированная шкала Рэнкина [11] для оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации.

Инсульт считали WUS при выявлении симптомов при пробуждении и отсутствии их на момент отхода пациента ко сну.

Информация об анамнезе сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии собиралась в рамках рутинного клинического обследования и из медицинской документации. Нейровизуализационные исследования (КТ и/или МРТ) для верификации диагноза проводились всем пациентам при поступлении. Для определения этиологических подтипов ишемического инсульта использовалась классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [12]), согласно которой ишемический инсульт подразделяется на следующие подтипы: (1) кардиоэмболический; (2) атеротромботический; (3) окклюзия мелких сосудов (лакунарный инсульт); (4) инсульт другой установленной этиологии и (5) инсульт неустановленной этиологии.

При поступлении в клинику проводился стандартный забор крови, оценивались следующие по-

казатели: общий анализ крови, биохимические тесты, включая липидный профиль, креатинин (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI), глюкоза, С-реактивный белок, фибриноген.

Оценка нарушений дыхания во сне проводилась с помощью респираторного монитора Nox T3 (Nox Medical, Исландия) в первые 72 часа после поступления и включало регистрацию следующих параметров: ороназальный воздушный поток, пульсоксиметр, движения живота и грудной клетки методом индуктивной плетизмографии, положение тела. Балльная оценка событий, связанных со сном, проводилась вручную двумя обученными специалистами в соответствии с правилами AASM 2.4 [13]. Оценивались следующие параметры: индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ, эпизодов/ч), индекс десатураций кислорода (ИД, эпизодов/ч), среднее и минимальное значение SpO_2 (%), доля времени с $SpO_2 < 90\%$ и $< 85\%$. На основании ИАГ были выделены следующие степени тяжести НДС: легкая (ИАГ 5–14,9 эпизодов/ч), средняя (ИАГ 15–29,9 эпизодов/ч) и тяжелая степень (ИАГ ≥ 30 эпизодов/ч). Всего за период 2018–2023 гг. было скринировано 2122 пациента, поступивших с подозрением на инсульт в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (средний возраст $65,7 \pm 13,6$ года, мужчин 1036 (49%), оценка по шкале NIHSS 3 (0:32)). В соответствии с критериями включения/исключения 639 человек были признаны соответствующими критериям и прошли респираторный мониторинг. В связи с невалидными результатами исследования сна, отказом от информированного согласия, ранним выбытием или поздним выявлением критериев исключения 311 пациентов были исключены. Из 328 пациентов данные по связи времени возникновения инсульта с исходами были получены для 292 человек.

Сбор информации о конечных точках проводился во время контрольных визитов, запланированных через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Все пациенты приглашались на амбулаторные очные визиты, однако в случае неявки сбор данных осуществлялся по телефону. При необходимости проводились внеплановые визиты. В случае отсутствия контакта использовались последние известные данные. Период наблюдения оценивался как время от даты включения до даты последнего визита и/или даты последней известной информации (полученной от родственников/опекунов пациентов или врачей, из медицинской документации). Кумулятивная конечная точка включала: смерть по любой причине, новый несмертельный инфаркт миокарда (МИ), новый несмертельный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), экстренные реваскуляризации

и экстренные госпитализации в связи с обострением сердечно-сосудистого заболевания. Медиана времени наблюдения составила 209 дней (25–75%: 30–847 дней).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics v.26.0. Импутация отсутствующих значений не проводилась. Распределение непрерывных переменных оценивалось с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или как медиана (Me) и минимальное и максимальное значения (Min; Max), в зависимости от типа распределения. Номинальные переменные представлены в виде частот и/или процентов. Для сравнения категориальных переменных в двух независимых группах использовали тест Хи-квадрат и тест Фишера, а для сравнения частот в связанных выборках — тест Макнемара. Непрерывные переменные сравнивали с помощью тестов Манна–Уитни (2 группы) или Крускала–Уоллиса (более 2 групп). Для сравнения связанных выборок использовали ANOVA или тест Вилкоксона. Для оценки ассоциаций между переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Для оценки выживаемости применялся анализ Каплана–Мейера с оценкой по критерию Log Rank. Для оценки предикторов применялся анализ Кокс-регрессии с обратным пошаговым отбором. В качестве зависимой переменной включали возникновение кумулятивной конечной точки. В качестве потенциальных независимых переменных мы включили следующие факторы, исходя из общего представления об их потенциальной связи с исходом и результатов линейного регрессионного анализа (переменные считались значимыми при уровне $p < 0,2$): возраст (непрерывный), пол (мужской/женский), оценка по шкале NIHSS при выписке (непрерывная), тромболитическая терапия при поступлении (да/нет), экстренное сосудистое вмешательство при инсульте при поступлении (да/нет), предыдущий инсульт (да/нет), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (да/нет), сахарный диабет (да/нет), фибрилляция предсердий (да/нет), WUS (да/нет), индекс апноэ-гипопноэ (непрерывная). Переменные с высокой коллинеарностью не включались в модель одновременно; в этом случае выбор основывался на клиническом понимании большей значимости параметра. Все статистические тесты были двусторонними, был принят уровень значимости 5%. Округление производилось до сотых, в случае пограничных значений — до тысячных.

Результаты

Всего в анализ включены данные 292 человек, из них 161 (55,1%) мужчина. Средний возраст — $65,3 \pm 11,2$ года. У 59 пациентов (20,2%) ОНМК в вертебро-базилярном бассейне (из них у 22 в бассейне задних мозговых артерий), у 234 (80,1%) — в других бассейнах. По патогенетическим вариантам согласно классификации TOAST распределение было следующим: атеротромботический — у 51 (17,5%), кардиоэмболический — у 94 (32,2%), лакунарный — у 33 (11,3%), инсульт другой установленной этиологии — у 7 (2,4%) и инсульт неустановленной этиологии — у 107 (36,6%). По вовлечению сосудистых бассейнов: СМА — 226 (77,4%), ПМА — 3 (1%), ЗМА — 11 (3,8%), ВББ (исключая ЗМА) — 31 (10,6%), несколько бассейнов — 107 (36,6%). Выраженность симптомов в соответствии с NIHSS: легкая степень — 137 (46,9%), средней тяжести — 123 (42,1%), тяжелая степень — 32 (11%). Тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнена 45 пациентам (15,4%), экстренные эндоваскулярные процедуры (тромбэкстракция, тромбаспирация) — 57 (19,5%).

По времени возникновения симптомов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у 101 (34,6%) пациента инсульт классифицирован как «инсульт пробуждения» (WUS), при этом у 87 (29,8%) время развития симптомов пришлось на временной отрезок от 00:01 до 08:00, у 158 (54,1%) — от 08:01 до 16:00 и у 47 (16,1%) — от 16:01 до 00:00. По половозрастным характеристикам (табл. 1) пациенты с WUS не отличались от пациентов с инсультом, возникшим во время бодрствования ($p = 0,98$ для возраста, $p = 0,54$ для пола). По патогенетическим вариантам согласно классификации TOAST ($p = 0,20$), вовлеченности сосудистых бассейнов ($p = 0,99$), выраженности неврологического дефицита ($p = 0,86$) и частоте тяжелого инсульта по шкале NIHSS при поступлении ($p = 0,73$) различий не выявлено (табл. 2). В группе WUS были выше уровень NIHSS ($p = 0,021$) и индекс Бартел ($p = 0,026$) при выписке.

