

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

Ротарь О. П. (Санкт-Петербург)

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)
Мартынов А. И. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапиро Д. (США)

издается с 1995 года

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

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru,

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел.: 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

O. P. Rotar (St Petersburg)

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

- 6 Павлова Е. В., Ерина А. М.,
Ротарь О. П., Костарева А. А., Артемов Н. Н.,
Конради А. О. **Генетика здорового старения
и долголетия**
- 21 Буненков Н. С., Карпов А. А.,
Галагудза М. М. **Ауторегуляция мозгового
кровотока в норме и при патологии**
- 32 Имаева А. Э., Шальнова С. А.,
Баланова Ю. А., Капустина А. В.,
Куценко В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М.,
Школьников В. М. **Гендерные различия
в профиле факторов риска у пожилого
населения и их вклад в общую
и сердечно-сосудистую смертность**
- 46 Шрамко В. С., Симонова Г. И.,
Худякова А. Д., Муромцева Г. А.,
Имаева А. Э., Баланова Ю. А.,
Шальнова С. А., Рагино Ю. И.
**Содержание жирных кислот плазмы
крови у мужчин с артериальной
гипертензией («ЭССЕ-РФЗ»
в Новосибирской области)**
- 58 Бердышева В. А., Ионин В. А.,
Вакуленко А. С., Шунчева В. В.,
Бакулин Г. Г., Баранова Е. И.
**Фибрилляция предсердий и синдром
обструктивного апноэ во сне: результаты
ретроспективного исследования**
- 70 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С.,
Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.
**Субклинический каротидный
атеросклероз: роль неспецифического
воспаления, холестерина,
гипертензивной нагрузки и пола
у вахтовиков в Арктике**
- 83 Тарасова О. А., Чулков В. С.,
Сергеева В. Н., Чулков Вл. С.
**Влияние физической активности
на кардиометаболические показатели
у женщин с анамнезом артериальной
гипертензии в период беременности**

Content

- 6 Pavlova E. V., Erina A. M., Rotar O. P.,
Kostareva A. A., Artemov N. N.,
Konradi A. O. **Genetics of healthy aging
and longevity**
- 21 Bunenkov N. S., Karpov A. A.,
Galagudza M. M. **Autoregulation of cerebral
blood flow in normal and pathological
conditions**
- 32 Imaeva A. E., Shalnova S. A., Balanova Y. A.,
Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Imaeva N. A.,
Nazarov B. M., Shkolnikov V. M.
**Gender differences in risk factor profile
among elderly and its impact on total
and cardiovascular mortality**
- 46 Shramko V. S., Simonova G. I.,
Khudyakova A. D., Muromtseva G. A.,
Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Shalnova S. A.,
Ragino Yu. I. **The content of fatty acids
in blood plasma in men with arterial
hypertension ("ESSE-RF3"
in the Novosibirsk region)**
- 58 Berdysheva V. A., Ionin V. A.,
Vakulenko A. S., Shuncheva V. V., Bakulin G. G.,
Baranova E. I. **Atrial fibrillation
and obstructive sleep apnea syndrome:
results of a retrospective study**
- 70 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S.,
Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A. **Subclinical carotid
atherosclerosis: role of inflammation,
cholesterol, hypertensive load
and sex in rotational
shift work in the Arctic**
- 83 Tarasova O. A., Chulkov V. S.,
Sergeeva V. N., Chulkov V. S.
**The effect of physical activity
on cardiometabolic parameters in women
with a history of hypertension during
pregnancy**

Содержание

- 94** Барсуков А. В., Ясеновец М. В.,
Борисова Е. В., Глебова С. А., Мальцев Д. С.,
Бурнашева М. А., Куликов А. Н.,
Григорьев С. Г. **Взаимосвязь ренальных
и ретинальных показателей
при неосложненной гипертонической
болезни у лиц среднего возраста**
- 108** Павлова О. С., Ясюкайт Н. В.,
Барбук О. А., Денисевич Т. Л., Затолока Н. В.,
Русских И. И., Колядко М. Г.
**Ассоциация показателей воспаления
и гематологических индексов
с гипертрофией левого желудочка
у пациентов с артериальной гипертензией**
- 121** Зенкина А. Н., Троицкая Е. А.,
Кобалава Ж. Д., Андреева Е. А.
**Характеристика центрального
артериального давления
и артериальной ригидности
у госпитализированных пациентов
с сердечной недостаточностью**

Content

- 94** Barsukov A. V., Yasenovets M. V.,
Borisova E. V., Glebova S. A., Maltsev D. S.,
Burnasheva M. A., Kulikov A. N.,
Grigoriev S. G. **The relationship between
renal and retinal parameters
in uncomplicated hypertension
in middle-aged people**
- 108** Pavlova O. S., Yasiukaits N. V.,
Barbuk O. A., Denisevich T. L., Zatoloka N. V.,
Russkikh I. I., Kaliadka M. G. **Association
of inflammatory and hematological indices
with left ventricular hypertrophy
in hypertensive patients**
- 121** Zenkina A. N., Troitskaya E. A.,
Kobalava Z. D., Andreeva E. A. **Central blood
pressure and arterial stiffness in patients
admitted with acute decompensated heart
failure**



Глубокоуважаемые коллеги!

Увеличение продолжительности жизни населения, являющееся целью систем здравоохранения всего мира, приводит к увеличению бремени сердечно-сосудистой коморбидности, включая артериальную гипертензию, снижение когнитивной функции, хроническую болезнь почек, фибрилляцию предсердий и сердечную недостаточность.

В текущем номере журнала «Артериальная гипертензия» представлен обзор работ в области генетики здорового старения и долголетия, данные о суррогатных маркерах поражения сердечно-сосудистой системы (гипертрофии левого желудочка, каротидном атеросклерозе, артериальной ригидности, фибрилляции предсердий, ретинальных и ренальных показателях) и гендерные особенности на разных этапах сердечно-сосудистого континуума (женщины с гестационной артериальной гипертензией, пожилая популяция).

Надеюсь, что представленные статьи вызовут интерес с научной и практической точек зрения!

С уважением,

д. м. н., заведующая НИЛ популяционной генетики НЦМУ ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова»
Минздрава России

О. П. Ротарь

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 585:[612.67+612.681]



Генетика здорового старения и долголетия

Е. В. Павлова¹, А. М. Ерина¹, О. П. Ротарь¹,
А. А. Костарева¹, Н. Н. Артемов^{1, 2}, А. О. Конради^{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 автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский университет ИТМО»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ерина Анастасия Максимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–55.
E-mail: Erina_AM@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
26.01.24 и принята к печати 12.03.24.

Резюме

С ростом продолжительности жизни происходит увеличение количества пожилых людей среди населения, поэтому важной задачей для российского здравоохранения является обеспечение здорового старения. Помочь в изучении факторов и причин, способствующих долгой жизни без развития или с более поздним развитием возраст-ассоциированных заболеваний, может обследование группы долгожителей. Во многом большая продолжительность жизни и лучшее здоровье таких людей генетически обусловлены. При этом на долголетие, как на сложный признак, влияет множество генетических полиморфизмов, зачастую с малым индивидуальным эффектом. Выявление наследственных детерминант и путей их воздействия на механизмы старения является необходимым для определения основ здорового долголетия и поиска протекторных механизмов и мишеней, при помощи которых возможно предотвратить возникновение или замедлить прогрессирование возрастных заболеваний.

Патология сердечно-сосудистой системы наиболее значима из ассоциированных со старением болезней, поскольку является ведущей причиной смертности по данным мировой статистики. Таким образом, сердечно-сосудистое старение — важный фактор, определяющий продолжительность жизни человека.

В данной статье рассматриваются методологические аспекты исследований с участием долгожителей, а также дан обзор генов, влияющих как на продолжительность жизни и долголетие, так и на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетика, долголетие, долгожители, здоровое старение, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Павлова Е. В., Ерина А. М., Ротарь О. П., Костарева А. А., Артемов Н. Н., Конради А. О. Генетика здорового старения и долголетия. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):6–20. doi:10.18705/1607-419X-2024-2407. EDN: ANTZEG

Genetics of healthy aging and longevity

E. V. Pavlova¹, A. M. Erina¹, O. P. Rotar¹,
A. A. Kostareva¹, M. N. Artemov^{1, 2}, A. O. Konradi^{1, 2}

¹Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

²Saint Petersburg National Research University
of Information Technologies, Mechanics and Optics,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia M. Erina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
Russia, 197341.
Phone: 8 (812) 702-37-55.
E-mail: Erina_AM@almazovcentre.ru

Received 26 January 2024;
accepted 12 March 2024.

Abstract

With the increase in life expectancy, there is an increase in the number of elderly people among the population, therefore, an important task for Russian health care is to ensure healthy aging. An examination of a group of centenarians can help in studying the factors and causes that contribute to a long life without development or with the later development of age-associated diseases. In many ways, the long life expectancy and better health of such people are genetically determined. At the same time, longevity, as a complex sign, is influenced by many genetic polymorphisms, often with a small individual effect. Identification of hereditary determinants and their effects on the mechanisms of aging is necessary to identify the foundations of healthy longevity and to find protector mechanisms and targets by which it is possible to prevent the occurrence or slow the progression of age-related diseases.

The pathology of the cardiovascular system is the most significant of the diseases associated with aging, since it is the leading cause of mortality according to world statistics. Thus, cardiovascular aging is an important factor in determining a person's life expectancy.

This article examines the methodological aspects of studies involving centenarians, and also provides an overview of genes that affect both life expectancy and longevity, as well as the development and course of cardiovascular diseases.

Key words: genetics, longevity, centenarians, healthy aging, cardiovascular diseases

For citation: Pavlova EV., Erina AM., Rotar OP., Kostareva AA., Artemov NN., Konradi AO. Genetics of healthy aging and longevity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):6-20. doi:10.18705/1607-419X-2024-2407. EDN: ANTZEG

Введение

Достижения современной медицины и социальной политики привели к увеличению продолжительности жизни людей во всем мире¹. Так как с возрастом происходит рост числа ассоциированных со старением заболеваний (сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических, нейродегенеративных, сахарного диабета 2-го типа (СД2), заболеваний опорно-двигательного аппарата), увеличение количества людей, нуждающихся в медицинской помощи, мо-

жет стать значительной проблемой для здравоохранения². Поэтому обеспечение здорового старения населения является глобальным приоритетом, обозначенным ВОЗ².

Согласно современным представлениям, старение связано с утратой функциональной стабильности на всех уровнях (молекулярном, клеточном, тканевом, органном), что проявляется развитием возраст-ассоциированных заболеваний [1, 2]. В целом биологический процесс старения является об-

¹ World Health Statistics 2023: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2023-a-visual-summary/> (дата обращения: 27.12.2023).

² Lindmeier C. "Ageing well" must be a global priority. <https://www.who.int/news/item/06-11-2014-ageing-well-must-be-a-global-priority> (дата обращения: 30.01.2023).

щим и наиболее значимым фактором риска связанной с возрастом патологии [3, 4]. Предполагается, что именно генетические факторы лежат в основе этого и определяют продолжительность жизни, тогда как окружающая среда оказывает модулирующее влияние [2, 5, 6]. Вместе с тем индивидуальная вариативность продолжительности жизни и состояния здоровья обуславливается сложными, нелинейными взаимодействиями множества генетических и средовых факторов, влияющих на особенности метаболизма и жизнедеятельности [7, 8].

Идентификация генетических детерминант и определение механизмов их влияния — необходимое звено в процессе изучения патогенеза старения и феномена долголетия. Понимание этого является ключом к поиску протекторных механизмов и мишеней для разработки вмешательств, направленных на замедление и предотвращение возрастных заболеваний и самого процесса старения [1, 7, 8].

В общей популяции роль генетических факторов возрастает по мере увеличения возраста [9, 10]. Так как в течение первых восьмидесяти лет здоровый образ жизни оказывает более сильное влияние на здоровье и продолжительность жизни, чем генетика [11], для изучения генетических аспектов старения используют группу долгожителей — людей с увеличенной продолжительностью жизни (приемлемым считается 10% выживших в своей возрастной когорте [12]). Для них также характерна меньшая распространенность или значительно более позднее начало большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и онкологических [13]. В среднем у долгожителей выявляется на три хронических заболевания меньше, чем у умерших в возрасте 80–89 лет [14], а к возрасту выживания 110 лет возрастные заболевания приходятся лишь на последние 5 лет жизни [14]. Для онкологических заболеваний, хотя и имеются расхождения в оценках заболеваемости раком среди долгожителей, заметно явное снижение распространенности рака как причины смерти: от 20–25% среди не долгоживущих людей до 4% среди долгожителей [16]. Это свидетельствует о том, что даже при возникновении онкологического заболевания у людей, предрасположенных к долголетию, оно зачастую не приводит к смерти и характерен благоприятный прогноз.

Именно фенотип исключительного долголетия, а не продолжительность жизни характеризуется высокой наследуемостью [9, 10, 12]. В то время как в общей популяции влияние генетического компонента на продолжительность жизни составляет около 25% [12, 17], у долгожителей оно достигает 33% у женщин и 48% у мужчин. Таким образом, хо-

тя изменчивость средней продолжительности жизни объясняется совокупным влиянием факторов окружающей среды и генетики, исключительное долголетие в большей степени является результатом генетических факторов [15]. Это подтверждается и тем, что родственники долгожителей имеют лучшее здоровье по сравнению со сверстниками [18] и увеличенную продолжительность жизни [12]. Можно сделать вывод, что в геноме долгожителей (и их родственников, но в меньшей степени) нет патологических вариантов, связанных с заболеваниями, либо присутствуют протективные аллели, обеспечивающие защиту от основных механизмов старения или резистентность к негативному воздействию генетических и средовых факторов. Поэтому исследование группы долгожителей позволяет изучить биологические аспекты замедленного старения человека и выявить связанные с этим генетические детерминанты [19, 6].

Методология исследований феномена долголетия

Исследуемые фенотипы, связанные с процессом старения, включают продолжительность жизни (возраст на момент смерти), долгожительство (достижение возраста 90 лет и старше на момент исследования) и здоровое старение (сочетание пожилого возраста (старше 65 лет) и отсутствия определенных заболеваний, инвалидности и/или наличие желательных характеристик, таких как сохранность когнитивных функций или мобильность). Исследования долголетия в основном сосредоточены на долгожителях, так как одним из преимуществ таких исследований является простота определения фенотипа, тогда как здоровое старение может иметь различные параметры. Основное различие между исследованиями долголетия и здорового старения заключается в том, что первые фокусируются на продолжительности жизни, а вторые — на продолжительности относительного здоровья [20]. Однако, как уже отмечалось, эти признаки тесно связаны между собой [14, 15]. Кроме того, имеется сильная генетическая ассоциация между долголетием и продолжительностью здоровья, а также продолжительностью жизни отца и матери [21].

Исследования здорового старения и долголетия могут быть как ретроспективными, так и проспективными. Исследование «случай-контроль» представляет собой ретроспективный анализ двух разных групп (людей с изучаемым фенотипическим признаком и без него) с целью оценки наличия существенных различий в распространенности аллеля генетического варианта между группами [8]. Обычно сравнивают долгожителей с контрольной

группой из более молодых людей, поскольку образцы ДНК идеальной группы сравнения (умершие люди, родившиеся в тот же временной период, что и долгожители) недоступны, хотя в этом случае и неизбежно потенциальное искажающее действие факторов окружающей среды, поскольку группы случая и контроля жили в разное время и вели разный образ жизни [20].

Альтернативный подход заключается в сравнении потомков долгожителей (которые, как предполагается, унаследовали некоторые факторы долголетия) с контрольной группой того же возраста без долгоживущих родителей (их супругами или случайной контрольной популяцией) [20].

Еще одним методом является исследование долгоживущих семей, включающее долгожителей (братьев и сестер) и их потомков среднего возраста. Контролем являются (подходящие по возрасту) случайные люди из общей популяции либо супруги потомков долгожителей. Из-за общего генетического фона среди членов семьи такие исследования обогащены характерными семейными вариантами долголетия и позволяют выявлять защитные аллели и связанные с ними биологические признаки здорового старения и фенотипы долголетия [8]. Эти исследования обычно имеют небольшой размер выборки, так как сложно сформировать многочисленную группу из долгоживущих семей [22].

Проспективные исследования проводятся среди когорт лиц старшего (> 85 лет) или среднего возраста (> 55 лет) с периодом наблюдения около 10–30 лет. Такие исследования обычно используют для получения дополнительных доказательств причинно-следственной связи для генетических детерминант, выявленных ранее. Их основным недостатком является то, что количество лиц, которые станут долгожителями, статистически очень мало [22].

Существуют различные подходы для определения наличия генетических ассоциаций. Подход с использованием генов-кандидатов рассматривает генетические вариации в пределах предварительно определенных генов, отобранных на основе их предполагаемой значимости для рассматриваемого фенотипа. Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) подразумевает отсутствие гипотез и исследование всех или почти всех генов, так как позволяет проанализировать один миллион или более равномерно распределенных по всему геному однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Со статистической точки зрения, большое количество сравнений требует корректировки для множественного тестирования, что означает повышение порога значимости ($p = 5 \times 10^{-8}$), чтобы избежать ложнополо-

жительных результатов. Достоверность также подтверждается воспроизведением (репликацией) результатов в других выборках. Альтернативой GWAS может стать секвенирование нового поколения (NGS). Однако для достижения адекватной статистической мощности таким исследованиям требуются очень большие группы участников из-за огромного количества генетических вариантов и редких вариантов [8].

Для характеристики размера ассоциаций используется отношение шансов (ОШ), которое представляет собой отношение двух вероятностей: вероятности случая для лиц, у которых есть определенный аллель, и вероятности случая для лиц, у которых его нет [8].

Отсутствие общепринятого фенотипа и стандартов для определения групп случая и контроля затрудняет интерпретацию и сравнение результатов разных исследований. Вместе с тем именно объединение данных крупных исследований может решить проблему отсутствия достоверных результатов, возникающую при малом размере выборки, редкости вариантов или малой индивидуальной величине эффекта. При объединении результатов, полученных в различных популяциях, возможно идентифицировать важные для долголетия и здорового старения гены и пути, если они являются общими для исследованных популяций. Однако при этом утрачивается «экологическая» составляющая, так как генетические детерминанты долголетия конкретной популяции зависят от ее экологической истории. Считается, что специфичные для данной популяции гены играют большую роль в достижении долголетия, чем гены, общие для разных популяций, так как взаимодействия генов и окружающей среды специфичны для популяций из-за изменчивости экологических и культурных контекстов (например, диета и образ жизни) [8].