Закономерно в группе WUS значительно реже выполнялись ТЛТ (5 (11,1%) и 40 (20,9%), $\chi^2 = 12,961$, $p < 0,001$) и экстренные эндоваскулярные процедуры (тромбэкстракция, тромбаспирация) (11 (10,9%) и 46 (24,1%), $\chi^2 = 7,319$, $p = 0,007$), что в большинстве случаев связано с госпитализацией в сроки за пределами «терапевтического окна» [7,3 (1,1; 23,5) против 2,5 (0,25; 24) ч], $p < 0,001$). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, дислипидемия, ОНМК в анамнезе (табл. 1). Сахарный диабет чаще выявлялся среди WUS ($p = 0,049$). Значимые НДС

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОЙ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

| Показатель | Всего (n = 292) | “Wake-up stroke” (n = 101) | Не “wake-up stroke” (n = 191) | Значение p |
|--|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Пол (м), n (%) | 161 (55,1%) | 53 (52,5%) | 108 (56,5%) | $\chi^2 = 0,442, p = 0,51$ |
| Возраст, годы | 65,3±11,2 | 65,6±10,6 | 65,2±11,6 | p = 0,98 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 250 (85,6%) | 83 (82,2%) | 167 (87,4%) | $\chi^2 = 0,026, p = 0,87$ |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 85 (29,1%) | 23 (22,8%) | 62 (32,5%) | $\chi^2 = 1,447, p = 0,23$ |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 81 (27,7%) | 23 (22,8%) | 58 (30,4%) | $\chi^2 = 1,156, p = 0,28$ |
| Нарушения проведения ритма, n (%) | 22 (7,5%) | 5 (5%) | 17 (8,9%) | $\chi^2 = 0,930, p = 0,34$ |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 130 (44,5%) | 44 (43,6%) | 86 (45%) | $\chi^2 = 0,067, p = 0,80$ |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 47 (16,1%) | 17 (16,8%) | 30 (15,7%) | $\chi^2 = 0,246, p = 0,62$ |
| Клапанные пороки сердца, n (%) | 28 (9,6%) | 6 (5,9%) | 22 (11,5%) | $\chi^2 = 1,920, p = 0,17$ |
| Другие (миксома, кардиомиопатии, ООС и другие) | 9 (3%) | 4 (4%) | 5 (2,6%) | $\chi^2 = 0,794, p = 0,373$ |
| Сахарный диабет, n (%) | 65 (22,3%) | 28 (27,7%) | 37 (19,4%) | $\chi^2 = 3,881, p = 0,049$ |
| Дислипидемия, n (%) | 154 (52,7%) | 52 (51,5%) | 102 (53,4%) | $\chi^2 = 0,077, p = 0,78$ |
| Ожирение, n (%) | 69 (23,6%) | 27 (26,7%) | 42 (22%) | $\chi^2 = 1,539, p = 0,22$ |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 22 (7,5%) | 5 (5%) | 17 (8,9%) | $\chi^2 = 0,983, p = 0,32$ |
| Тромбофилии, антифосфолипидный синдром, n (%) | 4 (1,4%) | 2 (2%) | 2 (1%) | $\chi^2 = 0,010, p = 0,99$ |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 91 (31,2%) | 34 (38,6%) | 57 (32%) | $\chi^2 = 1,145, p = 0,29$ |
| Патология щитовидной железы, n (%) | 23 (7,9%) | 7 (6,9%) | 16 (8,4%) | $\chi^2 = 0,031, p = 0,86$ |
| Онкологические заболевания, n (%) | 16 (5,5%) | 5 (5%) | 11 (5,8%) | $\chi^2 = 0,020, p = 0,89$ |

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ООС — открытое овальное окно.

(ИАГ ≥ 5 эпизодов/час) выявлены у 201 пациента (68,8%), из них легкая степень — у 64 (21,9%), средняя — у 56 (19,2%), тяжелая — у 81 (27,7%). Не было выявлено значимых различий по основным показателям в сравниваемых группах (табл. 3). В наблюдаемой когорте за время наблюдения [медиана наблюдения 209 дней (25–75%: 30–847)] достигнуты 63 конечные точки (21,6% пациентов): смерть — у 28 (9,6%), инсульт/ТИА — у 17 (5,8%), инфаркт миокарда — у 7 (2,4%), внеплановые госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, не связанные с указанными событиями, — 11. В группе WUS зарегистрировано 23 исхода (22,8%), а в группе не-WUS инсультов — 40 (20,9%) ($\chi^2 = 0,131, p = 0,72$). При построении кривых Каплана–Мейера период дожития в группе WUS была ниже

(30,7 (25,5; 35,6) мес.), чем в группе не-WUS (34,4 (30,3; 38,6) мес.), однако различия не достигли статистической значимости: Log Rank $\chi^2 = 0,22$ ($p = 0,64$) (рис.). Также не выявлено различий в выживаемости в зависимости от наличия и выраженности НДС: Log Rank $\chi^2 = 0,484, p = 0,92$.

При оценке влияния на NIHSS при выписке различных факторов наиболее значимыми были проводимая ТЛТ [ОШ –1,8: 95% ДИ (–3,14; –0,55), $p = 0,06$] и значения NIHSS при поступлении [ОШ 0,35; 95% ДИ 0,26–0,43, $p < 0,001$] (табл. 4). Модель была значима ($p < 0,001$), объясняя 30,5% вариаций значения NIHSS.

При оценке факторов на функциональную активность по индексу Бартел при выписке наиболее значимыми были значения NIHSS при выписке

**ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ШКАЛ ОЦЕНКИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА**

| Показатель | Всего (n = 292) | “Wake-up stroke” (n = 101) | Не “wake-up stroke” (n = 191) | Значение p |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| NIHSS исходно, баллы | 5 (1; 31) | 5 (1; 27) (среднее 6,36) | 5 (1; 31) (среднее 6,98) | p = 0,86 |
| NIHSS исходно ≥ 5 баллов, n (%) | 137 (46,9%) | 43 (42,6%) | 94 (49,2%) | $\chi^2 = 1,170$, p = 0,28 |
| NIHSS при выписке, баллы | 3 (0; 23) | 3 (0; 18) (среднее 4,52) | 3 (0; 23) (среднее 3,63) | p = 0,021 |
| Индекс Бартел исходно, баллы | 55 (0; 100) | 57,5 (0; 100) | 55 (0; 100) | p = 0,46 |
| Индекс Бартел при выписке, баллы | 90 (0; 100) | 87,5 (0; 100) | 90 (0; 100) | p = 0,026 |
| mRS исходно, баллы | 3 (0; 5) | 3 (1; 5) | 3 (0; 5) | p = 0,67 |
| mRS при выписке, баллы | 3 (0; 6) | 3 (1; 6) | 3 (0; 5) | p = 0,12 |