Для подтверждения того, что определенная вариативность генома влияет на связанный с долголетием признак, также проводятся функциональные геномные исследования не только на человеке, но и на животных и клеточных моделях [23]. Модели позволяют как выявлять и исследовать определенные гены-кандидаты, так и устанавливать ассоциации фенотипа и генотипа. Основные преимущества таких исследований — короткая продолжительность жизни животных и возможность генетических манипуляций, а также меньшие этические ограничения [1].

Связь долголетия и ССЗ

Из ассоциированных со старением заболеваний наиболее распространена и значима группа ССЗ, ко-

торая является ведущей причиной смерти во всем мире³. Среди долгожителей также чаще всего встречаются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, хотя и относительно реже, чем у более молодых людей, и с более благоприятным течением [14, 24–26]. Вместе с тем показано, что существует перекрест между локусами, связанными с заболеваниями, и локусами, связанными с долголетием. Притом, что аллели, повышающие риск болезней, реже встречаются среди долгожителей по сравнению с населением в целом [3]. Для возраст-ассоциированных ССЗ в нескольких исследованиях установлено наличие генетических корреляций с увеличенной продолжительностью жизни [3, 27, 28]. Таким образом, сердечно-сосудистое старение является важным фактором, определяющим продолжительность жизни человека, а гены, для которых доказано влияние на продолжительность жизни и долголетие вследствие восприимчивости к ССЗ, опосредуют эту связь.

Общие генетические маркеры старения и ССЗ

1. Гены, влияющие на чувствительность клетки далее остается к питательным веществам и стрессу

Ген *FOXO3* кодирует транскрипционный фактор forkhead box protein O3 (FoxO3), который, реагируя на внутриклеточные условия и стрессовые стимулы, контролирует экспрессию сети генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, аутофагию и метаболизм, и таким образом ответственен за онкосупрессию, чувствительность к нутриентам и устойчивость к стрессу. Влияя на несколько гомеостатических генов сигнального пути инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), FoxO3 играет роль «привратника», уравнивая реакцию клеток на окислительный стресс и доступность питательных веществ [7, 8].

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста реализуют свое действие в основном посредством нижележащих киназных путей PI3K/ATK и Ras/MAP. Через PI3K и ATK этот путь активирует пути NF-κB, участвующий в иммунно-воспалительных процессах, и mTOR, который играет центральную роль в регуляции метаболизма, интегрируя сигналы окружающей среды, включая инсулин и ИФР-1, уровень аминокислот и глюкозы, энергетический статус клеток и уровень кислорода, влияя на синтез белка и клеточный рост [29]. Активация путей инсулина/ИФР-1 и mTOR питательными веществами, такими как углеводы или белки, характеризуется

воспалением и митохондриальной дисфункцией с усилением окислительного стресса и снижением аутофагии, что приводит к старению. В свою очередь, низкое содержание животного белка и ограничение калорийности (низкий гликемический индекс) пищи модулируют пути инсулина/ИФР-1 и mTOR с подавлением сигналов, которые приводят к ингибированию FOXO, тем самым благоприятствуя транскрипции гомеостатических генов, влияющих на выживание и долголетие. Эти эффекты также достигаются наличием специфических SNP в генах, участвующих в указанных сигнальных путях. Различные генетические варианты, которые ослабляют интенсивность передачи сигналов на разных уровнях, способствуют увеличению продолжительности жизни [30].

У человека связь SNP *FOXO3* с предрасположенностью к долголетию впервые была подтверждена у американских мужчин японского происхождения (исследование «случай-контроль»; долгожители: 95 лет и старше, $n = 213$, средний возраст 97,9 года; контрольная группа: умершие до 81 года, $n = 402$, средний возраст 78,5 года) для варианта rs2802292 (находится в неравновесном сцеплении с rs2764264 и rs13217795): для гомозигот по минорным аллелям (*G/G*) по сравнению с гомозиготами по основным аллелям (*T/T*) между случаями долголетия и контролем ОШ [95% ДИ] составило 2,75 [1,51; 5,02], $p = 0,0007$, а для гетерозигот и гомозигот по основным аллелям ОШ [95% ДИ] было 1,91 [1,34; 2,72], $p = 0,0003$ [31]. В дальнейшем связь данного SNP с долгой продолжительностью жизни была подтверждена у мужчин из Южной Италии [32]. А в немецкой популяции (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 1031$, 95–110 лет, 25,9% мужчин, 74,1% женщин; контрольная группа: $n = 731$, 60–75 лет) связь с долголетием была установлена для rs9400239, который высоко сцеплен с rs2764264 и rs13217795, описанными у мужчин японского происхождения (LD структура *FOXO3* сопоставима у европейцев и японцев), и для rs3800231 [33], который также ассоциирован с долгой продолжительностью жизни в российской популяции ($n = 1508$, 654 мужчины и 854 женщины, возраст от 21 до 109 лет, среди них 204 долгожители, 33 мужчины и 171 женщина) у лиц татарской этнической принадлежности (генотип *G/G*: ОШ [95% ДИ] = 1,008 [1,003; 1,012], $p = 0,0001$) [34].

В то же время среди пожилых американцев (17-летнее проспективное когортное исследование: мужчины японского происхождения: $n = 3584$, исходный возраст $77,7 \pm 4,6$ года; белые мужчины и женщины: $n = 1595$, $73,8 \pm 2,9$ года; чернокожие мужчины и женщины: $n = 1056$, $73,4 \pm 2,9$ года)

³ ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 27.12.2023).

носительство аллеля *G* rs2802292 было ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин (ОР [95 % ДИ]: 0,90 [0,84; 0,95], $p = 0,001$). В основном это обусловлено снижением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС): ОР [95 % ДИ]: 0,74 [0,64; 0,86], $p = 0,00004$; отдельно для мужчин японского происхождения: ОР [95 % ДИ]: 0,75 [0,63; 0,90], $p = 0,001$; для белых мужчин и женщин: ОР [95 % ДИ]: 0,76 [0,58; 0,98], $p = 0,036$; для чернокожих: ОР [95 % ДИ]: 0,61 [0,35; 1,04], $p = 0,068$. Влияние отсутствия аллеля *G* у мужчин японского происхождения было эквивалентно увеличению риска смерти при выкуривании пачки сигарет в день в течение 25 лет, у чернокожих мужчин и женщин — повышению систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст., а у белых мужчин и женщин — повышению уровня глюкозы в крови натощак на 1,1 ммоль/л [35]. Неблагоприятный генотип *T/T* вносил 15, 9 и 3 % в риск смертности от ИБС у американцев японского происхождения, белых и чернокожих соответственно и был одним из трех основных факторов, способствующих смертности от ИБС [36].

Кроме того, при рассмотрении когорты пожилых американских мужчин японского происхождения, из которых 2512 с кардиометаболическими заболеваниями (артериальная гипертензия (АГ), СД2 и ИБС) и 1072 без таковых (контроль), средний возраст на момент смерти составил $88,6 \pm 6,1$ года для лиц с хотя бы одним из этих заболеваний и $89,5 \pm 6,0$ лет для контрольной группы ($p < 0,0001$). В группе мужчин с кардиометаболическими заболеваниями носительство аллеля *G* rs2802292 ассоциировано со статистически значимым увеличением продолжительности жизни на 19 %, и она становилась такой же, как при отсутствии этих болезней. В то же время среди мужчин без кардиометаболических заболеваний не было выявлено связи носительства аллеля *G* *FOXO3* с продолжительностью жизни ($p = 0,97$) [37].

Вместе с тем, поскольку *FOXO3* является онко-супрессором [39], возможно его влияние на продолжительность жизни за счет защиты от онкологических заболеваний. Снижение активности *FOXO3* наблюдается при различных видах рака [39–41], однако данные о связи между полиморфизмами зародышевой линии и предрасположенностью к раку ограничены. Среди пациентов с гамартомными полипозными синдромами (генетически обусловленные наследственные заболевания с высоким риском развития рака различной локализации) риск злокачественных новообразований значительно выше у носителей генотипа *TT* rs2802292 по сравнению с пациентами, имеющими хотя бы один защитный аллель *G*

(ОШ [95 % ДИ]: 2,53 [1,01; 6,34], $p = 0,048$) [42], в общей же популяции эта связь имеет пограничную значимость ($p = 0,075$) [29]. Для другого связанного с долголетием SNP (rs4946936) [43] генотип *CC* по сравнению с генотипом *TT* значительно повышает риск развития колоректального рака (ОШ [95 % ДИ]: 1,40 [1,05; 1,87], $p = 0,02$) [44], а также наблюдается погранично значимая связь аллеля *C* с карциномой щитовидной железы (ОШ [95 % ДИ]: 1,28 [0,99; 1,66], $p = 0,08$) [45].

Однако при оценке смертности, а не заболеваемости для аллеля *G* rs2802292, связь которого с долголетием последовательно воспроизводится во многих популяциях по всему миру, показано отсутствие значимого защитного эффекта в отношении любых других причин смерти (в том числе рака), кроме ИБС [35]. Поэтому можно предположить, что увеличение продолжительности жизни, обусловленное генотипом *FOXO3*, в основном происходит посредством защиты от смертности, связанной с ССЗ.

На молекулярном уровне установлено, что последовательность из 90 пар нуклеотидов вокруг rs2802292 обладает энхансерными (стимулирующими транскрипцию) функциями, а аллель *G* создает новый сайт связывания для транскрипционного фактора (HSF1), который индуцирует экспрессию *FOXO3* в ответ на различные стрессовые стимулы. При помощи исследований на клеточных моделях доказано, что описанная регуляторная область участвует в клеточном ответе на стресс и влияет на выживаемость клеточных культур [46].

В другом исследовании идентифицирован «гаплотип долголетия» из 13 регуляторных вариантов *FOXO3*, которые наследуются сцепленно и работают согласованно. В дополнение к своей роли транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов в масштабах всего генома, *FOXO3* может регулировать соседние гены благодаря его центральному расположению в конформации хроматина посредством топологически связанных доменов. Это позволило предположить, что интерактом *FOXO3* представляет собой домен хроматина, являющийся центром старения [47].

Вместе с тем для достижения долголетия, по видимому, необходим определенный оптимальный диапазон активности сигнального пути инсулина/ИФР-1. Об этом свидетельствует исследование, где с долголетием в немецкой популяции (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 594$, 95–110 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, контрольная группа: $n = 918$, 60–75 лет) были связаны rs4946935 (*A/G*) и rs12206094 (*C/T*) (ОШ [95 % ДИ]: 1,35 [1,147; 1,577], $p = 0,0003$ и ОШ [95 % ДИ]: 1,31 [1,116; 1,529], $p = 0,001$ соответственно). Также бы-

ло обнаружено значимое отрицательное взаимодействие благоприятных (минорных) аллелей данных SNP (генотипическая модель: $p = 0,0011$, аллельная модель: $p = 0,000018$): быть гомозиготным по благоприятному аллелю одного SNP и по неблагоприятному аллелю другого SNP было более выгодно, чем быть гетерозиготным или даже гомозиготным по благоприятному аллелю обоих SNP. То, что данные минорные аллели связаны с более высокой экспрессией *FOXO3*, приводя к угнетению сигнального пути инсулина/ИФР-1, было подтверждено на клеточных моделях. В этом случае негативное взаимодействие минорных аллелей может объясняться тем, что из-за их комбинированного действия на путь инсулина/ИФР-1 его активность может быть слишком низкой [48].

Ген *SIRT1* кодирует белок сиртуин 1, который представляет собой гистондеацетилазу, принадлежащую к семейству сиртуинов — классу (НАД⁺)-зависимых ферментов с множественными метаболическими функциями. *SIRT1* участвует в различных биологических процессах, включая репарацию ДНК, воспаление, аутофагию, посредством модулирования структуры хроматина и экспрессии генов-мишеней, а также взаимодействия с p53, NF-κB и транскрипционными факторами FOXO, через индукцию которых влияет на митохондриальную продукцию активных форм кислорода и способствует экспрессии антиоксидантов [49].

На сегодняшний день связь *SIRT1* со старением и долголетием описана у человека и других млекопитающих и в значительной степени связана с модуляцией восприятия питательных веществ. Повышение экспрессии *SIRT1* может являться основным во влиянии ограничения калорийности на увеличение продолжительности жизни, поскольку генетическая делеция *SIRT1* снижает его преимущества в мышечных моделях [49].

Старение связано со значительным снижением активности и экспрессии *SIRT1* в некоторых органах и тканях, включая сердечно-сосудистую систему. Показана защитная роль *SIRT1* в отношении целостности и функции эндотелия, главным образом за счет повышенной биодоступности оксида азота (NO). Также *SIRT1* противодействует прогрессированию атеросклеротических поражений посредством влияния на окисление липопротеинов, инфильтрацию субэндотелиальных воспалительных клеток, старение эндотелиальных клеток-предшественников, пролиферацию неинтимы и дестабилизацию атеросклеротических бляшек. Кроме того, *SIRT1* обладает гипогликемическим действием, поскольку способствует секреции инсулина и периферическому использованию глюкозы.

При этом, что инсулинорезистентность и СД2 являются основными детерминантами ССЗ, способность *SIRT1* снижать уровень глюкозы также способствует его защитной функции. Более того, *SIRT1* препятствует апоптозу кардиомиоцитов, увеличивает сократимость миокарда и устойчивость к ишемическому/реперфузионному повреждению [49].

В геномных исследованиях *SIRT1* (rs7069102, rs12413112, rs1467568, rs3758391) ассоциирован с ССЗ, возникшими в результате атеросклероза (которые, по-видимому, связаны со снижением *SIRT1* в тканях и парадоксальным увеличением в плазме, что требует дальнейшего исследования для выяснения лежащих в основе молекулярных механизмов) [49]. Также для одного SNP *SIRT1* (rs3758391) выявлен значимый защитный эффект гомозиготности по минорным аллелям в отношении риска смертности (ОШ [95% ДИ]: 0,716 [0,517; 0,992]) среди пожилых мужчин (но не у женщин) китайской популяции (10-летнее проспективное когортное исследование, $n = 3166$, исходный средний возраст 85 лет, 53% женщины, зарегистрировано 1968 летальных исходов) [50].

2. Гены, связанные с липидным обменом

Ген *APOE*, расположенный на хромосоме 19, кодирует белок аполипопротеин Е (АпоЕ). Он преимущественно продуцируется гепатоцитами, макрофагами, астроцитами и участвует в транспорте липидов. Этот белок содержит сайт связывания рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и является основным аполипопротеином, обнаруживаемым в плазме и представленным в остатках хиломикрон, липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), так как опосредует их рецепторопосредованное поглощение из кровотока. АпоЕ также участвует в сборке и секреции ЛПОНП гепатоцитами. Кроме того, он присутствует в центральной нервной системе, где играет важную роль в транспорте холестерина и клеточных репаративных процессах [51]. Также, помимо роли в метаболизме липидов, *APOE* участвует в воспалительном и иммунном ответе, пролиферации клеток и ангиогенезе [52]. Нарушение этих функций потенциально приводит к образованию и прогрессированию опухолей [53].

Аллели *APOE* определяются комбинациями генотипов двух SNP: rs429358 (T/C) и rs7412 (C/T). Различия в них приводят к замене аминокислот в белке в позициях 112 и 158 [7]. Соответственно, АпоЕ имеет три изоформы: АпоЕ2 (Cys 112, Cys 158), АпоЕ3 (Cys 112, Arg 158) и АпоЕ4 (Arg 112,

Arg 158), которые отличаются своими функциональными свойствами [51].

APOE $\epsilon 3$ — наиболее распространенный, «нейтральный» аллель, в то время как для вариантов $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ показана ассоциация со сниженным ($\epsilon 2$) или повышенным ($\epsilon 4$) риском ряда заболеваний: ИБС и дислипидемией, ожирением, возрастной дегенерацией желтого пятна, болезнью Альцгеймера [17]. Вместе с тем данные о связи *APOE* с онкологическими заболеваниями неоднозначны как относительно значимости ассоциаций, так и относительно эффекта аллелей. По данным одного из исследований, наличие аллеля $\epsilon 2$ повышает риск возникновения рака в общей популяции (контрольной группе, представленной супругами долгожителей и их потомков; ОШ [95 % ДИ]: 1,44 [1,03; 2,03], $p = 3,6E-02$), но не у долгожителей (ОШ [95 % ДИ]: 0,90 [0,72; 1,13], $p = 3,7E-01$) и их потомков (ОШ [95 % ДИ]: 0,98 [0,76; 1,25], $p = 8,4E-01$), что может объясняться наличием в геноме двух последних других онкопротекторных факторов [54]. Вместе с тем аллель $\epsilon 4$ связан со снижением риска смерти от рака у женщин 50 лет и старше [55]. Однако не во всех исследованиях подтверждается наличие статистически значимой ассоциации аллелей и генотипов *APOE* с риском развития рака [56]. Противоречивость результатов, возможно, является следствием, в том числе, и объединения биологически различных злокачественных новообразований под одним фенотипом рака. Например, хотя наличие аллеля $\epsilon 4$ повышает риск рака молочной железы, а $\epsilon 2$ наоборот снижает [57, 58], в развитии плоскоклеточного рака гортани и аллели $\epsilon 2$, и $\epsilon 4$ играют защитную роль, тогда как генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$ увеличивает риск [59]. Различная направленность эффекта аллелей *APOE* в отношении онкологических и хронических возрастных заболеваний может указывать на наличие генетического компромисса в предрасположенности к ним при старении [60], тогда как влияние на продолжительность жизни является результирующим и включает сочетание риска и защитных эффектов. Это потенциально ограничивает рассмотрение данного гена в качестве цели для вмешательства против возрастных заболеваний и процесса старения.

Аллель $\epsilon 4$ связан со снижением шансов достижения долголетия и повышенным риском смерти, а наличие аллеля $\epsilon 2$, наоборот, с увеличением вероятности стать долгожителем и уменьшением риска смерти. Стоит заметить, что величина эффекта аллеля $\epsilon 4$ существенна ($> 80\%$ увеличение риска смертности), в то время как аллель $\epsilon 2$ связан лишь со скромным снижением риска смерти на 6 %, который уменьшается до 2 % в конце жизни и не до-

стигает статистической значимости (т.е. эффект не сохраняется в более экстремальных возрастах) [61].

Хотя влияние аллелей *APOE* на долголетие доказано и воспроизведено в различных популяциях [3, 27, 61, 62], в том числе российской [26, 63], непосредственный механизм этого пока неясен. Вероятно, влияние *APOE* на долголетие опосредовано регуляцией липидного профиля крови, поскольку связь между *APOE* $\epsilon 2$ и большей продолжительностью жизни сохраняется независимо от наличия болезни Альцгеймера, как при анализе данных пациентов (проспективное исследование людей с болезнью Альцгеймера и без нее (на основании клинических и невропатологических данных) и известным генотипом *APOE*, $n = 3528$, 26–109 лет, средний возраст 78 лет, 45,8 % женщин, 58,0 % с установленным диагнозом болезни Альцгеймера), так и на моделях животных без болезни Альцгеймера (мышинные модели, в которых не наблюдается отложения бета-амилоида и тау-белка вследствие отсутствия гиперэкспрессии мутантного гена *APP* или *MAPT*; $n = 118$; 4 когорты: с заменой гена *ApoE* мыши человеческими аллелями ($\epsilon 2$: $n = 29$, $\epsilon 3$: $n = 27$, $\epsilon 4$: $n = 34$) и с нокаутом *ApoE* ($n = 28$)) [64].

$\epsilon 4$ является аллелем риска для более высоких уровней общего холестерина (ОХ), ЛПНП и аполипопротеина В (апоВ) в крови, а клинически связан с повышенным риском ИБС и более высоким пульсовым давлением. У носителей аллеля $\epsilon 2$, наоборот, наблюдаются более низкие уровни ОХ, ЛПНП и апоВ, ниже систолическое АД и пульсовое давление, меньше риск ИБС [63, 65, 66].

Величина влияния аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ на долголетие зависит от этнической принадлежности (генетической характеристики), а также от страны проживания, что свидетельствует о наличии факторов окружающей среды, которые модифицируют генетические эффекты *APOE*. Например, при рассмотрении лиц с южно-итальянским генетическим происхождением ($n = 1309$), проживающих в США и в Италии, шансы на долголетие у носителей аллеля $\epsilon 4$ различались в зависимости от места жительства (США — ОР [95 % ДИ]: 0,29 [0,04; 0,80], $p = 0,009$; Италия — ОР [95 % ДИ]: 1,21, [0,79; 1,85], $p = 0,38$). Не было выявленного значимого неблагоприятного воздействия *APOE* $\epsilon 4$ на живущих на юге Италии. Предположительным внешним фактором, который связан с проживанием в этой области и смягчает негативное воздействие аллеля $\epsilon 4$, является средиземноморская диета [62].

Наблюдаемые различия в риске, связанном с генотипом *APOE*, между людьми разного происхождения и связь с факторами окружающей среды и образа жизни представляют интерес для выявления

потенциальных вмешательств, которые могут ослабить негативные эффекты генетической предрасположенности у носителей *APOE ε4*. Например, множество исследований свидетельствует о защитной роли омега-3 жирных кислот и физической активности у носителей аллеля *ε4*. В клинической практике таким пациентам необходимо акцентировать внимание на соблюдении данных аспектов здорового образа жизни [51].

Ген *LPA* кодирует аполипопротеин (а). Этот белок соединяется с ЛПНП, образуя один из классов липопротеинов плазмы крови — липопротеина (а) (ЛП(а)). ЛП(а) не взаимодействует с рецепторами ЛПНП гепатоцитов и не захватывается печенью, а его уровень в плазме варьирует у разных людей и генетически обусловлен. Предложено несколько патогенетических механизмов для объяснения негативного влияния повышенных уровней ЛП(а). ЛП(а) является важным переносчиком в кровотоке окисленных фосфолипидов, которые обладают провоспалительным эффектом. Они способствуют хемотаксису макрофагов, а поглощение окисленных фосфолипидов артериальной стенкой приводит к некрозу. Кроме того, окисленные фосфолипиды обладают прокальцифицирующими свойствами [67]. Клинически варианты в локусе гена *LPA* ассоциированы с ИБС [68], кальцификацией митрального и аортального клапанов и стенозом аортального клапана [69]. Кроме того, для повышенных уровней ЛП(а) ($\geq 0,5$ г/л) установлено статистически значимое повышение риска смерти от ССЗ — ОР [95% ДИ]: 1,54 [1,37; 1,72] (проспективное исследование с периодом наблюдения около 20 лет, $n = 18\,720$, 45–79 лет, 5686 умерли (2412 от ССЗ) во время наблюдения) [67].

LDLR кодирует рецептор ЛПНП, который является основным рецептором клеточной поверхности, ответственным за их поглощение [7].

LPL кодирует фермент липопротеинлипазу — триглицеридлипазу на поверхности эндотелия сосудов, которая прежде всего отвечает за клиренс триглицеридов из крови [7].

Поскольку, по данным GWAS, локусы *LPA*, *LDLR*, *LPL* достоверно связаны с продолжительностью жизни родителей [70,67,66], а для *LPA* также определено наличие ассоциации с продолжительностью здоровья [67], относительно этих генов также предполагается наличие влияния на продолжительность жизни за счет повышенного риска ССЗ. В то же время при анализе связи непосредственно с фенотипом долголетия выявлена только номинально значимая ассоциация ($p < 0,05$) для вариантов в локусах *LPA* и *LDLR* [27]. Вместе с тем среди жителей Москвы и Московской области (177 долгожителей,

средний возраст 91,8 года; контрольная группа: 262 пожилых человека, средний возраст 72,4 года) показано увеличение распространенности в группе долгожителей генотипа Н–Н– (HindIII полиморфизм, rs320) гена *LPL* (ОШ [95% ДИ]: 2,14 [0,35; 3,24], $p = 0,0009$), который связан с повышением функциональной активности соответствующего фермента, что препятствует развитию дислипидемии и, следовательно, атеросклеротическому повреждению сосудов [26]. Противоположный же генотип (Н+Н+) ассоциирован с гипертриглицеридемией ($p < 0,0004$) и СД2 ($p < 0,0003$) [26].

Ген *APOC3* кодирует аполипопротеин С3, который является основным компонентом ЛПОНП и остатков хиломикронов, а также входит в состав ЛПВП. Аполипопротеин С3 ингибирует активность липопротеинлипазы, что замедляет выведение триглицеридов из плазмы. Среди евреев-ашкеназов (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 213$, 56 мужчин и 157 женщин, 95–107 лет, средний возраст 98,2 года; их потомство: $n = 216$, 94 мужчин и 122 женщины, 51–89 лет, средний возраст 68,3 года; контрольная группа: $n = 258$, из которых 183 выборка общего населения (средний возраст 71,3 года, 57% женщин), 75 супруги потомства (средний возраст 70,2 года, 53% женщин)) вариант этого гена (гомозиготность по аллелю –641С, rs2542052), приводящий к более низким уровням аполипопротеина С3 в сыворотке, связан с благоприятным липидным профилем, защитным эффектом от ССЗ и долголетием [71]. Аналогично, в популяции амишей ($n = 809$, 20–80 лет, средний возраст 43,7 лет) гетерозиготное носительство нулевой мутации R19X (rs76353203), приводящее к снижению экспрессии гена *APOC3* вдвое, ассоциировано с более низкими уровнями триглицеридов и ЛПНП, более высокими уровнями ЛПВП, а также кардиопротекторным действием [72].

CETP кодирует белок, переносящий эфиры холестерина. Он осуществляет обмен триглицеридов и эфиров холестерина между частицами липопротеинов, влияя на уровни ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. В отношении долголетия результаты исследований для этого гена противоречивы. Однако в некоторых популяциях, например, евреев-ашкеназов (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 213$, средний возраст 98,2 года; их потомство: $n = 216$, средний возраст 68,3 года; контрольная группа того же возраста: $n = 258$) и китайцев острова Хайнань (долгожители: $n = 276$, 33 мужчин и 246 женщин, 100–105 лет, средний возраст 102 года; контрольная группа: $n = 301$, 165 мужчин и 136 женщин, 58–70 лет, средний возраст 62,8 года), установлена связь полиморфизмов I405V (rs5882) и Taq1B

(rs708272) с долголетием [73, 74]. В российской популяции также аллель *B2* гена *CETP* (полиморфизм TaqIB), обуславливающий антиатерогенное действие, встречается среди долгожителей чаще по сравнению с группой пожилых пациентов (0,57 против 0,45, $p < 0,004$). В то же время распространенность аллеля *B1*, который ассоциирован с высокой функциональной активностью фермента и низким уровнем ЛПВП, наоборот, в 2 раза ниже (0,15 против 0,32, $p < 0,0001$) [26].

Ген *APOC1* кодирует белок аполипопротеин C1 (АпоС1), который участвует в транспорте и метаболизме липидов. АпоС1 связывается с хиломикронами, ЛПОНП и ЛПВП, обмениваясь между классами липопротеинов. Он действует на рецепторы липопротеинов, ингибируя связывание, опосредованное АпоЕ и модулируя активность ферментов (подавляет активность липопротеинлипазы, печеночной липазы, фосфолипазы А2, белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), и активирует лецитин-холестеролацилтрансферазу). Контролируя таким образом уровни липидов в плазме, АпоС1 напрямую связан с физиологией сердечно-сосудистой системы, а также оказывает влияние на воспаление и иммунитет, СД2, рак, когнитивные функции [75].

3. Гены, связанные с функцией митохондрий

Ген *ТОММ40* кодирует белок наружной мембраны митохондрий (ТОМ40). Он является основным структурным компонентом канала, осуществляющего доставку белков в митохондрии, и необходим для реализации их функций, включая энергетический обмен, клеточный апоптоз, синтез липидов и клеточный гомеостаз. SNP в *ТОММ40* потенциально могут быть связаны с митохондриальной дисфункцией [76].

Связь вариантов *ТОММ40* с долголетием выявлена по результатам нескольких GWAS в разных популяциях [3, 15, 76, 77]. Наиболее часто идентифицируемый и изученный вариант, rs2075650, не тесно связан ($R^2 < 0,5$) с SNP, определяющими патогенный аллель *APOE* $\epsilon 4$. Мажорный аллель rs2075650-*A* предрасполагает к увеличению продолжительности жизни, тогда как минорный аллель *G* ассоциирован с различными патологическими изменениями: ослаблением когнитивных функций, снижением индекса массы тела, изменением воспалительных сетей и повышенной уязвимостью к сосудистым факторам риска (курение, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, ожирение, дислипидемия, СД2, АГ) [76].

Гены *APOE*, *ТОММ40* и *APOC1* расположены в одном локусе *19q13.32*. Данный кластер имеет сложную регуляторную структуру с множеством

энхансеров и оказывает влияние на метаболизм липидов, иммунитет и когнитивное здоровье [78].

Анализ сложных гаплотипов, состоящих из комбинаций генотипов rs429358 (*APOE*), rs2075650 (*ТОММ40*) и rs12721046 (*APOC1*), в исследовании «случай-контроль» со случаями 85 лет и старше ($n = 4770$) и контролем моложе 65 лет ($n = 205202$) показал, что неблагоприятное влияние аллеля $\epsilon 4$ на выживаемость до более старшего возраста модулируется наличием минорных аллелей rs2075650 и/или rs12721046 (шансы дожить до 85 лет и старше уменьшались на 26,5% по сравнению с носителями $\epsilon 4$, у которых не было минорных аллелей ни одного из этих SNP, $p = 1,48 \times 10^{-2}$). Вероятно, данное воздействие опосредовано механизмами, связанными с липидным обменом и иммунитетом [78].

4. Гены, влияющие на регуляцию клеточного цикла

Локус *9p21* также связан и со старением, и с ССЗ. Здесь расположены гены *CDKN2A* и *CDKN2B*, кодирующие ингибиторы циклинзависимых киназ 2A и 2B соответственно, которые являются основными супрессорами клеточного цикла, а также ген *ANRIL* (*CDKN2B-AS1*), который транскрибирует длинную некодирующую РНК. *ANRIL* выполняет несколько функций, включая подавление транскрипции генов в локусе и отдаленных генов, а также участвует в регуляции экспрессии нескольких микроРНК и действует как губка для микроРНК, инактивируя их. Действие *ANRIL* приводит к индукции остановки клеточного цикла, экспрессии ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP) и клеточному старению [7].

Локус *9p21* ассоциирован с продолжительностью жизни родителей (rs1333049, rs8042849, rs1556516) [27, 66, 70] и долголетием в независимых популяциях (rs4977756) [3]. Он также связан с предрасположенностью к ИБС, СД2 и онкологическим заболеваниям [3]. Однако варианты локуса *9p21*, влияющие на продолжительность жизни, преимущественно связаны с ССЗ (ИБС, заболевания периферических артерий), а не с риском развития рака или СД2 [79]. В GWAS для ССЗ этот локус демонстрирует самую сильную связь среди всех локусов в геноме, причем каждая копия аллеля риска увеличивает вероятность возникновения ИБС на 20–30% [80]. Это позволяет предположить, что ассоциация с долголетием может быть вторичной. В российской популяции связь локуса *9p21* (rs1333049) с ИБС подтверждается (у носителей аллеля *CC* ОР [95% ДИ] для инфаркта миокарда составляет 1,9 [1,3; 2,9], $p = 0,002$) [81, 82] и вместе с тем прослеживается динамика снижения распространенности неблагоприятного генотипа (*CC*)

в ряду: пациенты с инфарктом миокарда ($n = 200$, 45–69 лет), контрольная группа ($n = 320$, 45–69 лет), долгожители ($n = 85$, 90–105 лет), что свидетельствует о выбывании с возрастом носителей аллеля риска из популяции [81].

5. Гены, связанные с передачей воспалительных сигналов

Ассоциация с долголетием в разных популяциях также выявлена для локуса *SH2B3/ATXN2* (rs3184504) [3,66]. Кодируемый *SH2B3* белок является негативным регулятором передачи сигналов цитокинов, а *ATXN2* кодирует атаксин-2, участвующий в эндоцитозе, передаче сигналов mTOR, митохондриальной функции и рибосомной трансляции [7]. Варианты в этом локусе связаны с широким спектром заболеваний, включая ИБС, СД2, аутоиммунные и онкологические заболевания [3, 83]. Ведущий SNP GWAS (rs3184504) является миссенс-мутацией в *SH2B3*, а также связан с вариациями экспрессии *SH2B3*: защитный G-аллель связан с более низкой экспрессией *SH2B3* в периферической крови. Это согласуется с тем, что мутации потери функции в его ортологе (*Lnk*) у дрозофилы приводят к увеличению продолжительности жизни [3]. При этом аллель rs3184504, ассоциированный с долголетием, снижает риск ИСБ (ОШ [95%ДИ]: 0,95 [0,93; 0,96]), но также связан с более высоким уровнем заболеваемости раком (ОШ [95% ДИ]: 1,03 [1,02; 1,04]) [84]. Это свидетельствует, как и в случае с *APOE*, что влияние вариантов данного локуса на продолжительность жизни является компромиссом.

Заключение

На долголетие, как на сложный признак, влияет большое количество аллелей с малым индивидуальным эффектом, поэтому описанные гены и полиморфизмы обуславливают лишь небольшую часть влияния генетики на биологические механизмы, связанные со старением, поддержанием здоровья и возникновением возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее они демонстрируют существование, в том числе и на генетическом уровне, тесной взаимосвязи старения с развитием ССЗ. Изучение генетических детерминант для понимания механизмов сердечно-сосудистого старения является неотъемлемым компонентом определения основ здорового долголетия.