Примечание: NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; mRS — модифицированная шкала Рэнкина.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ

| Показатель | Всего (n = 292) | WUS (n = 102) | Не WUS (n = 263) | Значение p |
|---|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------|
| НДС (ИАГ ≥ 5 эп/ч), n (%) | 201 (68,8%) | 71 (78%) | 130 (74,7%) | $\chi^2 = 0,357$, p = 0,55 |
| ИАГ, эпизоды/час сна | 16,6 (0,0; 87,8) | 15,7 (0,0; 77,1) | 16,9 (0,0; 87,8) | p = 0,60 |
| Индекс десатураций, эпизоды/час сна | 12,9 (0,0; 80,9) | 12,3 (0,0; 79,3) | 13,1 (0,0; 80,9) | p = 0,94 |
| Средний уровень SpO ₂ , % | 92,9 (78,7; 99,0) | 92,5 (82,8; 97,7) | 93,0 (78,7; 99,0) | p = 0,10 |
| Минимальный уровень SpO ₂ , % | 81,0 (51,0; 97,0) | 81,0 (51,0; 93,0) | 81,0 (52,0; 97,0) | p = 0,80 |
| SpO ₂ < 90%, доля времени ночью, % | 4,4 (0,0; 77,3) | 5,1 (0,0; 75,7) | 4,1 (0,0; 77,3) | p = 0,49 |
| SpO ₂ < 85%, доля времени ночью, % | 0,1 (0,0; 43,1) | 0,2 (0,0; 29,5) | 0,1 (0,0; 43,1) | p = 0,83 |

Примечание: НДС — нарушения дыхания во сне; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; SpO₂ — насыщение крови кислородом.

ске [ОШ — 2,38; 95% ДИ (–3,03; –1,72), p < 0,001] и возраст [ОШ 0,34; 95% ДИ 0,26–0,43, p < 0,001] (табл. 4). Модель объясняла 33,1% вариаций индекса Бартел (p < 0,001).

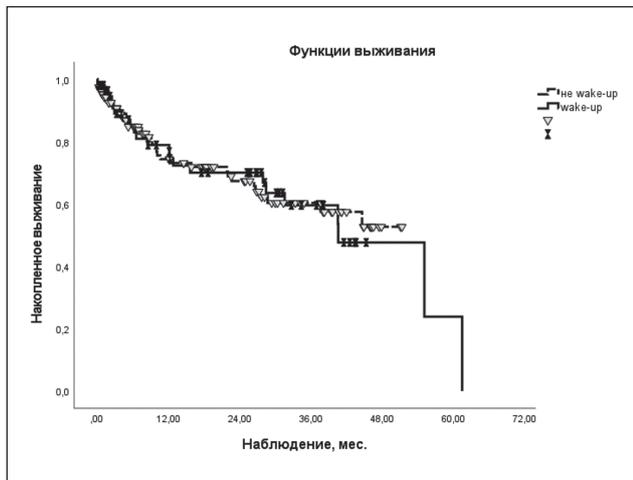
Обсуждение

Данные нашего анализа показали достаточно высокую встречаемость WUS среди пациентов с ишемическим инсультом — 34,6%, что несколько выше показателей, описанных в других исследова-

ниях [1]. В обследованной нами группе преобладали пациенты с инсультом легкой степени тяжести (46%). По данным проведенного анализа, пациенты с WUS характеризовались более высокой встречаемостью сахарного диабета, более высокими показателями тяжести инсульта по шкале NIHSS и более выраженными нарушениями активности в повседневной жизни по индексу Бартел при выписке.

В нашей когорте пациентов конечных точек достигли 21,6% пациентов при медиане наблюдения

Рисунок. Кривые Каплана–Мейера в группах пациентов с инсультом “wake-up” и “не wake-up”



около 6 мес., из них у 9,6% зарегистрирован летальный исход. У пациентов с WUS показатели смертности были несколько выше, а медиана дожития ниже, чем у больных с не-WUS, однако различия не были статистически значимы. По данным метаанализа 13 исследований, оценивающих взаимосвязь НДС у пациентов с WUS, выявлено [8], что такие показатели тяжести НДС, как ИАГ (отношение шансов (ОШ) 7,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38; 14,11), $p = 0,02$) и ИД (ОШ: 3,85; 95% ДИ 0,26, 7,44; $p = 0,0035$) у них были выше, чем у пациентов без WUS. Кроме того, при WUS чаще выявляется ОАС, НДС тяжелой степени. Полученные данные не подтверждают прогностической значимости основных показателей НДС среди пациентов с WUS, что может быть обусловлено рядом факторов, таких как жесткие критерии включения, а особен-

Таблица 4

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ИНСУЛЬТА ПО ШКАЛЕ NIHSS И НА ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ ПО ИНДЕКСУ БАРТЕЛ ПРИ ВЫПИСКЕ

| Показатель | Факторы, влияющие на тяжесть инсульта по шкале NIHSS при выписке | | Факторы, влияющие на повседневную активность по индексу Бартел при выписке | |
|---|--|--------------|--|--------------|
| | Отношение шансов (95% доверительный интервал) | Значение p | Отношение шансов (95% доверительный интервал) | Значение p |
| WUS (да) | 0,631 (-0,210; 1,472) | 0,141 | -5,014 (-11,359; 1,330) | 0,121 |
| Тромболитическая терапия (да) | -1,844 (-3,141; -0,546) | 0,006 | 9,101 (-0,426; 18,627) | 0,061 |
| Экстренное эндоваскулярное вмешательство (да) | -0,351 (-1,577; 0,875) | 0,573 | 8,509 (-0,598; 17,617) | 0,067 |
| Сахарный диабет (да) | -0,104 (-1,010; 0,803) | 0,822 | -1,491 (-8,337; 5,355) | 0,668 |
| Мужской пол (да) | 0,318 (-0,487; 1,123) | 0,437 | -5,557 (-11,568; 0,453) | 0,070 |
| Возраст, годы | 0,036 (-0,005; 0,077) | 0,086 | -0,501 (-0,801; -0,200) | 0,001 |
| Ишемическая болезнь сердца (да) | 0,558 (-0,313; 1,429) | 0,208 | -3,798 (-10,321; 2,725) | 0,252 |
| Фибрилляция предсердий (да) | 0,211 (-0,695; 1,117) | 0,646 | -4,899 (-11,691; 1,893) | 0,157 |
| ОНМК в анамнезе (да) | -0,088 (-0,928; 0,753) | 0,837 | -2,032 (-8,374; 4,310) | 0,528 |
| NIHSS исходно, баллы | 0,347 (0,260; 0,435) | < 0,001 | -2,382 (-3,039; -1,725) | < 0,001 |
| Индекс апноэ-гипопноэ, эпизоды в час сна | -0,003 (-0,023; 0,017) | 0,779 | -0,004 (-0,157; 0,148) | 0,954 |

Примечание: NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; WUS — wake-up stroke, «инсульт пробуждения»; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

но отсутствие потребности в кислороде > 2 л/мин, сложности с получением валидных результатов респираторного мониторинга, вероятно, приведшие к превалированию в исследуемой когорте пациентов с легкой степенью тяжести инсульта.