Финансирование / Funding

Работа выполнена инициативно за счет собственных средств ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России». / The work was supported by the own funds of Almazov National Medical Research Centre.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кунизева С. С., Волобаев В. П., Плотнокова М. Ю., Куприянова Д. А., Кузнецова И. Л., Тяжелова Т. В. и др. Современные тенденции и подходы поиска генетических детерминант старения и долголетия. Генетика. 2022;58(12):1367–1385. doi:10.31857/S0016675822120062 [Kunizheva SS, Volobaev VP, Plotnikova MY, Kupriyanova DA, Kuznetsova IL, Tyazhelova TV et al. Current Trends and Approaches to the Search for Genetic Determinants of Aging and Longevity. Genetika = Russ J Genet. 2022;58(12):1367–1385. doi:10.1134/S1022795422120067. In Russian].
2. Монахова М. А., Акимова Н. И., Кокаева З. Г. Генетические и эпигенетические механизмы старения. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. 2018;123(2):3–13 [Monakhova MA, Akimova NI, Kokaeva ZG. Genetic and epigenetic mechanisms of aging. Bulletin of Moscow Society of Naturalists. Biological series. 2018;123(2):3–13. In Russian].
3. Fortney K, Dobriban E, Garagnani P, Pirazzini C, Monti D, Mari D et al. Genome-wide scan informed by age-related disease identifies loci for exceptional human longevity. PLoS Genet. 2015;11(12):e1005728. doi:10.1371/journal.pgen.1005728
4. Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Каштанова Д. А., Бойцов С. А. Изучение долголетия: Современный статус проблемы и перспективы. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):75–80. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-75-80 [Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK, Kashtanova DA, Boytsov SA. The study of longevity: Recent updates and further direction. Part 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):75–80. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-75-80. In Russian].
5. Мустафина О. Е., Сомова Р. Ш. Некоторые итоги молекулярно-генетических исследований старения и долголетия. Успехи геронтологии. 2015;28(1):11–26 [Mustafina OE, Somova RSh. Some results of molecular genetic researches of aging and longevity. Adv Gerontol. 2015;28(1):11–26. In Russian].
6. Малыгина Н. А. О генетических аспектах старения, возрастной патологии и долголетия. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011;(6):71–75 [Malygina NA. Genetics of ageing, age-related diseases and longevity. Bulletin of Russian State Medical University. 2011;(6):71–75. In Russian].
7. Marian AJ. Genetic basis of cardiovascular aging is at the core of human longevity. J Cardiovasc Aging. 2022;2(2):25. doi:10.20517/jca.2022.06
8. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G, Aiello A, Duro G, Galimberti D et al. How important are genes to achieve longevity? Int J Mol Sci. 2022;23(10):5635. doi:10.3390/ijms23105635
9. Hjelmborg JV, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. Hum Genet. 2006;119(3):312–21. doi:10.1007/s00439-006-0144-y
10. Montesanto A, Latorre V, Giordano M, Martino C, Domma F, Passarino G. The genetic component of human longevity: analysis of the survival advantage of parents and siblings of Italian nonagenarians. Eur J Hum Genet. 2011;19(8):882–6. doi:10.1038/ejhg.2011.40
11. Fraser GE, Shavlik DJ. Ten years of life: Is it a matter of choice? Arch Intern Med. 2001;161(13):1645–52. doi:10.1001/archinte.161.13.1645

12. van den Berg N, Rodríguez-Gironde M, van Dijk IK, Mourits RJ, Mandemakers K, Janssens AAPO et al. Longevity defined as top 10 % survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nat Commun.* 2019;10(1):35. doi:10.1038/s41467-018-07925-0
13. Ismail K, Nussbaum L, Sebastiani P, Andersen S, Perls T, Barzilai N et al. Compression of morbidity is observed across cohorts with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1583–91. doi:10.1111/jgs.14222
14. Clerencia-Sierra M, Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo M, Gimeno-Miguel MMA et al. Do centenarians die healthier than younger elders? A comparative epidemiological study in Spain. *J Clin Med.* 2020;9(5):1563. doi:10.3390/jcm9051563
15. Sebastiani P, Perls TT. The genetics of extreme longevity: lessons from the new England centenarian study. *Front Genet.* 2012;3:277. doi:10.3389/fgene.2012.00277
16. Pavlidis N, Stanta G, Audisio RA. Cancer prevalence and mortality in centenarians: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(1):145–52. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.09.007
17. Yashin AI, Wu D, Arbeev KG, Ukraintseva SV. Joint influence of small-effect genetic variants on human longevity. *Aging (Albany NY).* 2010;2(9):612–20. doi:10.18632/aging.100191
18. Zeng Y, Chen H, Shi X, Yin Z, Yang Z, Gu J et al. Health consequences of familial longevity influence among the Chinese elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(4):473–82. doi:10.1093/gerona/gls203
19. Franceschi C, Valensin S, Bonafè M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol.* 2000;35(6–7):879–96. doi:10.1016/s0531-5565(00)00172-8
20. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet.* 2013;132(12):1323–38. doi:10.1007/s00439-013-1342-z
21. Timmers PR, Tijs ES, Sakaue S, Akiyama M, Kiiskinen TT, Zhou W et al. Mendelian randomization of genetically independent aging phenotypes identifies LPA and VCAM1 as biological targets for human aging. *Nat. Aging.* 2022;2:19–30. doi:10.1038/s43587-021-00159-8
22. Deelen J, Beekman M, Capri M, Franceschi C, Slagboom PE. Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: progress and challenges. *Bioessays.* 2013;35(4):386–96. doi:10.1002/bies.201200148
23. Eline Slagboom P, van den Berg N, Deelen J. Phenome and genome based studies into human ageing and longevity: An overview. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt A):2742–2751. doi:10.1016/j.bbadis.2017.09.017
24. Gimeno-Miguel A, Clerencia-Sierra M, Ioakeim I, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo M, González-Rubio F et al. Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):226. doi:10.1186/s12877-019-1235-7
25. Ерусланова К. А., Лузина А. В., Онучина Ю. С., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В., Алимова Е. Р. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1S):4028. doi:10.15829/1560-4071-2021-4028 [Eruslanova KA, Luzina AV, Onuchina YuS, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Alimova ER et al. Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors. *Russ J Cardiol.* 2021;26(1S):4028. doi:10.15829/1560-4071-2021-4028. In Russian].
26. Артемьева О. В., Костомарова И. В., Серова Л. Д. Клинико-генетическая характеристика долгожителей Московского региона. *Успехи геронтологии.* 2013;26(3):451–7. [Artemyeva OV, Kostomarov IV, Serova LD. Clinical and genetic characteristics of long-livers in Moscow region. *Adv Gerontol.* 2013;26(3):451–7. In Russian].
27. Deelen J, Evans DS, Arking DE, Tesi N, Nygaard M, Liu X et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun.* 2019;10(1):3669. doi:10.1038/s41467-019-11558-2
28. Hu D, Li Y, Zhang D, Ding J, Song Z, Min J et al. Genetic trade-offs between complex diseases and longevity. *Aging Cell.* 2022;21(7):e13654. doi:10.1111/accel.13654
29. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):R1–10. doi:10.1530/JME-11-0022
30. Aiello A, Accardi G, Candore G, Gambino CM, Mirisola M, Taormina G et al. Nutrient sensing pathways as therapeutic targets for healthy ageing. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(4):371–380. doi:10.1080/14728222.2017.1294684
31. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(37):13987–92. doi:10.1073/pnas.0801030105
32. Anselmi CV, Malovini A, Roncarati R, Novelli V, Villa F, Condorelli G et al. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Res.* 2009;12(2):95–104. doi:10.1089/rej.2008.0827
33. Flachsbarth F, Caliebe A, Kleindorfer R, Blanché H, von Eller-Eberstein H, Nikolaus S et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2700–5. doi:10.1073/pnas.0809594106
34. Эрджман В. В., Насибуллин Т. Р., Туктарова И. А., Сомова Р. Ш., Мустафина О. Е. Анализ ассоциаций аллелей генов FOXO1A и FOXO3A с долголетием человека. *Генетика.* 2016;52(4):474–81. doi:10.7868/S001667581602003X [Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Somova RSh, Mustafina OE. Analysis of FOXO1A and FOXO3A gene allele association with human longevity. *Genetika = Russ J Genet.* 2016;52(4):474–81. doi:10.7868/S001667581602003X. In Russian].
35. Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, Morris BJ, Masaki KH, He Q et al. The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell.* 2016;15(4):617–24. doi:10.1111/accel.12452
36. Willcox BJ, Morris BJ, Tranah GJ, Chen R, Masaki KH, He Q et al. Longevity-associated FOXO3 genotype and its impact on coronary artery disease mortality in Japanese, whites, and blacks: a prospective study of three American populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(5):724–728. doi:10.1093/gerona/glw196
37. Chen R, Morris BJ, Donlon TA, Masaki KH, Willcox DC, Davy PMC et al. FOXO3 longevity genotype mitigates the increased mortality risk in men with a cardiometabolic disease. *Aging (Albany NY).* 2020;12(23):23509–23524. doi:10.18632/aging.202175
38. Yang JY, Hung MC. A new fork for clinical application: targeting forkhead transcription factors in cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):752–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0124
39. Mikse OR, Blake DC Jr, Jones NR, Sun YW, Amin S, Gallagher CJ et al. FOXO3 encodes a carcinogen-activated transcription factor frequently deleted in early-stage lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(15):6205–15. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4008
40. Yang JY, Zong CS, Xia W, Yamaguchi H, Ding Q, Xie X et al. ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FOXO3a via MDM2-mediated degradation. *Nat Cell Biol.* 2008;10(2):138–48. doi:10.1038/ncb1676
41. Hu MC, Lee DF, Xia W, Golfman LS, Ou-Yang F, Yang JY et al. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition

- of forkhead FOXO3a. *Cell*. 2004;117(2):225–37. doi:10.1016/s0092-8674(04)00302-2
42. Forte G, Grossi V, Celestini V, Lucisano G, Scardapane M, Varvara D et al. Characterization of the rs2802292 SNP identifies FOXO3A as a modifier locus predicting cancer risk in patients with PJS and PHTS hamartomatous polyposis syndromes. *BMC Cancer*. 2014;14:661. doi:10.1186/1471-2407-14-661
43. Li Y, Wang WJ, Cao H, Lu J, Wu C, Hu FY et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(24):4897–904. doi:10.1093/hmg/ddp459
44. Uroog L, Rahmani AH, Alsahli MA, Almatroodi SA, Wani RA, Rizvi MMA. Genetic profile of FOXO3 single nucleotide polymorphism in colorectal cancer patients. *Oncology*. 2023. doi:10.1159/000533729
45. Roehlen N, Doering C, Hansmann ML, Gruenwald F, Vorlaender C, Bechstein WO et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in Hashimoto's Thyroiditis and differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:527. doi:10.3389/fendo.2018.00527
46. Grossi V, Forte G, Sanese P, Peserico A, Tezil T, Lepore Signorile M et al. The longevity SNP rs2802292 uncovered: HSF1 activates stress-dependent expression of FOXO3 through an intronic enhancer. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(11):5587–5600. doi:10.1093/nar/gky331
47. Donlon TA, Morris BJ, Chen R, Masaki KH, Allsopp RC, Willcox DC et al. FOXO3 longevity interactome on chromosome 6. *Aging Cell*. 2017;16(5):1016–1025. doi:10.1111/ace.12625
48. Flachsbart F, Dose J, Gentschew L, Geismann C, Caliebe A, Knecht C et al. Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3. *Nat Commun*. 2017;8(1):2063. doi:10.1038/s41467-017-02183-y
49. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front Physiol*. 2021;12:733696. doi:10.3389/fphys.2021.733696
50. Ji JS, Liu L, Shu C, Yan LL, Zeng Y. Sex difference and interaction of SIRT1 and FOXO3 candidate longevity genes on life expectancy: a 10-year prospective longitudinal cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(8):1557–1563. doi:10.1093/gerona/glab378
51. Bos MM, Noordam R, Blauw GJ, Slagboom PE, Rensen PCN, van Heemst D. The ApoE ε4 Isoform: Can the Risk of Diseases be Reduced by Environmental Factors? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):99–107. doi:10.1093/gerona/gly226
52. Vogel T, Guo NH, Guy R, Drezlich N, Krutzsch HC, Blake DA et al. Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothelial and tumor cell proliferation. *J Cell Biochem*. 1994;54(3):299–308. doi:10.1002/jcb.240540306
53. Zhao Z, Zou S, Guan X, Wang M, Jiang Z, Liu Z et al. Apolipoprotein E overexpression is associated with tumor progression and poor survival in colorectal cancer. *Front Genet*. 2018;9:650. doi:10.3389/fgene.2018.00650
54. Kulminski AM, Raghavachari N, Arbeev KG, Culminskaya I, Arbeeva L, Wu D et al. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the Long Life Family Study. *Biogerontology*. 2016;17(5–6):893–905. doi:10.1007/s10522-016-9659-3
55. Ajnakina O, Shamsutdinova D, Stahl D, Steptoe A. Polygenic propensity for longevity, APOE-ε4 status, dementia diagnosis, and risk for cause-specific mortality: a large population-based longitudinal study of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):1973–1982. doi:10.1093/gerona/glad168
56. Anand R, Prakash SS, Veeramnikandan R, Kirubakaran R. Association between apolipoprotein E genotype and cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(7):1075–85. doi:10.1007/s00432-014-1634-2
57. Cibeira GH, Giacomazzi J, Aguiar E, Schneider S, Ettrich B, DE Souza CI et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoprotein levels and breast cancer risk: A case-control study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):1009–1015. doi:10.3892/mco.2014.369
58. Liu YL, Zhang HM, Pan HM, Bao YH, Xue J, Wang TC et al. The relationship between apolipoprotein E gene ε2/ε3/ε4 polymorphism and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1241–9. doi:10.2147/OTT.S94228
59. Liutkeviciene R, Auzelyte J, Liutkevicius V, Vilkeviciute A, Gedvilaite G, Vaiciulis P et al. The role of ApoE serum levels and ApoE gene polymorphisms in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Biomolecules*. 2022;12(8):1013. doi:10.3390/biom12081013
60. Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mech Ageing Dev*. 2005;126(1):51–8. doi:10.1016/j.mad.2004.09.024
61. Sebastiani P, Gurinovich A, Nygaard M, Sasaki T, Sweigart B, Bac H et al. APOE alleles and extreme human longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):44–51. doi:10.1093/gerona/gly174
62. Gurinovich A, Andersen SL, Puca A, Atzmon G, Barzilai N, Sebastiani P. Varying effects of APOE alleles on extreme longevity in European ethnicities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(Suppl_1): S45–S51. doi:10.1093/gerona/glz179
63. Воевода М. И., Степанов В. А., Ромашенко А. Г., Максимов В. Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е). *Бюллетень СО РАМН*. 2006;2:64–72. [Voevoda MI, Stepanov VA, Romashchenko AG, Maksimov VN. Apolipoprotein E polymorphism in Siberia populations and its association with pathology. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2006;2:64–72. In Russian].
64. Shinohara M, Kanekiyo T, Tachibana M, Kurti A, Shinohara M, Fu Y et al. APOE2 is associated with longevity independent of Alzheimer's disease. *Elife*. 2020;9: e62199. doi:10.7554/eLife.62199
65. Li M, Zhao JV, Kwok MK, Schooling CM. Age and sex specific effects of APOE genotypes on ischemic heart disease and its risk factors in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2021;11(1):9229. doi:10.1038/s41598-021-88256-x
66. Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, Fischer K, Hofer E, Schraut KE et al. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun*. 2017;8(1):910. doi:10.1038/s41467-017-00934-5
67. Arsenault BJ, Pelletier W, Kaiser Y, Perrot N, Couture C, Khaw KT et al. Association of long-term exposure to elevated lipoprotein(a) levels with parental life span, chronic disease-free survival, and mortality risk: a mendelian randomization analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2): e200129. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0129
68. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47(10):1121–1130. doi:10.1038/ng.3396
69. Kaltoft M, Sigvardsen PE, Afzal S, Langsted A, Fuchs A, Kühl JT et al. Elevated lipoprotein(a) in mitral and aortic valve calcification and disease: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022;349:166–174. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.029
70. Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, Garrigan D et al. A prospective analysis of genetic variants

associated with human lifespan. *G3 (Bethesda)*. 2019;9(9):2863–2878. doi:10.1534/g3.119.400448

71. Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, Shuldiner AR, Lipton RB, Bergman A et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol*. 2006;4(4):e113. doi:10.1371/journal.pbio.0040113

72. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*. 2008;322(5908):1702–5. doi:10.1126/science.1161524

73. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*. 2003;290(15):2030–40. doi:10.1001/jama.290.15.2030

74. Zhang YX, Su Y, Tang L, Yang ZX, Zhou DF, Qiu YM et al. CETP polymorphisms confer genetic contribution to centenarians of Hainan, south of China. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(9):872–876. doi:10.1016/j.apjtm.2016.07.009

75. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: its pleiotropic effects in lipid metabolism and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5939. doi:10.3390/ijms20235939

76. Chen S, Sarasua SM, Davis NJ, DeLuca JM, Boccuto L, Thielke SM et al. TOMM40 genetic variants associated with healthy aging and longevity: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):667. doi:10.1186/s12877-022-03337-4

77. Liu X, Song Z, Li Y, Yao Y, Fang M, Bai C et al. Integrated genetic analyses revealed novel human longevity loci and reduced risks of multiple diseases in a cohort study of 15,651 Chinese individuals. *Aging Cell*. 2021;20(3):e13323. doi:10.1111/accel.13323

78. Kulminski AM, Jain-Washburn E, Philipp I, He L, Loika Y, Loiko E et al. APOE ε4 allele and TOMM40-APOC1 variants jointly contribute to survival to older ages. *Aging Cell*. 2022;21(12):e13730. doi:10.1111/accel.13730

79. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, Tamosauskaite J, Kuchel GA, Harries LW et al. Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(12):2504–2520. doi:10.18632/aging.101334

80. Samani NJ, Schunkert H. Chromosome 9p21 and cardiovascular disease: the story unfolds. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008;1(2):81–4. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.832527

81. Максимов В. Н., Орлов П. С., Иванова А. А., Ложкина Н. Г., Куимов А. Д., Савченко С. В. и др. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):33–41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41 [Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, Lozhkina NG, Kuimov AD, Savchenko SV et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russ J Cardiol*. 2017;(10):33–41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41. In Russian].

82. Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю., Сергеева А. С., Демкина А. И., Максимов В. Н. и др. Использование генетических маркеров ишемической болезни сердца в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива? *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-7-12 [Shesternya PA, Nikulina SYu, Shulman VA, Sergeeva AS, Demkina AI, Maksimov VN et al. Clinical significance of coronary artery disease genetic markers: Reality or far future? *Russ J Cardiol*. 2014;(10):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-7-12. In Russian].

83. Dabrowska A, Kumar J, Rallis C. Nutrient-response pathways in healthspan and lifespan regulation. *Cells*. 2022;11(9):1568. doi:10.3390/cells11091568

84. Kuo CL, Joaquim M, Kuchel GA, Ferrucci L, Harries LW, Pilling LC et al. The longevity-associated SH2B3 (LTK) genetic variant: selected aging phenotypes in 379,758 subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1656–1662. doi:10.1093/gerona/glz191

Информация об авторах

Павлова Екатерина Вадимовна — ординатор по специальности «Лабораторная генетика», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0006-8769-4229, e-mail: ms.ekaterina.p@gmail.com;

Ерина Анастасия Максимовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0648-3421, e-mail: erina_anastasia@mail.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательской лабораторией популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

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

Артемов Никита Николаевич — кандидат химических наук, профессор педиатрии, руководитель научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент Института прикладных компьютерных наук ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina V. Pavlova, MD, Resident Specialty “Laboratory Genetics”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0006-8769-4229, e-mail: ms.ekaterina.p@gmail.com;

Anastasia M. Erina, MD, Researcher, Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0648-3421, e-mail: erina_anastasia@mail.ru;

Oksana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases, Institute of Heart and Blood Vessels, Head, Research Laboratory

of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

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

Nikita N. Artemov, Candidate of Chemical Sciences, Professor of Pediatrics, Head, Research Laboratory of Population Genetics, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor, Institute of Applied Computer Sciences, ITMO University, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

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

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



Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и при патологии

Н. С. Буненков^{1, 2}, А. А. Карпов¹, М. М. Галагудза^{1, 2}

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

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

Контактная информация:

Буненков Николай Сергеевич,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
Тел.: 8 (812) 338–62–35.
E-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
21.08.23 и принята к печати 02.10.23.

Резюме

Метаболические потребности головного мозга (ГМ) в значительной степени зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и своевременной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов субстратов для автономного получения энергии в нервной ткани. При этом состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органный кровоток. В то же время, учитывая роль центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органо-мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. В связи с этим регуляция мозгового кровотока основана на множественных и сложных физиологических механизмах, реализующихся на различных уровнях. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в ГМ. В настоящем обзоре будут рассмотрены физиологические механизмы, лежащие в основе миогенной регуляции, а также изменение этой регуляции при различных заболеваниях.

Ключевые слова: головной мозг, мозговой кровоток, миогенная регуляция

Для цитирования: Буненков Н. С., Карпов А. А., Галагудза М. М. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и при патологии. 2024;30(1):21–31. doi:10.18705/1607-419X-2024-2357. EDN: SSSKQV

Autoregulation of cerebral blood flow in normal and pathological conditions

N. S. Bunenkov^{1, 2}, A. A. Karpov¹, M. M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikolai S. Bunenkov,
First Pavlov State Medical University,
6/8 L. Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8 (812) 338-62-35.
E-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru

Received 21 August 2023;
accepted 2 October 2023.

Abstract

The metabolic needs of the brain largely depend on the intensity of the functioning of its various departments, which requires constant regulation of the level of local blood flow. The importance of accurate and timely regulation of cerebral blood flow is enhanced by the lack of substrate stores for autonomous energy production in nervous tissue. In this case, the state of systemic hemodynamics can have a significant effect on organ blood flow. At the same time, given the significant importance of the central nervous system in providing all physiological processes, the regulation of organ cerebral blood flow is aimed at minimizing the possible adverse consequences of the influence of disorders of systemic hemodynamics. In this regard, the regulation of cerebral blood flow is based on multiple and complex physiological mechanisms at various levels. The basic level of regulation of cerebral blood flow is myogenic response, which provides the phenomenon of autoregulation of blood flow in the brain. The review focuses on the physiological mechanisms underlying myogenic regulation as well as the change in this regulation in various diseases.

Key words: brain, cerebral blood flow, myogenic regulation

For citation: Bunenkov NS, Karpov AA, Galagudza MM. Autoregulation of cerebral blood flow in normal and pathological conditions. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(1):21–31. doi:10.18705/1607-419X-2024-2357. EDN: SSSKQV

Введение

Представления о миогенном принципе регуляции кровотока базируются на впервые описанном в начале XX века феномене Остроумова–Бейлисса [1]. Данный феномен заключается в способности сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) артерий резистивного типа реагировать на изменения силы растяжения, которая в физиологических условиях воздействует на них за счет изменений давления в просвете. Растяжение ГМК в результате увеличения трансмурального давления приводит к их сокращению и уменьшению площади поперечного сечения сосуда [2]. Уменьшение трансмурального давления, напротив, сопровождается расслаблением сосудистых ГМК и вазодилатацией [3, 4]. Феномен Остроумова–Бейлисса представляет собой внутрен-

нее свойство ГМК сосудистой стенки, поскольку он реализуется в деэндоотелизированных и лишенных иннервации сосудах [5]. В то же время высвобождение вазоактивных соединений или метаболитов из других клеток может модулировать миогенную реакцию, усиливая или ослабляя ее. Миогенная регуляция отмечена в сосудах различных органов, но наибольшая ее выраженность зарегистрирована в мелких артериях головного мозга (ГМ) и в приносящих артериолах почки [6]. Миогенная регуляция является важнейшим физиологическим механизмом поддержания сосудистого сопротивления и обеспечивает несколько функций: 1) поддержание постоянного тканевого кровотока при колебаниях артериального давления (АД) (ауторегуляция кровотока), 2) защита капилляров от баротравмы при

резком повышении АД, 3) поддержание перфузии и предотвращение гипоксии тканей во время эпизодов снижения АД.

Миогенная реакция, ее стадии и механизмы

Согласно современным представлениям, миогенная реакция резистивной артерии при постепенном однонаправленном увеличении ее растяжения включает три компонента или фазы: 1) миогенный (или базальный) тонус, 2) миогенный ответ и 3) пассивную дилатацию [7]. При низких значениях внутрипросветного давления (20–40 мм рт. ст.) обычно отмечается максимально выраженная дилатация артерии, и миогенный тонус отсутствует. Однако при нарастании давления и напряжения в стенке от 40 до 60 мм рт. ст. происходит инициация сокращения ГМК, которая приводит к формированию миогенного тонуса. Механизм инициации сокращения связан с механочувствительностью ГМК. Точная молекулярная природа механосенсора до сих пор остается неизвестной, хотя на эту роль претендуют несколько рецепторов, к которым относятся интегрины, G-белок-связанные рецепторы (например, рецептор ангиотензина 1-го типа, рецептор сфингозин-1-фосфата, P2Y пуринергический рецептор), каналы транзитного рецепторного потенциала TRPM4 и TRPC6, а также эпителиальный натриевый канал ENaC [8, 9]. Ключевым событием в запуске сокращения ГМК является повышение концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме [10]. Это происходит в результате деполяризации мембраны клетки, возникающей под влиянием механотрансдукции. Деполяризация обеспечивает поступление Ca^{2+} в клетку через потенциал-чувствительные кальциевые каналы $\text{Ca}_v1.2$ [11]. Параллельно происходят активация фосфолипазы C и образование инозитол-3-фосфата, который стимулирует высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы. Повышение уровня Ca^{2+} обеспечивает активацию киназы легких цепей миозина, их фосфорилирование и вызывает сокращение ГМК.

Следующая фаза миогенной реакции — миогенный ответ (миогенная реактивность) — формируется при увеличении внутрипросветного давления, действующего на сосуд, уже обладающий максимальным миогенным тонусом и демонстрирующий минимальный диаметр. Основное отличие данной фазы заключается в том, что, несмотря на увеличение давления, диаметр остается постоянным, хотя степень напряжения в стенке сосуда линейно увеличивается. Жесткость сосудистой стенки при этом увеличивается за счет усиления фосфорилирования легких цепей миозина, которое дополнительно уси-

ливается при полимеризации актина [12, 13]. Второе отличие состоит в том, что в фазе миогенного ответа не происходит дополнительного увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. При этом, однако, происходит значительное увеличение чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} , что связывают с активацией протеинкиназы C и Rho киназы, которые блокируют фосфатазу легких цепей миозина [14, 15]. Миогенный ответ включает в себе по крайней мере один механизм отрицательной обратной связи, который препятствует нарастанию сокращения ГМК и возвращает чувствительность их сократительного аппарата к Ca^{2+} к норме. Данный механизм заключается в активации кальций-активируемых калиевых каналов высокой проводимости (BK_{Ca}), возникающей под действием кальциевых всплесков. Активация BK_{Ca} каналов приводит к входу калия в клетку, гиперполяризации мембраны и ослаблению сокращения, вызванного деполяризацией и повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [16, 17].

Третья фаза миогенной реакции — пассивное растяжение — возникает при превышении верхнего предела (срыве) ауторегуляции. В этой фазе отмечается быстрое нарастание диаметра сосуда вследствие потери его тонуса [18]. Хотя название данной фазы предполагает механическое растяжение сосуда под действием чрезмерного увеличения трансмурального давления, ее механизмы могут быть более сложными и включать активную вазодилатацию, возникающую в результате активации кальций-активируемых калиевых каналов или воздействия активных форм кислорода при участии сенсорных тригеминальных волокон, иннервирующих мозговые артерии [19]. Как уже упоминалось выше, несмотря на сосредоточенность всех молекулярных механизмов миогенной реакции в сосудистых ГМК и возможность ее автономной реализации без участия каких-либо дополнительных факторов, существует целый ряд модуляторов данного феномена, к которым можно отнести генетические факторы, вещества эндотелиального и глиального происхождения, нейротрансмиттеры и метаболиты (рис. 1). Например, дилатацию артерий ГМ и прирост мозгового кровотока при снижении АД и гиперкапнии может ограничивать увеличение тонуса симпатических вазомоторных волокон. Действительно, в условиях блокады α_1 -адренорецепторов происходит ослабление прироста мозгового кровотока на гиперкапнию и нарушение динамической ауторегуляции кровотока [20, 21]. Клинические физиологические исследования с применением ганглиоблокаторов или неселективных блокаторов α -адренорецепторов показали, что симпатическая

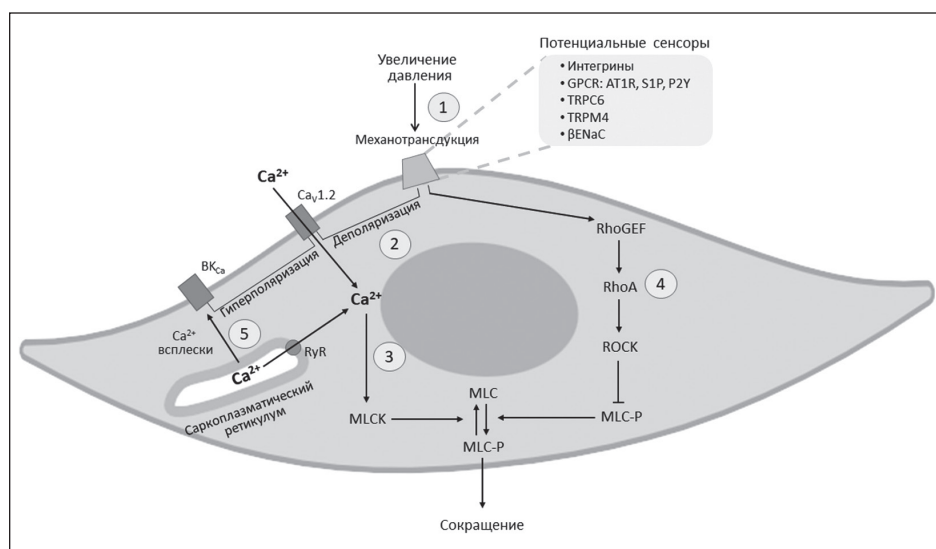


Рисунок 1. Механизм сокращения гладкомышечных клеток при миогенной реакции по J. A. Claassen [25]

Примечание: миогенный ответ инициируется увеличением давления в просвете сосуда (1). Растяжение мембраны ГМК воспринимается механосенсором, на роль которого претендуют несколько молекулярных структур. Следствием активации механосенсора является деполяризация мембраны гладкомышечных клеток (2), которая запускает активацию потенциал-чувствительного кальциевого канала ($Ca_v1.2$). Вход кальция в клетку, а также его высвобождение из саркоплазматического ретикулула через рианодинный рецептор (3) способствуют активации киназы легких цепей миозина, которая фосфорилирует легкие цепи миозина. Наступает сокращение гладкомышечных клеток. Параллельно происходит уменьшение дефосфорилирования легких цепей миозина, так как механосенсор активирует Rho киназу, ингибирующую фосфатазу легких цепей миозина (4). Всплески кальция активируют кальций-активируемый калиевый канал высокой проводимости (BK_{Ca}), который за счет входа калия вызывает гиперполяризацию клетки и функционирует по принципу отрицательной обратной связи, тормозя миогенную реакцию (5). MLC — легкая цепь миозина; MLC-P — фосфорилированная легкая цепь миозина, MLCK — киназа легких цепей миозина, MLCP — фосфатаза легких цепей миозина, GPCR — G-белок связанный рецептор, RyR — рианодинный рецептор; ROCK — Rho киназа; AT1R — рецептор ангиотензина 1-го типа; S1P — сфингозин-1-фосфат; P2Y — пуриnergический рецептор; TRPM4, TRPC6 — каналы транзитного рецепторного потенциала; ENaC — эпителиальный натриевый канал.

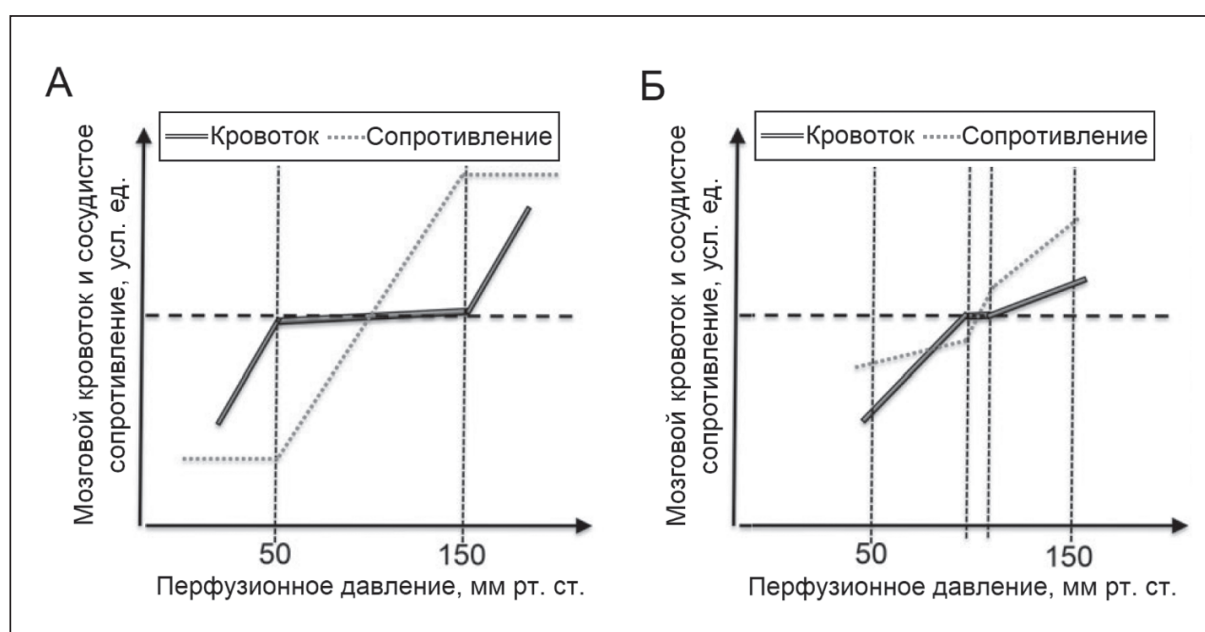


Рисунок 2. Традиционные и уточненные представления об ауторегуляции мозгового кровотока

Примечание: А — традиционная кривая ауторегуляции мозгового кровотока; Б — кривая ауторегуляции, соответствующая современным представлениям о динамической ауторегуляции.

иннервация играет важную роль в обеспечении ауторегуляции мозгового кровотока. Так, например, увеличение линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии в ответ на повышение АД под влиянием внутривенной инфузии норадреналина было в четыре раза более выраженным на фоне блокады α -адренорецепторов по сравнению с контролем [22]. Значительный интерес представляет вопрос о взаимосвязи эффективности ауторегуляции и чувствительности ключевого нейрогенного механизма регуляции АД — артериального барорефлекса. В 2010 году Y. C. Tzeng и соавторы показали, что имеется обратная корреляция между чувствительностью барорефлекса и ауторегуляцией, что подразумевает противоположную функциональную направленность этих механизмов [23]. Вместе с тем в более поздних работах было установлено, что, хотя с увеличением возраста и происходит уменьшение регионарного мозгового кровотока, сочетающееся со снижением чувствительности барорефлекса, эффективность ауторегуляции при этом не страдает и ее связь с барорефлексом не обнаруживается [24].

Статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока

Классическая концепция ауторегуляции мозгового кровотока появилась после публикации Н. Лассена в 1959 году [26]. Согласно этой концепции, уровень мозгового кровотока поддерживается на постоянном уровне в диапазоне среднего АД от 50 до 150 мм рт. ст. (рис. 2).

Горизонтальная часть кривой ауторегуляции получила в литературе название фазы плато. При построении классической кривой ауторегуляции использовались методы определения мозгового кровотока и АД, которые не позволяли получать эти сигналы в режиме реального времени, а требовали их усреднения на протяжении 10–15 минут. Однако изменения среднего АД могут происходить гораздо быстрее, например, в течение секунд и минут. С появлением современных методов измерения мозгового кровотока, которые занимают несколько десятков секунд, стало очевидно, что физиологическая система ауторегуляции имеет значительную инерционность. Если медленные изменения АД в пределах от 50 до 150 мм рт. ст., возникающие постепенно в течение нескольких часов или дней, действительно не сопровождаются значимыми изменениями мозгового кровотока, то быстрые колебания АД в том же диапазоне, занимающие от нескольких секунд до нескольких минут, оказывают гораздо более выраженное влияние на мозговой кровоток. Первый вариант ауторегуляции, который укладывается в классическую

кривую Лассена, получил название статической ауторегуляции. Примерами причин, вызывающих такие медленные изменения АД, являются снижение АД в ночное время или снижение АД под действием антигипертензивной терапии. В этом случае рассматривается влияние на мозговой кровоток со стороны новых установившихся уровней АД, имеющих место после завершения процесса повышения или снижения АД.

Быстрые изменения АД сопровождаются «сужением» фазы плато на кривой ауторегуляции и возникновением «гистерезиса» за пределами фазы плато, а данный вариант ауторегуляции называется динамической ауторегуляцией. Примеры ситуаций, ассоциированных с динамической ауторегуляцией, включают изменения АД во время хирургических вмешательств, в реанимационном периоде, постуральных реакциях, кашле, физической нагрузке и тому подобном. Динамическая ауторегуляция с практической точки зрения имеет гораздо большее значение, чем статическая [25].