При оценке прогностической значимости неблагоприятными в отношении тяжести инсульта при выписке были исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS и отсутствие проведенного тромболизиса. Традиционно WUS считался противопоказанием к реперфузионной терапии из-за неизвестного времени начала инсульта. Однако последние достижения в области нейровизуализации и выявления пригодной для спасения ткани мозга привели к возобновлению интереса к реперфузионной терапии у отдельных категорий пациентов с WUS [14]. Исследование TRUST-CT (Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography) [15] показало, что проведение пациентам с WUS внутривенного тромболизиса на основании результатов компьютерной томографии (КТ) головного мозга с оценкой по ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score) > 7 баллов является целесообразным и безопасным. В нашем исследовании данный подход к оценке возможности реперфузионной терапии у пациентов с WUS (неизвестным сроком начала ОНМК) не применялся. Ограничения в визуализации КТ могут быть частично преодолены с помощью КТ-перфузии, хотя это требует более высокого уровня технической квалификации и значительной лучевой и контрастной нагрузки. В своем исследовании N. Morelli и соавторов (2015) использовали для отбора на внутривенный тромболизис КТ-перфузию следующие критерии: поражение объемом < 70 мл и зона ишемической полутени $> 20\%$, что позволило достичь таких же результатов восстановления в группе WUS, как и среди не-WUS.

В отношении реабилитации и влияния на восстановление по индексу Бартел в нашем исследовании были значимы возраст и тяжесть инсульта при поступлении. В исследовании P. R. Varretto и соавторов (2020) при проспективном наблюдении в течение 12 месяцев также не выявлено различий по респираторным показателям среди пациентов с WUS и не-WUS, однако у пациентов с ИАГ ≥ 20 /час отмечены худшие функциональные показатели по индексу Бартел через год [17]. Это позволяет предположить, что более тяжелые НДС (средней и тяжелой степени) при инсульте, независимо от статуса WUS, могут быть связаны с ухудшением восстановления, хотя в нашем исследовании данная гипотеза не нашла подтверждения.

Выводы

В нашем исследовании не выявлено описанной ранее более высокой встречаемости НДС при WUS. Лучшие исходы были зарегистрированы среди лиц, получивших реперфузионную терапию, поэтому пациенты с WUS должны быть госпитализированы в стационар, где возможно проведение ТЛТ или тромбэкстракции/тромбаспирации в расширенном временном окне с применением критериев к определению показаний к реперфузионной терапии по данным нейровизуализационных обследований. Более низкие значения индекса Бартел при выписке пациентов с WUS могут характеризовать их более низкий реабилитационный потенциал. Понимание и решение проблемы апноэ во сне у пациентов с WUS необходимо для оптимизации их лечения и улучшения исходов.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда, в соответствии с соглашением от 14.04.2022 № 42/2022, гранта Российского научного фонда, проект № 22–25–20155. / The study is supported by a grant from the St. Petersburg Science Foundation, in accordance with the agreement dated by April 14, 2022 № 42/2022, grant of the Russian Science Foundation, project № 22–25–20155.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Peter-Derex L, Derex L. Wake-up stroke: from pathophysiology to management. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101212. doi:10.1016/j.smrv.2019.101212
2. Korostovtseva LS, Kolomeichuk SN. Circadian factors in stroke: a clinician's perspective. *Cardiol Ther.* 2023;12:275–295. doi:10.1007/s40119-023-00313-w
3. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore M et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol.* 2020;27(7):1117–1136. doi:10.1111/ene.14201
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(7):e648–e654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904
6. Hsieh SW, Lai CL, Liu CK, Hsieh CF, Hsu CY. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol.* 2012;259(7):1433–9. doi:10.1007/s00415-011-6370-9
7. Tanimoto A, Mehndiratta P, Koo BB. Characteristics of wake-up stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1296–9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.021

8. Lu X, Liu W, Wang H. Investigating the association between wake-up stroke and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Neurol.* 2022;85(1):14–23. doi:10.1159/000517916

9. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012

10. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J.* 1965;14:61–5.

11. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J.* 1957;2:200–15.

12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35

13. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med.* 2017;13(5):665–6. doi:10.5664/jcsm.6576

14. Mac Grory B, Saldanha JJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M et al. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2006–2016. doi:10.1111/ene.14839

15. Sykora M, Kellert L, Michel P, Eskandari A, Feil K, Rémi J et al. Thrombolysis in stroke with unknown onset based on non-contrast computerized tomography (TRUST CT). *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e014265. doi:10.1161/JAHA.119.014265

16. Morelli N, Rota E, Immovilli P, Cosottini M, Giorgi-Pierfranceschi M, Magnacavallo A et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke. *Intern Emerg Med.* 2015;10:977–984. doi:10.1007/s11739-015-1299-0

17. Barreto PR, Diniz DLO, Lopes JP, Barroso MC, Daniele TMDC, de Bruin PFC et al. Obstructive sleep apnea and wake-up stroke — a 12 months prospective longitudinal study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104564. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104564

Информация об авторах:

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

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

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

Осипенко Софья Игоревна — ординатор 1-го года обучения по неврологии, Института медицинского образования, лаборант-исследователь, рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: osipenko_si@almazovcentre.ru;

Свиричев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных рас-

стройств Национального центра мирового уровня, «Центр персонализированной медицины» руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

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

Author information:

Ludmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Maria S. Golovkova-Kucheryavaya, MD, Researcher, Research Department of Arterial Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova_ms@almazovcentre.ru;

Sofya I. Osipenko, MD, 1st year Resident in Neurology, Institute of Medical Education, Research Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, e-mail: osipenko_si@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Leading Researcher, Head, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.03



Оценка эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики

Ю. В. Лунева, С. В. Поветкин, Е. Б. Артющкова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:
Лунева Юлия Владимировна,
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
ул. Центральная, д. 17а,
1-я Моква, Курский р-н, Курская обл.,
Россия, 305029.
E-mail: mocva@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
01.11.23 и принята к печати 07.12.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить возможность получения и степень дополнительного антигипертензивного эффекта, динамику параметров жесткости сосудистой стенки, показателей сосудистого возраста у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) при переводе с предшествующей терапии на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид в условиях типичной амбулаторной практики. **Материалы и методы.** В исследование были включены 25 пациентов с АГ 1–3-й степени, не имевших на момент скрининга достижения первого целевого уровня артериального давления (АД) (менее 140/90 мм рт. ст.). Осуществляли перевод больных с предшествующего антигипертензивного лечения на прием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (АРИФАМ, Сервье) в стартовой суточной дозе 5/1,5 мг, которая титровалась до 10/1,5 мг при недостижении целевого АД. Длительность активного наблюдения составила 2 месяца. В процессе терапии оценивали динамику АД, частоты сердечных сокращений, показателей жесткости артерий, биологического возраста сосудов, показателей качества жизни (опросник SF-36). **Результаты.** Комбинированная фармакотерапия с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид переносилась всеми пациентами удовлетворительно. В процессе фармакотерапии зарегистрировано значимое снижение систолического АД (САД) в среднем на $31,0 \pm 10,6$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — на $11,0 [7,0; 20,0]$ мм рт. ст., а достижение целевого уровня САД к концу 2-го месяца отмечено у 17 (68 %) пациентов, целевого уровня ДАД — у 100 % пациентов. Показано снижение параметров жесткости сосудистой стенки в виде уменьшения индекса САВИ ($p = 0,034$), снижения AI ($p = 0,0001$) и отношения PEP/ET — коэффициента Вайссlera ($p = 0,009$), а также показателя расчетного сосудистого возраста ($p = 0,0001$). Зафиксирована существенная ($p = 0,0001$) динамика большинства показателей качества жизни (SF-36) пациентов с АГ за исключением шкалы социального функционирования. **Заключение.** Замена рутинной амбулаторной антигипертензивной терапии (моно- или бикомпонентной) у пациентов с неконтролируемой АГ на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид сопровождалась дополнительным снижением АД в течение 8-недельного активного вмешательства, что обеспечивало

достижение целевого САД у 68% больных и целевого ДАД у 100% пациентов. Наряду с вышеуказанным зарегистрировано значимое позитивное изменение ряда показателей сосудистой жесткости, уменьшение сосудистого возраста и улучшение параметров качества жизни пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, индапамид, жесткость сосудов, сосудистый возраст, фармакотерапия

Для цитирования: Лунева Ю. В., Поветкин С. В., Артюшкова Е. Б. Оценка эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):638–647. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-638-647. EDN: CAFWRJ

Effectiveness of the fixed combination amlodipine/indapamide in hypertensive patients in real clinical practice

Yu. V. Luneva, S. V. Povetkin, E. B. Artyushkova
Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Yulia V. Luneva,
Kursk State Medical University,
17a Tsentral'naya str., 1st Mokva, Kursk
district, Kursk region, 305029 Russia.
E-mail: mocva@rambler.ru

*Received 1 November 2023;
accepted 7 December 2023.*

Abstract

Objective. To assess the possibility of obtaining and the degree of additional antihypertensive effect, the dynamics of vascular wall stiffness parameters, vascular age indicators in patients with uncontrolled hypertension (HTN) when transferring from previous therapy to a fixed combination of amlodipine/indapamide in typical outpatient practice. **Design and methods.** Twenty-five patients with 1–3 degree HTN who got a prescription of a fixed combination of amlodipine/indapamide (ARIFAM 5/1,5 or 10/1,5 mg, Servier) were included in the study. The follow-up duration was 2 months and included the following methods: clinical assessment (systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate), with titration of the drug dose every two weeks; double assessment (at the beginning and at the end of the study) of arterial stiffness based on the determination of the cardio-ankle vascular index (CAVI), biological age of vessels using the VaSeraVS-1500N volumetric sphygmography device, as well as quality of life indicators (SF-36 questionnaire). The reliability of changes in the studied parameters during active outpatient management of patients was assessed. **Results.** Combined pharmacotherapy using a fixed combination of amlodipine/indapamide was well tolerated by all patients. We recorded a significant decrease in SBP on average by $31,0 \pm 10,6$ mmHg, DBP by $11,0 [7,0; 20,0]$ mmHg, and the achievement of the target SBP level at the end of the 2nd month was shown in 17 (68%) patients, the target DBP level was found in 100% of patients. A significant decrease in vascular wall stiffness parameters was shown as a decrease in the CAVI index ($p = 0,034$), a decrease in AI ($p = 0,0001$) and the PEP/ET ratio of the Veissler coefficient ($p = 0,009$), as well as in the calculated vascular age indicator ($p = 0,00001$). Significant ($p = 0,0001$) changes were recorded for most data of quality of life (SF-36) in patients with HTN, with the exception of the social functioning scale. **Conclusions.** Combined pharmacotherapy of patients with 1–3 degree HTN with the inclusion of a fixed combination drug amlodipine/indapamide with prolonged release has a clear positive effect,

i. e. improved hemodynamic parameters, a significant reduction in vascular stiffness, a decrease in vascular age and improved quality of life.

Key words: hypertension, amlodipine, indapamide, vascular stiffness, vascular age, pharmacotherapy

For citation: Luneva YuV, Povetkin SV, Artyushkova EB. Effectiveness of a fixed combination of amlodipine/indapamide in hypertensive patients in real clinical practice. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(6):638–647. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-638-647. EDN: CAFWRJ

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к важным медико-социальным проблемам отечественного здравоохранения.

Данная патология является основным фактором риска болезней системы кровообращения, определяющих высокую инвалидизацию и смертность населения (в том числе трудоспособного возраста) индустриально развитых стран. Во многих исследованиях была продемонстрирована прямая зависимость между АГ и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и хронической сердечной недостаточности [1, 2]. В ряде исследований, метаанализов, специальных анализов подгрупп пациентов с АГ и ИБС крупных рандомизированных контролируемых исследований выявлено существование J-образной связи между достигнутым уровнем артериального давления (АД) и повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких больных [3]. Так, уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциирован с повышенным риском смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ИБС, ишемического и геморрагического инсультов [4]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая более 60% у лиц старше 60 лет [1]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, доказывают необходимость проведения ранней профилактики и лечения данного патологического состояния.

Таким образом, современные представления об эффективности фармакотерапии АГ включают в себя основные позиции: достижение целевых значений АД, обеспечение органопротективных эффектов, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), повышение комплаентности пациента к лечению.

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о благоприятном действии антигипертензивной терапии в отношении риска инфаркта миокарда у больных ИБС. Ранее проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивавших антигипертензивную терапию, показал, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска ИБС на 17% [4].

Понятие органопротекции подразумевает защиту органов-мишеней, к числу которых относится сосудистая стенка, в связи с чем важным условием эффективности антигипертензивной терапии является вазопротекция, оцениваемая по снижению показателей жесткости сосудистой стенки и показателей сосудистого возраста [5]. В некоторых исследованиях показана выраженная корреляция процентного показателя риска ССО с расчетным показателем «сосудистого возраста» [6, 7].

Антигипертензивный эффект лекарственных препаратов, а, следовательно, и прогноз тесно связаны с уровнем приверженности пациентов к назначенному лечению, в связи с чем важной позицией в рекомендациях по лечению пациентов с АГ является назначение фиксированных комбинаций лекарственных средств, когда это возможно.

В связи с вышесказанным одной из важных задач врачей-терапевтов, кардиологов и врачей общей практики является оптимизация фармакотерапии больных АГ, направленная на достижение баланса «эффективность/безопасность», защиту органов-мишеней, положительное влияние на приверженность пациентов к терапии и прогноз.

Цель исследования — оценить возможность получения и степень дополнительного антигипертензивного эффекта, динамику параметров жесткости сосудистой стенки, показателей сосудистого возраста у пациентов с неконтролируемой АГ при переводе с предшествующей терапии на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид в условиях типичной амбулаторной практики.