Таким образом, классические представления об ауторегуляции мозгового кровотока, согласно которым кровоток сохраняется на уровне ~ 50 мл/мин $\times 100$ г в диапазоне среднего АД от 50 до 150 мм рт. ст., в настоящее время подвергаются пересмотру на основании современных экспериментальных и клинических данных [27]. Основные коррективы касаются следующих аспектов концепции ауторегуляции: 1) существует значительная индивидуальная вариабельность эффективности ауторегуляции мозгового кровотока, как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными заболеваниями; 2) динамическая ауторегуляция, которая описывает изменения мозгового кровотока в ответ на быстрые изменения АД, не предполагает возможности полного «сглаживания» кровотока; даже умеренные динамические изменения среднего АД (на 10–15 мм рт. ст.) сопровождаются значимой реакцией со стороны мозгового кровотока. Также показано, что кривая ауторегуляции характеризуется асимметрией в том смысле, что артерии ГМ лучше компенсируют статическое и динамическое повышение АД, чем снижение [28, 29]. Другими словами, сокращение сосудистых ГМК при повышении АД происходит более эффективно, чем расслабление при снижении АД. В то же время важно подчеркнуть, что процесс максимального расслабления мозговых артерий и артериол, который характерен для левой части кривой ауторегуляции, в особенности при уровнях АД меньше нижнего предела ауторегуляции, включает в себя такие дополнительные механизмы, как воздействие метаболических вазодилататоров, высвобождающихся

из клеток в результате гипоксии. К ним относятся протоны, ионы калия, аденозин и другие [3].

Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, как и ситуации, при которых происходит длительный выход АД за пределы фазы плато на кривой ауторегуляции, сопровождаются грубыми изменениями функционального состояния центральной нервной системы, которые при прогрессировании могут приводить к необратимым структурным изменениям. Так, при критическом снижении АД, выходящем за пределы нижнего порога кривой ауторегуляции ($\text{АД} < 50\text{--}55$ мм рт. ст.), наступает глобальная ишемия ГМ, которая в течение короткого времени может компенсироваться увеличением экстракции кислорода [30]. В дальнейшем возникают нарастающие функциональные нарушения в нейронах, завершающиеся формированием необратимых изменений в виде инфаркта ГМ [31]. Не менее опасны изменения, возникающие при превышении верхнего предела ауторегуляции (среднее $\text{АД} > 160$ мм рт. ст.). Типичным примером может являться картина острой гипертонической энцефалопатии, основным механизмом которой является срыв верхнего предела ауторегуляции мозгового кровотока, пассивное растяжение мелких артерий, передача повышенного давления на капиллярную сеть и отек ГМ [32]. Потеря миогенного тонуса при пассивном растяжении артериол приводит к резкому снижению сопротивления сосудистого русла ГМ и непропорциональному приросту мозгового кровотока (на 300–400%) [33].

Влияние различных стимулов на ауторегуляцию в норме

Эффективность ауторегуляции мозгового кровотока может изменяться у здоровых лиц под влиянием таких факторов, как гипоксия, ортостаз, общая анестезия, физическая нагрузка и тренировка. Острая гипоксемия, как и снижение тканевого напряжения кислорода, представляет собой один из важнейших стимулов, вызывающих расширение артерий ГМ и увеличение мозгового кровотока [34]. Мозговой кровоток, как правило, не увеличивается при снижении тканевого pO_2 до 50 мм рт. ст., однако при дальнейшем снижении этого параметра наступает резкое увеличение мозгового кровотока, который может возрастать в 3–4 раза относительно исходного уровня [35]. Выраженность ответа мозговых артерий на гипоксию зависит от текущего значения pCO_2 . Так, при сочетании гипоксии и гиперкапнии чувствительность к гипоксии увеличивается, что приводит к более выраженной вазодилатации и приросту мозгового кровотока. Напротив, при гипокапнии опосредо-

ванная гипоксией вазодилатация становится менее выраженной [36]. Механизмы увеличения мозгового кровотока под действием гипоксии связаны с несколькими явлениями. Во-первых, при дефиците кислорода в сосудистых ГМК происходит снижение концентрации АТФ, что вызывает активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов, гиперполяризацию мембраны ГМК и вазодилатацию [37]. Во-вторых, при гипоксии в ткани может увеличиваться концентрация таких местных вазодилаторов, как аденозин и оксид азота [38]. В-третьих, при гипоксии происходит усиление анаэробного пути образования АТФ, побочным продуктом которого является молочная кислота, накопление которой также способствует расслаблению ГМК. Хроническая гипоксия также способствует усилению мозгового кровотока, но данный эффект возникает не вследствие расширения артерий и артериол, а в результате активации ангиогенеза и увеличения плотности капилляров [39]. Активный переход человека из горизонтального положения в вертикальное сопровождается депонированием 300–500 мл крови в венах малого таза и нижних конечностей, уменьшением венозного возврата, сердечного выброса и АД. В случае, когда вследствие недостаточности барорефлекса не происходит быстрой нормализации АД при ортостазе, существует вероятность развития ортостатического коллапса с временной потерей сознания. В данном случае скорость и степень снижения АД превосходят возможности динамической ауторегуляции мозгового кровотока, в результате чего происходит критическое снижение перфузии ГМ [40]. Индукция общей анестезии с применением различных анестетиков в целом сопровождается уменьшением интенсивности обменных процессов в ГМ, что приводит к пропорциональному снижению мозгового кровотока [41]. Большинство ингаляционных и внутривенных анестетиков не изменяют ауторегуляцию мозгового кровотока. В то же время имеются данные о том, что галогенсодержащие ингаляционные анестетики могут нарушать ауторегуляцию, поскольку в более высоких дозах эти препараты вызывают вазодилатацию и рассогласование механизма нейрососудистого сопряжения [42]. Характерные изменения мозгового кровотока и его ауторегуляции возникают при монотонно нарастающей физической нагрузке. Известно, что ответ мозгового кровотока на нагрузку имеет двухфазный характер. Первая фаза характеризуется нарастанием мозгового кровотока, причем пик кровотока приходится на значение около 60% от максимального потребления кислорода. Далее происходит стабилизация кровотока, а по мере возрастания нагрузки до максимально переносимой наблюдается его сни-

жение [43]. Механизмы такой динамики достаточно сложны и могут включать влияние АД, изменение напряжения кислорода и CO_2 в крови, а также возрастание симпатической активности. Наиболее важным фактором, определяющим мозговой кровоток при нагрузке, является уровень метаболизма ГМ, который непрерывно увеличивается по мере прироста интенсивности нагрузки. Таким образом, эта закономерность объясняет увеличение кровотока при умеренных нагрузках, но противоречит данным о снижении кровотока при максимальной нагрузке. Считается, что высокая метаболическая активность ГМ на пике нагрузки может поддерживаться не за счет возрастания кровотока, а путем повышения экстракции кислорода и/или переключения на другие субстраты, в частности, лактат [44].

Изменения ауторегуляции мозгового кровотока при различных заболеваниях

Долгое время считалось, что артериальная гипертензия, в особенности у лиц пожилого возраста, сопровождается сдвигом кривой ауторегуляции вправо и повышением как нижнего, так и верхнего предела ауторегуляции [45]. Повышение нижнего предела ауторегуляции фактически означает сниженную способность артерий мозга к расширению при снижении перфузионного давления. Последствием такого сдвига могут являться гипоперфузия ткани ГМ при ишемии и уменьшение кровотока в ходе эпизодов системной гипотензии [46]. В настоящее время данная концепция активно оспаривается. Появляются данные, свидетельствующие о том, что ауторегуляция сохраняется и при артериальной гипертензии, и у лиц пожилого возраста [47, 48]. При этом назначение антигипертензивной терапии и достижение целевых значений АД не сопровождаются увеличением риска клинических событий, ассоциированных с гипоперфузией ГМ [49].

Несмотря на такие известные цереброваскулярные нарушения при болезни Альцгеймера, как повышение сосудистого сопротивления ГМ, снижение общего и регионарного кровотока, а также ослабление нейрососудистого сопряжения, в большинстве клинических исследований показано отсутствие значимых нарушений статической и динамической ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера [50, 51].

Значимые изменения церебральной ауторегуляции кровотока отмечены у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [52, 53]. В роли ведущего механизма, ответственного за развитие нарушений ауторегуляции при сахарном диабете, выступает автономная нейропатия. Имеется прямая корреляция между степенью выраженности автономной

нейропатии и тяжестью нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

Большой интерес представляет изучение нарушений динамической ауторегуляции мозгового кровотока при ишемическом инсульте. Хорошо известно, что нарушение проходимости артерии ГМ приводит к резкому снижению перфузионного давления дистальнее места обструкции, что индуцирует максимальную вазодилатацию в зоне инфаркта-зависимой артерии. Вазодилатация на периферии зоны ишемии обеспечивает открытие интракраниальных коллатеральных сосудов (лептоменингеальные анастомозы), что приводит к перераспределению кровотока в пользу ишемического участка [54, 55]. Несмотря на эти компенсаторные реакции, кровоток в центре зоны ишемии быстро снижается до критического уровня, что сопровождается прекращением электрической активности нейронов, острым энергодифицитом, повреждением плазмалеммы, наступлением некроза. Формирующееся ядро инфаркта окружено зоной пенумбры, ткань которой сохраняет жизнеспособность в течение более длительного времени и, в силу этого, представляет собой основную мишень при ревааскуляризации [56]. Не менее важную патогенетическую роль могут иметь нарушения ауторегуляции при восстановлении кровотока. Быстрое увеличение внутрипросветного давления в сосудах ранее ишемизированного участка ГМ до нормы при тромблизисе или тромбэкстракции должно сопровождаться вазоконстрикцией, которая в данном случае имеет протективное значение, так как предотвращает гиперперфузию ГМ, которая в условиях повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера угрожает развитием отека и геморрагической трансформации. Таким образом, нарушения ауторегуляции при ишемическом инсульте целесообразно рассматривать в зависимости от таких факторов, как продолжительность ишемии и ее локализации. Данные об изменениях динамической ауторегуляции в острой стадии ишемического инсульта (< 48 ч) противоречивы. М. Y. Lam и соавторы (2019) через 24 часа после возникновения инсульта не обнаружили значимых отличий индекса ауторегуляции по сравнению с контролем [57]. При этом в работе N. P. Saeed и соавторов (2013) было отмечено снижение индекса ауторегуляции через 48 часов после инсульта, хотя различий между полушариями не обнаруживалось [58]. В систематическом обзоре, включающем четыре исследования, также не было констатировано различий в ауторегуляции у пациентов, поступавших в течение 48 часов с момента начала симптомов [59]. При этом в большинстве исследований, объектом которых являлись

пациенты с подострым инсультом (2–7 дней), были показаны значимые нарушения ауторегуляции [60, 61]. Более того, в интервале от 5 до 7 дней после инсульта было обнаружено вовлечение в процесс нарушения ауторегуляции неповрежденного полушария, тогда как на более ранней стадии нарушения регистрировались только в поврежденном полушарии [62]. Исследования ауторегуляции в хронической стадии инсульта (> 7 дней) немногочисленны. При этом показано, что снижение ауторегуляции сохраняется на протяжении 14 дней после инсульта, но спустя 1 и 3 месяца уже не отмечается ее нарушений [63].

Динамика нарушений ауторегуляции и их паттерн зависят не только от продолжительности ишемии, но также от объема и локализации ишемии. Так, установлено, что окклюзия крупной мозговой артерии сопровождается преимущественно фокальными нарушениями ауторегуляции только в пораженном полушарии, тогда как лакунарные инфаркты вследствие болезни мелких сосудов ГМ характеризуются более диффузным нарушением ауторегуляции, захватывающим оба полушария [64]. Стенозы экстра- и интракраниальных артерий ГМ ассоциированы с более тяжелыми нарушениями ауторегуляции, причем степень нарушения коррелирует со степенью стеноза. Наличие нарушений ауторегуляции и их выраженность связаны с прогнозом у пациентов с ишемическим инсультом. Так, степень нарушения ауторегуляции в пораженном полушарии через 24 часа после тромбэктомии коррелировала с клиническими исходами, определенными с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [65]. Аналогичные данные были получены при включении в анализ пациентов, которым в течение первых 6 часов с момента начала ишемии ревазкуляризация не выполнялась [66]. Эти данные позволяют выдвинуть предположение о том, что количественные характеристики ауторегуляции в перспективе смогут использоваться для выбора тактики лечения у пациентов с ишемическим инсультом. Данное предположение в настоящее время проверяется в крупном многоцентровом проекте [67].

Заключение

В норме метаболические потребности ГМ существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказы-

вать значительное влияние на органнй кровоток. При этом, с учетом огромной важности центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органного мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. Эти эволюционно выработанные особенности мозгового кровотока нашли выражение в сложных физиологических механизмах его регуляции, реализующихся на различных уровнях. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в ГМ. Наибольший интерес в последние годы вызывает концепция динамической ауторегуляции мозгового кровотока, которая реализуется в ответ на быстрые изменения АД. Количественная оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока при различных заболеваниях становится информативным методом оценки клинического статуса пациента и в перспективе может позволить персонализировать терапевтические подходы.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов». / The work was supported within the framework of the priority state task of the Almazov National Medical Research Centre “Development of a universal method of multi-organ preservation of donor organs”

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol.* 1902;28(3):220–231. doi:10.1113/jphysiol.1902.sp000911
2. Антонов В. И., Семенютин В. Б., Алиев В. А. Модели и методы исследования ауторегуляции мозгового кровообращения человека. Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2020;13(3):136–155. doi:10.18721/JPM.13311 [Antonov VI, Semenyutin VB, Aliev VA. Studies in the autoregulation of human cerebral circulation: models and methods. *St Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics.* 2020;13(3):136–155. doi:10.18721/JPM.13311. In Russian].
3. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL et al. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol.* 1978;234(5):H582–H591. doi:10.1152/ajpheart.1978.234.5.H582

4. Mellander S. Functional aspects of myogenic vascular control. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(4):S21–S30. discussion S31
5. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1984;101:161–211. doi:10.1007/BFb0027696
6. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(2):405–511. doi:10.1152/physrev.00042.2012
7. Osol G, Brekke JF, McElroy-Yaggy K, Gokina NI. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2260–H2267. doi:10.1152/ajpheart.00634.2002
8. Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(5):343–360. doi:10.1152/physiol.00009.2014
9. Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:23–31. doi:10.1152/physiol.00034.2007
10. Schubert R, Lidington D, Bolz SS. The emerging role of Ca^{2+} sensitivity regulation in promoting myogenic vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):8–18. doi:10.1016/j.cardiores.2007.07.018
11. Moosmang S, Schulla V, Welling A, Feil R, Feil S, Wegener JW et al. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel Cav1.2 for blood pressure regulation. *EMBO J.* 2003;17;22(22):6027–6034. doi:10.1093/emboj/cdg583
12. Cipolla MJ, Gokina NI, Osol G. Pressure-induced actin polymerization in vascular smooth muscle as a mechanism underlying myogenic behavior. *FASEB J.* 2002;16(1):72–76. doi:10.1096/cj.01-0104hyp
13. Coulson RJ, Cipolla MJ, Vitullo L, Chesler NC. Mechanical properties of rat middle cerebral arteries with and without myogenic tone. *J Biomech Eng.* 2004;126(1):76–81. doi:10.1115/1.1645525
14. Lagaud G, Gaudreault N, Moore ED, Van Breemen C, Laher I. Pressure-dependent myogenic constriction of cerebral arteries occurs independently of voltage-dependent activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2187–H2195. doi:10.1152/ajpheart.00554.2002
15. Osol G, Laher I, Cipolla M. Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation. *Circ Res.* 1991;68(2):359–367. doi:10.1161/01.res.68.2.359
16. Jaggar JH. Intravascular pressure regulates local and global Ca^{2+} signaling in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(2):439–448. doi:10.1152/ajpcell.2001.281.2.C439
17. Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, Nelson MT. Calcium sparks in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(2):235–256. doi:10.1152/ajpcell.2000.278.2.C235
18. Cipolla MJ, Osol G. Vascular smooth muscle actin cytoskeleton in cerebral artery forced dilatation. *Stroke.* 1998;29(6):1223–1228. doi:10.1161/01.str.29.6.1223
19. Paternò R, Heistad DD, Faraci FM. Potassium channels modulate cerebral autoregulation during acute hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(6):H2003–H2007. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2003
20. Hamner JW, Tan CO. Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke.* 2014;45(6):1771–1777. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005293
21. Saleem S, Teal PD, Howe CA, Tymko MM, Ainslie PN, Tzeng YC. Is the Cushing mechanism a dynamic blood pressure-stabilizing system? Insights from Granger causality analysis of spontaneous blood pressure and cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(3):R484–R495. doi:10.1152/ajpregu.00032.2018
22. Kimmerly DS, Tutungi E, Wilson TD, Serrador JM, Gelb AW, Hughson RL et al. Circulating norepinephrine and cerebrovascular control in conscious humans. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):314–319. doi:10.1046/j.1475-0961.2003.00507.x
23. Tzeng YC, Lucas SJ, Atkinson G, Willie CK, Ainslie PN. Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(5):1162–1168. doi:10.1152/jappphysiol.01390.2009
24. Xing CY, Tarumi T, Meijers RL, Turner M, Repshas J, Xiong L et al. Arterial pressure, heart rate, and cerebral hemodynamics across the adult life span. *Hypertension.* 2017;69(4):712–720. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08986
25. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. doi:10.1152/physrev.00022.2020
26. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183–238. doi:10.1152/physrev.1959.39.2.183
27. Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, Tymko MM, Caldwell HG, Hoiland RL et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep.* 2021;9(15):e14982. doi:10.14814/phy2.14982
28. Brassard P, Tymko MM, Ainslie PN. Sympathetic control of the brain circulation: appreciating the complexities to better understand the controversy. *Auton Neurosci.* 2017;207:37–47. doi:10.1016/j.autneu.2017.05.003
29. Panerai RB, Barnes SC, Nath M, Ball N, Robinson TG, Haunton VJ. Directional sensitivity of dynamic cerebral autoregulation in squat-stand maneuvers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(4):R730–R740. doi:10.1152/ajpregu.00010.2018
30. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(7–8):1057–1083. doi:10.1007/s10571-006-9008-1
31. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010;67(2):181–198. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.002. Erratum in: *Neuron.* 2010;68(1):161.
32. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The national high blood pressure education program. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):938–945.
33. Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. *Hypertension.* 2007;49(2):334–340. doi:10.1161/01.HYP.0000255791.54655.29
34. Masamoto K, Tanishita K. Oxygen transport in brain tissue. *J Biomech Eng.* 2009;131(7):074002. doi:10.1115/1.3184694
35. Steiner LA, Gupta AK, Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth.* 2003;90(6):774–786. doi:10.1093/bja/aeg104
36. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):R398–R413. doi:10.1152/ajpregu.00270.2015
37. Taguchi H, Heistad DD, Kitazono T, Faraci FM. ATP-sensitive K^{+} channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hypoxia. *Circ Res.* 1994;74(5):1005–1008. doi:10.1161/01.res.74.5.1005
38. Phillis JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16(4):237–270. doi:10.1615/critrevneurobiol.v16.i4.20