Материалы и методы

В исследование было включено 25 пациентов с АГ II стадии, 1–3-й степенью, не имевших на момент скрининга достижения первого целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) [2]. Дизайн исследования предполагал перевод больных с предшествующего антигипертензивного лечения (моно- или двухкомпонентная терапия) на прием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (АРИФАМ, Сервье). При включении пациентов в исследование оценивали также отсутствие противопоказаний к назначению фиксированной комбинации амло-

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

| Характеристика | Показатель |
|--|-----------------|
| Средний возраст, годы (M ± SD) | 57,1 ± 10,3 |
| Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Q25; Q75]) | 29,9 [28,5; 30] |
| Длительность АГ, годы (Me [Q25; Q75]) | 5,0 [3,0; 7,0] |
| Мужчины (n, %) | 10 (40%) |
| Женщины (n, %) | 15 (60%) |
| Пациенты с АГ 1-й степени (n, %) | 2 (8%) |
| Пациенты с АГ 2-й степени (n, %) | 15 (60%) |
| Пациенты с АГ 3-й степени (n, %) | 8 (32%) |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

дипина и индапамида. Уровень АД, достигнутый при реализации типичной амбулаторной фармакотерапии и зафиксированный при скрининговом обследовании, расценивали как исходное значение для определения антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид, которую назначали в стартовой суточной дозе 5/1,5 мг, которая титровалась до 10/1,5 мг при недостижении целевого АД. Контроль состояния (клинический статус, уровень АД, частота сердечных сокращений) пациентов и коррекция терапии проводились 1 раз в 2 недели. Длительность наблюдения составила 8 недель.

Клиническая характеристика больных, включенных в группу вмешательства, представлена в таблице 1. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом и заключительном визитах осуществлялось проведение инструментального обследования пациентов — объемная сфигмография с помощью аппарата VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония), оценка показателей качества жизни с использованием опросника SF-36 [8, 9].

По итогам сфигмографического исследования определяли следующие показатели: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), индекс аугментации (AI), t_b — время передачи пульсовой волны от области аортального клапана до середины манжеты на плече, t_{ba} — время прохождения пульсовой волны от сердца до лодыжки, PEP — период напряжения, ET — время изгнания, PEP/ET — коэффициент Вайсслера, биологический возраст артерий. Для оценки динамики показателей, имеющих двустороннее (справа/слева) измерение, определяли их средние величины.

Данные опросника SF-36 позволяли оценить ряд показателей: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, социальное функционирование, боль, жизнеспособность, общее здоровье, психическое здоровье.

Статистическую обработку данных производили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием программного пакета Statistica 10. Для оценки нормальности характера распределения данных использовали критерии Колмогорова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$ (где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение). Для показателей с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — первый (25%) и третий (75%) квартили соответственно. Для обработки количественных данных с нормальным типом распределения применяли параметрический метод — t -критерий Стьюдента. При характере распределения данных, отличном от нормального, использовали непараметрические методы — критерий Уилкоксона и Манна–Уитни для зависимых и независимых групп соответственно. Сравнение дискретных величин проводили в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 ; последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Переносимость приема фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у всех пациентов была хорошей; нежелательных лекарственных реакций

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИН/ИНДАПАМИД**

| Показатель | Исходно | В конце периода наблюдения | p |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|--------|
| САД, мм рт. ст. (Ме [Q25; Q75]) | 165,0 [158,0; 182,0] | 135,0 [130,0; 140,0] | 0,0001 |
| ДАД, мм рт. ст. (Ме [Q25; Q75]) | 88,0 [85,0; 100,0] | 80,0 [75,0; 80,0] | 0,0001 |
| ЧСС, уд/мин (Ме [Q25; Q75]) | 66,0 [60,0; 74,0] | 62,0 [60,0; 65,0] | 0,8 |

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

в процессе терапии не наблюдалось, отказов со стороны пациентов от приема препарата не было, что свидетельствует о достаточной клинической безопасности проведенной терапии.

В конце периода наблюдения зарегистрирована положительная динамика АД (табл. 2). Частота сердечных сокращений значимо не изменялась под влиянием приема фиксированной комбинации амлодипин/индапамид. Целевое САД было достигнуто у 17 человек (68%), целевое ДАД зафиксировано у 100% пациентов. Данный эффект обеспечивался приемом фиксированной комбинации амлодипин/индапамид в дозе 5/1,5 мг/сут. у 4 человек (16%), в остальных случаях использовали дозу 10/1,5 мг/сут. Сравнение относительной степени (%) снижения САД и ДАД в процессе 8-недельной терапии в подгруппах пациентов с 1–2-й степенью АГ (n = 17) и больных с 3-й степенью (n = 8) показало сопоставимость динамики АД. САД снизилось на 18,2% [17,1; 20,6] в первой подгруппе и на 21,8% [15,1; 24,1] во второй подгруппе

(p = 0,231); ДАД соответственно на 12,5% [8,33; 13,8] и 17,0% [11,1; 23,1] (p = 0,136). Однако частота достижения целевого САД была (p = 0,006) больше у больных первой подгруппы (n = 15) по сравнению с пациентами, имевшими более выраженную степень АГ (n = 2).

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки свидетельствовала об улучшении эластических характеристик артерий (табл. 3), что ассоциировалось со снижением показателя сосудистого возраста в конце периода активного наблюдения.

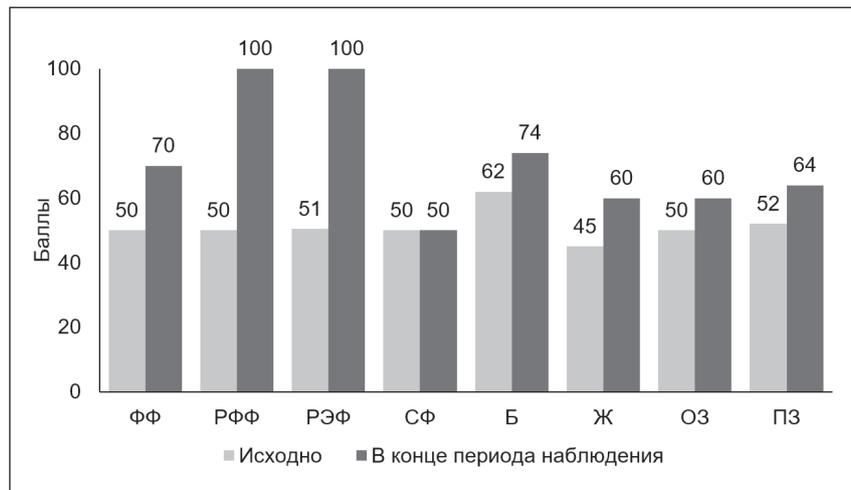
В проведенном нами исследовании выявлено уменьшение индекса САVI (p = 0,034), снижение AI (p = 0,0001) и отношения PEP/ET — коэффициента Вайсслера (p = 0,009), а также показателя расчетного сосудистого (или биологического) возраста (p = 0,0001).

Показатели качества жизни пациентов с АГ, оцениваемые по опроснику SF-36, продемонстрировали позитивную динамику (рис.) в виде улучшения ролевого физического функционирования, психиче-

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ
И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА В ПРОЦЕССЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИН/ИНДАПАМИД**

| Показатель | Исходно | В конце периода наблюдения | p |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------------|--------|
| САVI (Ме [Q25; Q75]) | 8,1 [7,35; 8,55] | 7,45 [6,8; 8,4] | 0,03 |
| AI (Ме [Q25; Q75]) | 1,17 [0,96; 1,41] | 1,01 [0,83; 1,06] | 0,0001 |
| tb, мсек (Ме [Q25; Q75]) | 71,5 [65,5; 80,0] | 67,5 [66,0; 75,5] | 0,9 |
| tba, мсек (Ме [Q25; Q75]) | 87,0 [73,0; 90,0] | 78,0 [71,0; 94,5] | 0,3 |
| ET, мсек (M ± SD) | 301,0 ± 39,6 | 306,8 ± 43,8 | 0,6 |
| PEP, мсек (Ме [Q25; Q75]) | 104,0 [85,0; 107,0] | 99,0 [75,0; 102,0] | 0,01 |
| PEP/ET (Ме [Q25; Q75]) | 0,33 [0,29; 0,36] | 0,31 [0,23; 0,34] | 0,009 |
| Сосудистый возраст, годы (M ± SD) | 61,0 ± 10,3 | 56,4 ± 9,78 | 0,0001 |

Рисунок. Динамика показателей качества жизни пациентов с артериальной гипертензией в процессе терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид



Примечание: ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье. Значимость изменения для всех показателей качества жизни пациентов составляет $p = 0,0001$, за исключением шкалы социального функционирования ($p = 0,1$).

ского здоровья и жизнеспособности ($p = 0,0001$), за исключением шкалы социального функционирования, которая изменялась статистически незначимо ($p = 0,126$).

Обсуждение

Отсутствие достижения целевых значений АД при проведении фармакотерапии у пациентов с АГ является значимым прогностическим фактором в отношении ССО.

Европейские рекомендации по АГ 2018 года во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [4].

В нашем исследовании при переводе больных с предшествующего антигипертензивного лечения (моно- или двухкомпонентная терапия) на прием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (АРИФАМ, Сервье) с целью оценки возможности получения и степени дополнительного антигипертензивного эффекта целевое САД было достигнуто у 17 человек (68%), целевое ДАД зафиксировано у 100% пациентов. Отмечалось снижение САД на $31,0 \pm 10,6$ мм рт. ст., снижение ДАД на $11,0 [7,0; 20,0]$ мм рт. ст. по сравнению с уровнем АД, зафиксированным в процессе проведения рутинной амбулаторной терапии. Данный эффект обеспечивался приемом фиксированной комбинации амлодипин/индапамид в дозе 5/1,5 мг/сут. у 4 человек (16%), в остальных случаях использовали дозу 10/1,5 мг/сут.

Результаты, полученные в данном исследовании, согласуются с результатами ряда работ, пред-

ставленных в литературе, где установлено, что комбинация амлодипина и индапамида была оптимальной для достижения целевых значений АД у большинства пациентов после перевода с рутинной схемы фармакотерапии [10, 11].

Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено в ретроспективном анализе исследования NESTOR CCB, в котором у пациентов с АГ 1–2-й степени, не достигших целевых уровней АД на фоне монотерапии индапамидом SR ($n = 135$, средний возраст 61 год) или эналаприлом ($n = 156$, средний возраст 60 лет), к терапии добавлялся амлодипин 5 мг с возможностью титрации до 10 мг. Через 52 недели отмечалось снижение САД на 26 ± 13 мм рт. ст. по сравнению с исходным в группе индапамида SR/амлодипина и на 21 ± 14 мм рт. ст. в группе эналаприла/амлодипина и индапамида ($p = 0,006$). А также процент пациентов, ответивших на терапию, был выше в группе индапамида ретард/амлодипина, чем в группе эналаприла/амлодипина (88% и 75% соответственно) [12].

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT (Effects of Fixed Combination of Indapamide Sustained-release with Amlodipine on Blood Pressure in Hypertension), в которое были включены 196 пациентов (средний возраст 52 года). За 45-дневный период наблюдения среднее САД и ДАД снизилось на 29/16 мм рт. ст. При этом целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее не леченых, 82% получавших ранее мо-

кандесартан не оказал влияния на САVI при сопоставимом антигипертензивном эффекте [16].

Индекс аугментации, определяемый как отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы, является показателем растяжимости сосудистой стенки, позитивно коррелирует с жесткостью аорты и увеличивается с возрастом и прогрессированием атеросклероза.

В работе К. В. Протасова и соавторов (2012) было показано, что 24-недельная терапия комбинацией периндоприла с индапамидом у пациентов с АГ сопровождалась улучшением свойств артерий эластического и смешанного типа по динамике центрального САД ($-10,5$ мм рт. ст.), давления прироста в аорте ($-3,6$ мм рт. ст.), аугментационного индекса ($-6,5\%$), скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (на $-0,8$ м/с). На основании полученных данных сделан вывод об эффективном антигипертензивном и вазопротективном действии данной комбинации, что позволяет считать ее оптимальной и перспективной у пациентов с АГ [17].

В имеющихся литературных данных повышение коэффициента Вайсслера, определяющегося отношением PER/ET , расценивается как признак систолической дисфункции левого желудочка [18]. В нашем исследовании выявлено снижение данного показателя ($p = 0,009$). В работе В. Э. Олейникова и соавторов (2008) установлено положительное влияние блокатора кальциевых каналов — нифедипина на артериальную ригидность в виде снижения индекса аугментации у пациентов с АГ [19]. В нашем исследовании также отмечается снижение AI ($p = 0,0001$), что сопоставимо с проведенными ранее работами.

Разработанная Р. М. Nilsson концепция раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging — EVA-синдром) проявляется увеличением сосудистой жесткости и выражается в превышении расчетного возраста над биологическим [20, 21]. Данная концепция предлагается к использованию в клинической практике для улучшенного понимания пациентами результатов исследования биологического состояния сосудов. Полученные в нашем исследовании данные коррелируют с результатами проведенных ранее исследований, посвященных оценке влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов на показатели сосудистого возраста. Так, в исследовании ADVANT'AGE, где изучалось влияние комбинированной антигипертензивной терапии на риск ССО и сосудистый возраст, было показано,

что комбинированная терапия амлодипин/периндоприл привела к значимому снижению сердечно-сосудистого риска и показателя сосудистого возраста, рассчитанного с помощью онлайн-калькулятора ADVANT AGE [22].

В последние годы уделяется большое внимание вопросу влияния антигипертензивной терапии на параметры качества жизни больных. Известно, что улучшение качества жизни при проведении антигипертензивной терапии является важной составляющей повышения приверженности к терапии пациентов с АГ [23, 24]. В то же время имеющиеся в литературе данные о влиянии антигипертензивной терапии на качество жизни, оцененные с помощью опросника SF-36, являются противоречивыми.

Так, в исследовании М. J. Brown и соавторов (2000) при изучении степени эффективности различных препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов продемонстрировано их различное влияние на показатели качества жизни. Установлена способность нифедипина GITS повышать как значение общего индекса качества жизни в общем, так и отдельные показатели по шкалам: умственная и эмоциональная деятельность, общее восприятие здоровья. Влияние же амлодипина на параметры качества жизни было сопоставимо с плацебо [25].

В исследовании Н. Н. Илова и соавторов (2012) показано, что монотерапия амлодипином улучшает физический компонент качества жизни, но неоднозначно влияет на эмоциональное благополучие. Лучше всего монотерапия амлодипином оказывает влияние на показатели качества жизни больных АГ 1-й степени, возможно, она отрицательно влияет на качество жизни у пациентов со 2-й и особенно 3-й степенью АГ, негативно отражаясь на сферах психического здоровья [26].