39. Xu K, Lamanna JC. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(2):725–730. doi:10.1152/japplphysiol.00940.2005
40. van Wijnen VK, Ten Hove D, Gans ROB, Nieuwland W, van Roon AM, Ter Maaten JC et al. Orthostatic blood pressure recovery patterns in suspected syncope in the emergency department. *Emerg Med J*. 2018;35(4):226–230. doi:10.1136/emered-2017-207207
41. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2192–2208. doi:10.1177/0271678X18789273
42. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999;91(3):677–680. doi:10.1097/00000542-199909000-00019
43. Braz ID, Flück D, Lip GYH, Lundby C, Fisher JP. Impact of aerobic fitness on cerebral blood flow and cerebral vascular responsiveness to CO₂ in young and older men. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(6):634–642. doi:10.1111/sms.12674
44. Quistorff B, Secher NH, Van Lieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J*. 2008;22(10):3443–3449. doi:10.1096/fj.08-106104
45. Strandgaard S, Paulson OB. Regulation of cerebral blood flow in health and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(Suppl 6): S89–S93. doi:10.1097/00005344-199219006-00014
46. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral autoregulation in hypertension and ischemic stroke: a mini review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol*. 2017;2017(1):21–27.
47. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagirone C et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159(1): 115–119. doi:10.1016/s0022-510x(98)00147-6
48. Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, Gagnon M, Iloputaife ID, Lipsitz LA. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):151–159. doi:10.1152/japplphysiol.00471.2004
49. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi:10.1016/S1474-4422(19)30393-X
50. Claassen JA, Levine BD, Zhang R. Dynamic cerebral autoregulation during repeated squat-stand maneuvers. *J Appl Physiol*. 2009;106(1):153–160. doi:10.1152/japplphysiol.90822.2008
51. van Beek AH, Lagro J, Olde-Rikkert MG, Zhang R, Claassen JA. Oscillations in cerebral blood flow and cortical oxygenation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2): 428.e21–e31. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.016
52. Nasr N, Czosnyka M, Arevalo F, Hanaire H, Guidolin B, Larrue V. Autonomic neuropathy is associated with impairment of dynamic cerebral autoregulation in type 1 diabetes. *Auton Neurosci*. 2011;160(1–2):59–63. doi:10.1016/j.autneu.2010.10.001
53. Vianna LC, Deo SH, Jensen AK, Holwerda SW, Zimmerman MC, Fadel PJ. Impaired dynamic cerebral autoregulation at rest and during isometric exercise in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(7): H681–H687. doi:10.1152/ajpheart.00343.2014
54. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353–361. doi:10.1136/jnnp.2003.025825
55. Liebeskind DS. Collaterals in acute stroke: beyond the clot. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15(3):553–573. doi:10.1016/j.nic.2005.08.012
56. Yang M, Yang Z, Yuan T, Feng W, Wang P. A systemic review of functional near-infrared spectroscopy for stroke: current application and future directions. *Front Neurol*. 2019;10:58. doi:10.3389/fneur.2019.00058
57. Lam MY, Haunton VJ, Robinson TG, Panerai RB. Dynamic cerebral autoregulation measurement using rapid changes in head positioning: experiences in acute ischemic stroke and healthy control populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(3):H673–H683. doi:10.1152/ajpheart.00550.2018
58. Saeed NP, Panerai RB, Horsfield MA, Robinson TG. Does stroke subtype and measurement technique influence estimation of cerebral autoregulation in acute ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):257–261. doi:10.1159/000347075
59. Intharakham K, Beishon L, Panerai RB, Haunton VJ, Robinson TG. Assessment of cerebral autoregulation in stroke: a systematic review and meta-analysis of studies at rest. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(11):2105–2116. doi:10.1177/0271678X19871013
60. Guo ZN, Liu J, Xing Y, Yan S, Lv C, Jin H et al. Dynamic cerebral autoregulation is heterogeneous in different subtypes of acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(3):e93213. doi:10.1371/journal.pone.0093213
61. Tutaj M, Miller M, Krakowska-Stasiak M, Piątek A, Hebda J, Łatka M et al. Dynamic cerebral autoregulation is compromised in ischaemic stroke of undetermined aetiology only in the non-affected hemisphere. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):91–97. doi:10.1016/j.pjnns.2013.12.006
62. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(3):156–162. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01515.x
63. Guo ZN, Xing Y, Wang S, Ma H, Liu J, Yang Y. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: diffuse and sustained. *Sci Rep*. 2015;5:15269. doi:10.1038/srep15269
64. Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(8):37. doi:10.1007/s11883-018-0739-5
65. Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terrón JA, Falcón-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke*. 2002;33(9):2297–2303. doi:10.1161/01.str.0000027274.03779.f3
66. Tian G, Ji Z, Huang K, Lin Z, Pan S, Wu Y. Dynamic cerebral autoregulation is an independent outcome predictor of acute ischemic stroke after endovascular therapy. *BMC Neurol*. 2020;20(1):189. doi:10.1186/s12883-020-01737-w
67. Beishon L, Minhas JS, Nogueira R, Castro P, Budgeon C, Aries M et al. INFOMATAS multi-center systematic review and meta-analysis individual patient data of dynamic cerebral autoregulation in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020;15(7):807–812. doi:10.1177/1747493020907003

Информация об авторах

Буненков Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук, лаборант научно-исследовательской лаборатории патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, хирург ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4331-028X, e-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru;

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Галагузда Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского об-

разования, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

Author information

Nikolai S. Bunenkov, MD, PhD, Laboratory Assistant of the Small Circle of Blood Circulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Surgeon, First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4331-028X, e-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru;

Andrei A. Karpov, MD, PhD, Head, Small Circle of Blood Circulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Pathological Physiology of the Institute of Medical Education, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Pathophysiology Physiology, First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:612.67



Гендерные различия в профиле факторов риска у пожилого населения и их вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность

А. Э. Имаева¹, С. А. Шальнова¹, Ю. А. Баланова¹,
А. В. Капустина¹, В. А. Куценко¹, Н. А. Имаева¹,
Б. М. Назаров², В. М. Школьников³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 109 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Институт демографических исследований Макса Планка, Росток, Германия

Контактная информация:

Имаева Асия Эмвяровна,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава
России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: imaevaasia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
19.01.24 и принята к печати 06.02.24.

Резюме

Цель исследования — оценка гендерных различий в профиле большого перечня факторов риска (ФР) и биомаркеров у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше, а также их ассоциации с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин. **Материалы и методы.** Настоящая работа являлась частью проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье». Выборка составила 1243 участника в возрасте 65 лет и старше. В анализ были включены 30 ФР, в том числе социальные, кардиометаболические, поведенческие, показатели физического и когнитивного функционирования (КФ), воспаления, нейроэндокринные биомаркеры, а также ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Средняя длительность наблюдения составила 12 лет, в течение которых 534 участника умерли от разных причин, из них 324 — от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Результаты.** По результатам многофакторного анализа выявлено, что на смертность от всех причин и ССЗ мужчин 65 лет и старше влияли повышенная частота сердечных сокращений, курение, избыточное потребление алкоголя, повышенные уровни интерлейкина-6 и лейкоцитов, сниженное КФ (для сердечно-сосудистой смертности), наличие ИБС и ОНМК в анамнезе. Для женщин 65 лет и старше прогностически неблагоприятными были повышенное артериальное давление и повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, нарушения КФ, сниженная мышечная сила, пониженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата, отсутствие детей и наличие ОНМК в анамнезе. **Заключение.** В настоящем исследовании выявлены гендерные различия в выживаемости и профиле ФР в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в популяции мужчин и женщин 65 лет и старше. Оказалось, что среди более 30 изучаемых ФР и перечня ССЗ на смертность мужчин 65 лет и старше влияли 8 показателей. В то же время для женщин прогностически неблагоприятными были 7 показателей.

Ключевые слова: гендерные различия, пожилое население, факторы риска, смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Имаева А. Э., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Куценко В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Школьников В. М. Гендерные различия в профиле факторов риска у пожилого населения и их вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):32–45. doi:10.18705/1607-419X-2024-2402. EDN: UARHLG

Gender differences in risk factor profile among elderly and its impact on total and cardiovascular mortality

A. E. Imaeva¹, S. A. Shalnova¹, Y. A. Balanova¹,
A. V. Kapustina¹, V. A. Kutsenko¹, N. A. Imaeva¹,
B. M. Nazarov², V. M. Shkolnikov³

¹ National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Municipal Polyclinic No. 109 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow, Russia

³ Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany

Corresponding author:

Asiia E. Imaeva,
National Medical Research Centre
for Therapy and Preventive Medicine,
10, p. 3 Petroverigsky lane, Moscow,
101990 Russia.
E-mail: imaevaasiia@yandex.ru

Received 19 January 2024;
accepted 6 February 2024.

Abstract

Objective. To evaluate gender differences in the profile of a wide range of risk factors (RF) among men and women aged 65 years and older and its associations with cardiovascular and all-cause mortality. **Design and methods.** The present study was the part of the Survey on Stress, Aging, and Health in Russia. The sample size was 1,243 participants aged 65 years and older. Thirty RF were included in the analysis, including social, cardiometabolic, behavioural, physical and cognitive functioning, inflammation, and neuroendocrine biomarkers, as well as coronary heart disease (CHD), myocardial infarction, arterial hypertension, and acute stroke. The mean follow-up was 12 years, during which 534 participants died from various causes, including 324 from cardiovascular diseases (CVD). **Results.** Multivariate analysis showed that elevated heart rate, smoking, excessive alcohol consumption, elevated interleukin-6, elevated leukocyte levels, reduced cognitive function (for CVD mortality), CHD and history of acute stroke contributed to all-cause and CVD mortality among men 65 years and older. Elevated blood pressure and elevated high-sensitive C-reactive protein, impaired cognitive function, reduced muscle strength, reduced dehydroepiandrosterone sulfate levels, absence of children, and a history of acute stroke were associated with all-cause and CVD mortality among women 65 years and older. **Conclusions.** The present study identified gender difference in survival and RF profile for both total and CVD mortality in population of men and women aged 65 years and older. Among more than 30 RF and several CVD, 8 indicators were found to affect mortality in men and 7 RF affected mortality in women.

Key words: gender difference, elderly population, risk factors, all-cause and cardiovascular disease mortality

For citation: Imaeva AE, Shalnova SA, Balanova YA, Kapustina AV, Kutsenko VA, Imaeva NA, Nazarov BM, Shkolnikov VM. Gender differences in risk factor profile among elderly and its impact on total and cardiovascular mortality. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):32–45. doi:10.18705/1607-419X-2024-2402. EDN: UARHLG

Введение

В последние десятилетия количество долгожителей во всем мире стабильно увеличивается. При этом, по данным различных исследований, женщины до сих пор являются рекордсменами по продолжительности жизни [1, 2]. Хотя женщины живут дольше мужчин, величина гендерного разрыва в продолжительности жизни в разных странах различна. В 2021 году наименьший гендерный разрыв — 3,3 года — наблюдался в Нидерландах, а наибольший — в Латвии (9,8 года) [3] и России (10,1 года) [4].

Во всем мире исследователей интересует причина данного феномена. Выдвигались разные объяснения различий продолжительности жизни. Исследователи пытались объяснить гендерный разрыв с точки зрения биологических механизмов, которые присущи только женщинам. Например, было высказано предположение, что эстроген может обладать протективным действием в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Однако данная теория не смогла объяснить сохраняющийся гендерный разрыв в пожилом возрасте. Авторы гипотезы о влиянии X-хромосомы на продолжительность жизни утверждали, что только лишь отсутствие второй X-хромосомы у мужчин значительно увеличивает их смертность по сравнению с женщинами [6]. В то же время данное предположение не могло объяснить различия в величинах гендерного разрыва в зависимости от страны проживания. В последние годы стали появляться работы, по данным которых преимущество женщин в выживаемости связано с рядом биологических и социальных показателей [7]. Y. T. Wu и соавторы (2021) показали, что некоторые поведенческие факторы риска (ФР) и заболевания могут отчасти объяснять наличие повышенной смертности мужчин по сравнению с женщинами [8]. Следует отметить, что первые исследования, посвященные изучению влияния ФР на возникновение и величину гендерного разрыва, проводились среди населения среднего возраста. Однако полученные результаты нельзя было экстраполировать на пожилых в связи с тем, что, с одной стороны, влияние некоторых традиционных ФР на заболеваемость и смертность снижается с возрастом [9–11], а с другой стороны, в старшей возрастной группе на первый план в качестве прогностически неблагоприятных показателей выходят такие новые ФР, как физическое и когнитивное функционирование (КФ), стресс и другие [12]. Однако существующие исследования, посвященные оценке возможности этих показателей прогнозировать смертность пожилого населения, как правило, ограничиваются странами с низкой смертностью.

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка гендерных различий в профиле большого перечня ФР и биомаркеров у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше, а также их ассоциации с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин.

Материалы и методы

Настоящая работа являлась частью проспективного когортного эпидемиологического исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), проведенного в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 2007–2009 годах при участии Института демографических исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США) (грант Национального института старения (NIA) США No. R01 AG026786, 2006/09–2011/08). Подробная информация о формировании выборки и протоколе исследования SAHR представлена ранее [13]. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (выписка из Протокола № 96 от 29.05.2006) и Экспертным советом Университета Дьюка. Все участники перед обследованием подписывали информированное согласие. Выборка составила 1243 участника в возрасте 65 лет и старше.

Опрос

Опрос проводился по анкете модульного типа, специально разработанной специалистами ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России совместно с международными экспертами. Социально-демографический модуль содержал вопросы о половой принадлежности, возрасте, семейном положении, наличии детей, проживании в одиночестве, образовании, профессиональном статусе на момент обследования и самооценке уровня достатка. Данные о профессиональном статусе включали сведения о том, работает ли участник исследования на момент осмотра и виде профессиональной деятельности в двух категориях: занятые физическим или умственным трудом. Уровень достатка представлял самооценку участником собственного благосостояния и подразделялся на категории среднего и ниже среднего и высокого дохода. Модуль, содержащий сведения о поведенческих ФР, включал вопросы о статусе курения и алкоголя. Статус курения определялся в категориях: никогда не курившие и курящие на момент опроса. Статус потребления алкоголя включал категории: не употребляющие алкоголь в течение последнего года, мало или умеренно употребляющие алкогольные напитки (до 168 г этанола в неделю для мужчин и до 84 г этанола для

женщин) и избыточно потребляющие алкогольные напитки (более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и 84 г для женщин). КФ оценивалось по шкале Mini-mental State Examination (MMSE), при этом сумма баллов < 25 свидетельствовала о наличии нарушений КФ.

Инструментальные методы исследования

Артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись дважды с интервалом 2–3 минуты с помощью электронного автоматического тонометра Omron HEM-712, в анализ включены средние из двух измерений.

Рост оценивался с помощью механического ростомера, масса тела — с помощью электронных весов, окружность талии — с помощью сантиметровой ленты. Все измерения производились согласно стандартным методикам. Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле: масса тела (кг)/(рост (м))².

Мышечная сила оценивалась по данным кистевой динамометрии с помощью ручного динамометра Smedley Scandidact (Дания) с точностью до 0,1 кг. Прогностически неблагоприятным уровнем считали значения мышечной силы ≤ 29 кг у мужчин и ≤ 17 кг у женщин, соответствующие первой квинтили.

Электрокардиограмма (ЭКГ) выполнялась по стандартной методике на электрокардиографе Carsdiovit AT-1 (Schiller AG, Швейцария). Кодирование ЭКГ по Миннесотскому коду (МК) (версия 2009) осуществлялось двумя независимыми экспертами с привлечением третьего (супервайзера) в случае наличия разногласий. Эпидемиологический диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливался на основании результатов анкетирования по вопроснику Роуза и результатов ЭКГ, закодированной согласно МК. Эпидемиологический диагноз инфаркта миокарда (ИМ) устанавливался на основании положительного ответа на вопрос Модуля по наличию заболеваний в анамнезе и/или результатов ЭКГ, закодированной согласно МК.

Лабораторные измерения

Анализ крови. Взятие крови из локтевой вены осуществлялось натощак, спустя 10–12 часов после приема пищи. Сыворотку и плазму крови получали центрифугированием в течение 15 минут при 4°C, 2500 об/мин. В настоящем исследовании из всего перечня показателей клинического анализа крови оценивались только лейкоциты и скорость оседания эритроцитов, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проводили оценку липидного профиля: общего холестерина, холесте-

на липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов проводили стандартным ферментным методом с использованием реактивов Human (Германия), уровня глюкозы — глюкозооксидазным методом, интерлейкина-6 (ИЛ-6) — с помощью сэндвич-ELISA, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) — иммуноферментным методом (Immunotech, Чехия), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) — с помощью иммунонефелометрии. Уровень фибриногена в цитратной плазме измерялся методом Клауса.

Анализ мочи. Использовалась 12-часовая порция мочи. Уровни адреналина и норадреналина измерялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, а уровень кортизола — с помощью радиоиммуноанализа, уровень креатинина — кинетическим колориметрическим тестом. Значения кортизола, адреналина и норадреналина оценивались в микрограммах на грамм креатинина, выделяемого с мочой в течение того же ночного периода, и были скорректированы с учетом вариаций абсолютных количеств мочи, которые связаны с массой тела.

Перечень ФР и заболеваний, включенных в анализ, с использованными отрезными точками представлен в таблице 1.

Смертность изучалась с помощью стандартных методов, на базе постоянно действующего регистра смерти. Средняя длительность наблюдения за смертностью составила 12 лет, контакт был потерян с 4 участниками. В течение периода наблюдения 534 участника 65 лет и старше умерли от разных причин, из них 324 — от ССЗ.