В проведенном нами исследовании зарегистрирована позитивная ($p = 0,0001$) динамика большинства оцениваемых показателей качества жизни пациентов с АГ, за исключением шкалы социального функционирования.

Выводы

Замена рутинной амбулаторной антигипертензивной терапии (моно- или бикомпонентной) у пациентов с неконтролируемой АГ на фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид сопровождалась дополнительным значимым снижением АД в течение 8-недельного активного вмешательства, что обеспечивало достижение целевого САД у 68% больных (17 человек) и целевого ДАД у 100% пациентов. Наряду с вышеуказанным зарегистрировано значимое позитивное изменение ряда показателей сосудистой жесткости, уменьшение сосудистого

возраста и улучшение параметров качества жизни пациентов.

Ограничение исследования / Limitations

Небольшой объем выборки пациентов и непродолжительный период наблюдения могли оказать влияние на полученные результаты. / A small sample size of patients and a short follow-up period could have an impact on the results obtained.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция). / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France).

Список литературы / References

1. Цыганкова Д. П., Федорова Н. В. Отдельные социально-экономические аспекты риска артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):155–162 [Tsygankova DP, Fedorova NV. Selected socio-economic aspects of the risk of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):155–162. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
3. Черняева М. С., Остроумова О. Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):15–26. [Cherniaeva MS, Ostroumova OD. Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(1):15–26. In Russian].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104.
5. 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].
6. Логачева И. В., Баранова С. П., Сафронова В. В., Рязанова Т. А., Зайцев Д. С., Тимонин Д. В. Динамика риска сердечно-сосудистых осложнений и сосудистого возраста при длительной терапии артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2016;12(140):75–83. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-75-83 [Logacheva IV, Baranova SP, Safronova VV, Ryazanova TA, Zajtsev DS, Timonin DV. Cardiovascular complications risk and vascular age dynamics in long-term treatment of arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2016;12(140):75–83. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-75-83. In Russian].

7. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015;2:18–24 [Karpov YuA, Sorokin EV. Assessing the risk of complications in arterial hypertension and vascular age: new tools to improve the quality of treatment and improve mutual understanding between doctor and patient. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015;2:18–24. In Russian].

8. Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: монография. Смоленск, 2012. 224 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu, Otrokhova EV, Grekova MV, Kopteva VV et al. Non-invasive methods of examining the main vessels: a monograph. Smolensk, 2012. 224 p. In Russian].

9. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 315 с. [Novik AA, Ionova TI. Guidelines for the study of quality of life in medicine. M.: OLMA Media Group, 2007. 315 p. In Russian].

10. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):64–74 [Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Bagmanova NKh, Khasanova ER. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russ J Cardiol*. 2018;23(12):64–74. In Russian].

11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321–1341. doi:10.1097/HJH.0000000000000614

12. Hanon O, Bouilly C, Caillard L, Labourée F, Cochiello S, Chaussade E. Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide sr/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. 2015;28(8):1064–1067. doi:10.1093/ajh/hpu297

13. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, Gujral V, Tripathi K, Siraj M et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955

14. Morioka T, Mori K, Emoto M. Is stiffness parameter β useful for the evaluation of atherosclerosis? Its clinical implications, limitations, and future perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(5):435453. doi:10.5551/jat.RV17047

15. Дроздецкий С. И., Кучин К. В., Тихомирова Ю. Р. Сравнительная оценка влияния двух режимов антигипертензивной терапии на артериальную ригидность. Дневник казанской медицинской школы. 2015;3(9):5–15 [Drozdetzky SI, Kuchin KV, Tikhomirova Yu R. Comparative assessment of the effects of two antihypertensive treatment regimens on arterial stiffness. *Diary Kazan Med School*. 2015;3(9):5–15. In Russian].

16. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Irita J, Enomoto D, Johtoku M et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: a 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008;69(5):412–422. doi:10.1016/j.curtheres.2008.10.002

17. Протасов К. В., Синкевич Д. А., Решина И. В., Жижко Н. В., Логовикова С. И., Голубева Л. В. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргина и индапамида у больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2012;52(9):8–14 Protasov KV, Sinkevich DA, Reshina IV, Zhizhko NV, Logovikova SI, Golubeva LV. Vascular effects of the perin-

dopril arginine and indapamide fixed combination in patients with arterial. *Kardiologiya = Cardiology*. 2012;52(9):8–14. In Russian].

18. Гайсенко О. В. Анализ показателей времени подъема пульсовой волны (УТ), дельты среднего артериального давления (% MAP) и коэффициента Вейсслера (PEP/ET) как маркеров атеросклеротического поражения сосудов и снижения сократительной функции миокарда при проведении скрининговых обследований населения. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2017;14(3):228–235 [Gaisenk OV. Analysis of pulse waverise time (UT), mean arterial pressure delta (% MAP) and Weissler coefficient (PEP/ET) as markers of atherosclerotic vascular lesions and myocardial contractility reduction during screening surveys of the population. *Bull Ural Med Acad Sci*. 2017;14(3):228–235. In Russian].

19. Олейников В. Э., Буданова В. А., Фадеева С. С., Борисова Н. А., Гришаева Е. Е., Гусаковская Л. И. Органопротективные эффекты антагониста кальция нифедипина с контролируемым высвобождением у пациентов пожилого возраста с изолированной и систолидиастолической артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(7):31–36 [Oleynikov VE, Budanova VA, Fadeeva SS, Borisova NA, Grishaeva EE, Gusakovskaya LI. Organo-protective effects of a calcium antagonist nifedipine SR in elderly patients with isolated and systole-diastolic arterial hypertension. *Cardiovasc Ther Prev*. 2009;8(7):31–36. In Russian].

20. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):547–552.

21. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Ageing Disease: Electronic J*. 2014;2(5):109–113. [cited 2014 Apr 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966669/>

22. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;3:2–10 [Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined hypotensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of a multicenter open-label study of ADVANT'AGE. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015;3:2–10. In Russian].

23. Парахонский А. П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования*. 2006;12:33–34 [Parakhonsky AP. Assessment of the quality of life of patients with arterial hypertension. *Basic Research*. 2006;12:33–34. In Russian].

24. Souza AC, Borges JW, Moreira TM. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:71.

25. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366–372.

26. Илов Н. Н., Шварц Р. Н., Панова Т. Н. Влияние терапии амлодипином на качество жизни у больных гипертонической болезнью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(5):22–28 [Ilov NN, Schwartz RN, Panova TN. Amlodipine therapy effects on quality of life in patients with essential arterial hypertension. *Cardiovasc Ther Prev*. 2012;11(5):22–28. In Russian].

Информация об авторах

Лунева Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1291-1819, e-mail: mocva@rambler.ru;

Поветкин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1302-9326, e-mail: clinfarm@kursknet.ru;

Артюшкова Елена Борисовна — доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3777-6622, e-mail: artushkovaeb@kursksmu.net.

Author information

Julia V. Luneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1291-1819, e-mail: mocva@rambler.ru;

Sergey V. Povetkin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1302-9326, e-mail: clinfarm@kursknet.ru;

Elena B. Artyushkova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-3777-6622, e-mail: artushkovaeb@kursksmu.net.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2024 год
на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

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