Статистический анализ

Все показатели были описаны частотами, выраженными в процентах. Оценка различий между двумя выборками проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера. Ассоциации ФР со смертностью от всех причин и ССЗ изучались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с приведением отношения рисков с 95-процентными доверительными интервалами на основе критерия Вальда. Перед проведением многофакторного регрессионного анализа был проведен анализ мультиколлинеарности списка параметров при помощи фактора инфляции дисперсии (VIF), характеризующего, насколько увеличивается дисперсия коэффициентов многофакторной регрессии по сравнению с однофакторной. При VIF > 5 показатель считался сильно связанным с остальными и не включался в модель. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне

ПЕРЕЧЕНЬ ФАКТОРОВ РИСКА, ВКЛЮЧЕННЫХ В АНАЛИЗ

Показатель	ФР
Социальные показатели	
Семейное положение	Не в браке
Дети	Отсутствие
Проживание	В одиночестве
Образование	Среднее или ниже среднего
Профессиональная деятельность	Связанная с физическим трудом
Оплачиваемая работа	Нет
Достаток по данным самооценки	Средний или ниже среднего
Кардиометаболические и поведенческие показатели	
Уровень АД, мм рт. ст.	Повышенный ($\geq 140/90$ мм рт. ст.)
Уровень ЧСС, уд/мин	Повышенный (≥ 80 уд/мин)
Уровень ОХС, ммоль/л	Повышенный ($\geq 5,5$ ммоль/л)
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Повышенный ($\geq 3,5$ ммоль/л)
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	Пониженный (≤ 1 ммоль/л (м) / $\leq 1,2$ ммоль/л (ж))
Уровень ТГ, ммоль/л	Повышенный ($> 2,3$ ммоль/л)
Уровень глюкозы, ммоль/л	Повышенный ($\geq 7,0$ ммоль/л)
Уровень гликированного гемоглобина, %	Повышенный ($\geq 6,5$ %)
ИМТ, кг/м ²	Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
ОТ, см	Абдоминальное ожирение ОТ м/ж ≥ 102 / ≥ 88 см
Курение	Курит в настоящее время
Потребление алкоголя	Чрезмерное
Показатели КФ и физической силы	
КФ	Сниженное
Мышечная сила по данным кистевой динамометрии	Сниженная мышечная сила (≤ 29 кг (м) / ≤ 17 кг (ж))
Показатели воспаления	
Уровень ИЛ-6	Повышенный ($\geq 1,99$ пг/мл (м) / $\geq 1,84$ пг/мл (ж))
Уровень вч-СРБ	Повышенный > 3 мг/дл
Уровень фибриногена	Повышенный ($\geq 4,48$ г/л (м) / $\geq 4,43$ г/л (ж))
Уровень лейкоцитов	Повышенный $\geq 7,0$ тыс. в мкл
Нейроэндокринные показатели	
Уровень ДГЭА-с	Пониженный ($< 1,2$ $\mu\text{mol/l}$)
Уровень кортизола	Повышенный ($\geq 38,0$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)
Уровень адреналина	Повышенный ($\geq 9,69$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)
Уровень норадrenalина	Повышенный ($\geq 43,83$ $\mu\text{g/g}$ креатинин)

Показатель	ФР
ССЗ	
ИМ в анамнезе	Положительный ответ на вопрос модуля по заболеваниям и результаты ЭКГ, закодированной согласно МК
ИБС	Положительный результат анкетирования по опроснику Роуза и результаты ЭКГ, закодированной согласно МК
АГ	САД > 139 мм рт. ст., и/или ДАД > 89 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии
ОНМК в анамнезе	По опросу

Примечание: ФР — фактор риска; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; КФ — когнитивное функционирование; ИЛ-6 — интерлейкин-6; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ЭКГ — электрокардиограмма; МК — Миннесотский код; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; м — мужчины; ж — женщины.

$p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета статистических программ STATA/IC 14.0 (StataCorp LP, Texas, США).

Результаты

В исследование были включены 611 мужчин и 632 женщины, средний возраст которых составил $73,9 (\pm 5,7)$ и $71,9 (\pm 5,3)$ года соответственно

($p < 0,05$). На рисунке представлены кривые выживаемости участников исследования. Выполнено сравнение кривых выживаемости с помощью логрангового теста, которое показало, что дольше живут женщины ($p < 0,01$).

Распространенность таких социальных показателей, как проживание в одиночестве, вне брака, а также отсутствие детей и оплачиваемой работы

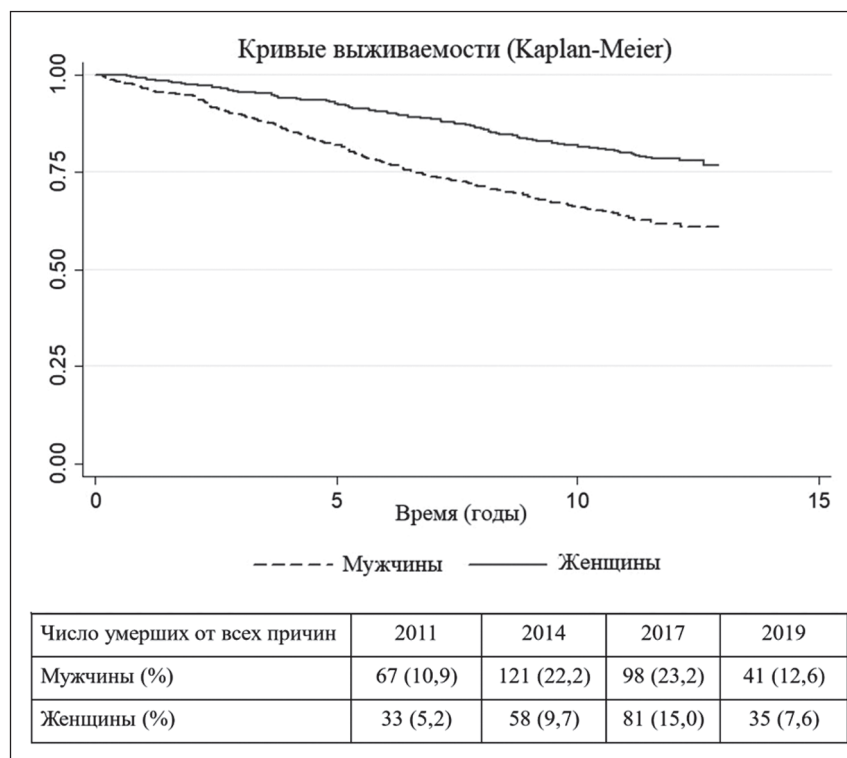


Рисунок. Выживаемость мужчин и женщин 65 лет и старше

была выше среди женщин (табл. 2). При этом женщины чаще оценивали свой достаток как высокий по сравнению с мужчинами.

Среди кардиометаболических ФР у женщин чаще обнаруживались повышенное АД, ЧСС, нарушения липидного профиля, ожирение, в том числе и абдоминальное, в то же время мужчины в 6 раз чаще курили и в 9 раз чаще чрезмерно употребляли алкоголь.

Нарушения КФ регистрировались чаще у мужчин.

Из всех изучаемых показателей воспаления гендерные различия в распространенности патологических значений были обнаружены только в отношении лейкоцитов — у мужчин чаще обнаруживался повышенный уровень данного показателя.

Мужчины чаще сообщали о перенесенном ИМ и остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), тогда как артериальная гипертензия преобладала у женщин.

Ассоциации между факторами риска и смертностью

В таблице 3 представлены результаты однофакторного анализа связи изучаемых ФР и смертности после поправки на возраст.

Обнаружен ряд показателей, которые значимо влияли на смертность от всех причин и мужчин, и женщин. Среди них — нарушения КФ и сниженная мышечная сила, некоторые показатели воспаления и стресса, а также перенесенное ранее ОНМК. При этом были выявлены гендерно-зависимые ФР смерти от всех причин, такие как среднее или начальное образование, профессиональная деятельность, связанная с физическим трудом, повышенный уровень ЧСС, курение, чрезмерное потребление алкоголя и наличие ИБС для мужчин и отсутствие детей, повышенный уровень АД для женщин.

Аналогичный анализ был проведен в отношении смертности от ССЗ. Прогностически неблагоприятными для обоих полов стали сниженное КФ, наличие ИБС и ИМ. В то же время отсутствие высшего образования, повышенный уровень ЧСС, курение, повышенные уровни показателей воспаления и уровня норадреналина были ассоциированы со смертностью только в мужской когорте, а повышенный уровень АД, нарушения КФ, сниженная мышечная сила, пониженный уровень ДГЭА-с и ранее перенесенное ОНМК — только среди женщин.

Далее был проведен многофакторный анализ, в который были включены отобранные по результатам однофакторного анализа показатели. В таблице 4 приведены значимые в отношении смертности от всех причин и ССЗ показатели. Показатели,

включенные в профиль ФР в отношении смертности от ССЗ, также вошли и в перечень показателей профиля ФР смертности от всех причин. Следует отметить, что только ОНМК и сниженное КФ были прогностически неблагоприятными как для мужчин, так и для женщин в отношении смертности от всех причин и ССЗ соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка прогностической значимости 30 различных ФР, а также нескольких ССЗ в зависимости от пола участников исследования. Ключевым отличием от ранее проведенных работ стало изучение роли различных детерминант в смертности населения 65 лет и старше по данным 12-летнего проспективного наблюдения. Новизна исследования заключается в охвате широкого спектра ФР и биомаркеров. Одним из преимуществ данного исследования является длительное наблюдение за смертностью (более 10 лет) населения пожилого возраста.

Анализ выживаемости подтвердил результаты ранее проведенных исследований, в которых показано, что мужской пол является одним из ведущих ФР ранней смертности независимо от места проживания [14]. Нами было выдвинуто предположение, что данное различие в выживаемости может быть связано с гендерными различиями в профиле ФР. Был проведен многофакторный анализ, который позволил выделить прогностически неблагоприятные показатели. Причем ФР, влияющие на смертность мужчин и женщин, различались, за исключением двух — ОНМК в анамнезе и сниженное КФ были прогностически неблагоприятными показателями как для мужчин, так и для женщин.

В настоящем исследовании оценивался большой спектр социальных показателей. Несмотря на то, что участницы настоящего исследования чаще по сравнению с мужчинами проживали в одиночестве, не имели детей и не состояли в браке, а также реже работали, только отсутствие детей значимо повышало у них риск смерти от всех причин. Полученные результаты согласуются с данными K. Modig и соавторов (2017), которые показали, что наличие детей даже у лиц, не состоящих в браке, было связано с увеличением продолжительности жизни [15]. Одним из возможных механизмов возникновения повышенной смертности в этом случае может быть отсутствие социальной и психологической поддержки в пожилом возрасте. Интересно, что ни один из перечисленных социальных показателей не был отобран в профиль ФР для мужчин.

Из всех включенных в анализ кардиометаболических ФР только повышенная ЧСС у мужчин и по-

Таблица 2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

ФР и биомаркеры	Мужчины	Женщины	p
Социальные показатели			
Не женат/не замужем	22,1	65,7	0,001
Отсутствие детей	10,8	20,6	0,001
Проживание в одиночестве	14,9	34,7	0,001
Образование среднее или ниже среднего	43,9	42,4	0,60
Профессиональная деятельность, связанная с физическим трудом	29,6	11,6	0,001
Отсутствие оплачиваемой работы	31,8	43,4	0,001
Средний и низкий достаток	39,7	32,4	0,008
Кардиометаболические и поведенческие ФР			
Повышенный уровень АД	61,9	51,4	0,001
Повышенный уровень ЧСС	31,6	40,4	0,001
Повышенный уровень ОХС	60,7	82,0	0,001
Повышенный уровень ХС ЛПНП	63,1	82,1	0,001
Пониженный уровень ХС ЛПВП	24,7	45,4	0,001
Повышенный уровень ТГ	18,5	22,3	0,10
Повышенный уровень глюкозы	14,4	11,1	0,08
Повышенный уровень гликированного гемоглобина	16,7	17,1	0,87
Ожирение	23,3	42,7	0,001
Абдоминальное ожирение	28,0	52,5	0,001
Курение	18,7	3,8	0,001
Чрезмерное потребление алкоголя	9,0	0,3	0,001
Физическое и КФ			
Сниженное КФ	31,2	22,3	0,001
Сниженная мышечная сила	21,1	25,4	0,08
Показатели воспаления			
Повышенный уровень ИЛ-6	20,2	19,6	0,81
Повышенный уровень вч-СРБ	30,8	31,7	0,78
Повышенный уровень фибриногена	21,4	18,5	0,21
Повышенный уровень лейкоцитов	23,0	15,5	0,001
Нейроэндокринные показатели			
Пониженный уровень ДГЭА-с	26,4	26,3	0,97
Повышенный уровень кортизола	18,7	21,9	0,17
Повышенный уровень адреналина	20,2	21,3	0,62
Повышенный уровень норадреналина	20,3	21,0	0,76

ФР и биомаркеры	Мужчины	Женщины	p
ССЗ			
ИМ в анамнезе	17,1	6,3	0,001
ИБС	25,8	28,9	0,23
АГ	71,3	80,0	0,001
ОНМК в анамнезе	12,5	7,6	0,004

Примечание: ФР — фактор риска; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; КФ — когнитивное функционирование; ИЛ-6 — интерлейкин-6; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3

**АССОЦИАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СО СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

ФР и биомаркеры	Мужчины		Женщины	
	Смертность от всех причин (ОР [95 % ДИ])	Смертность от ССЗ (ОР [95 % ДИ])	Смертность от всех причин (ОР [95 % ДИ])	Смертность от ССЗ (ОР [95 % ДИ])
Социальные показатели				
Не женат/не замужем	1,22 (0,95–	1,17 (0,85–1,61)	0,92 (0,68–1,24)	0,79 (0,54–1,15)
Отсутствие детей	1,15 (0,82–1,63)	1,06 (0,68–1,66)	1,41 (1,02–1,94)	1,52 (1,02–2,27)
Проживание в одиночестве	1,07 (0,80–1,43)	0,99 (0,68–1,45)	0,86 (0,64–1,15)	0,81 (0,56–1,18)
Образование среднее или ниже среднего	1,47 (1,18–1,83)	1,47 (1,12–1,94)	1,11 (0,84–1,46)	1,11 (0,77–1,58)
Профессиональная деятельность, связанная с физическим трудом	1,45 (1,15–1,82)	1,41 (1,05–1,89)	1,40 (0,96–2,04)	1,61 (1,02–2,54)
Отсутствие оплачиваемой работы	1,02 (0,81–1,29)	1,03 (0,77–1,38)	1,35 (1,03–1,77)	1,40 (0,98–1,99)
Средний и низкий достаток	0,84 (0,66–1,06)	0,83 (0,61–1,13)	0,80 (0,58–1,11)	0,69 (0,45–1,06)
Кардиометаболические или поведенческие ФР				
Повышенный уровень АД	1,22 (0,97–1,54)	1,19 (0,90–1,59)	1,57 (1,19–2,08)	1,88 (1,31–2,72)
Повышенный уровень ЧСС	1,66 (1,32–2,08)	1,76 (1,32–2,35)	1,21 (0,92–1,59)	1,32 (0,93–1,88)
Повышенный уровень ОХС	0,96 (0,77–1,20)	0,96 (0,72–1,28)	0,76 (0,54–1,07)	0,88 (0,55–1,40)
Повышенный уровень ХС ЛПНП	0,99 (0,79–1,25)	0,97 (0,73–1,30)	0,80 (0,57–1,14)	0,87 (0,55–1,38)
Пониженный уровень ХС ЛПВП	1,14 (0,89–1,46)	1,32 (0,97–1,78)	1,04 (0,79–1,38)	1,26 (0,88–1,80)
Повышенный уровень ТГ	0,89 (0,67–1,19)	0,96 (0,67–1,37)	0,80 (0,57–1,14)	0,88 (0,57–1,36)
Повышенный уровень глюкозы	0,95 (0,69–1,32)	1,03 (0,68–1,54)	0,99 (0,63–1,59)	1,23 (0,70–2,15)

ФР и биомаркеры	Мужчины		Женщины	
	Смертность от всех причин (ОР [95 % ДИ])	Смертность от ССЗ (ОР [95 % ДИ])	Смертность от всех причин (ОР [95 % ДИ])	Смертность от ССЗ (ОР [95 % ДИ])
Повышенный уровень гликированного гемоглобина	1,04 (0,78–1,39)	0,95 (0,65–1,38)	1,22 (0,84–1,76)	1,37 (0,87–2,17)
Ожирение	1,01 (0,78–1,31)	1,10 (0,80–1,52)	1,14 (0,86–1,50)	1,18 (0,83–1,69)
Абдоминальное ожирение	0,96 (0,76–1,23)	1,03 (0,76–1,39)	1,20 (0,91–1,59)	1,11 (0,78–1,59)
Курение	2,22 (1,70–2,89)	2,45 (1,76–3,42)	1,50 (0,77–2,94)	1,18 (0,43–3,20)
Чрезмерное потребление алкоголя	1,60 (1,12–2,28)	1,53 (0,96–2,44)	—	—
Физическое и КФ				
Сниженное КФ	1,58 (1,25–1,98)	1,84 (1,38–2,47)	1,57 (0,16–2,11)	1,79 (1,23–2,61)
Сниженная мышечная сила	1,67 (1,29–2,15)	1,68 (1,24–2,28)	1,58 (1,16–2,16)	1,59 (1,06–2,39)
Показатели воспаления				
Повышенный уровень ИЛ-6	1,74 (1,36–2,23)	1,90 (1,40–2,59)	0,98 (0,70–1,37)	0,90 (0,59–1,38)
Повышенный уровень вч-СРБ	1,67 (1,33–2,09)	1,64 (1,23–2,18)	1,35 (1,00–1,78)	1,35 (0,94–1,96)
Повышенный уровень фибриногена	1,43 (1,12–1,85)	1,51 (1,10–2,07)	0,93 (0,65–1,33)	1,08 (0,70–1,68)
Повышенный уровень лейкоцитов	1,60 (1,25–2,05)	1,55 (1,13–2,12)	1,51 (1,07–2,12)	1,08 (0,66–1,77)
Нейроэндокринные показатели				
Пониженный уровень ДГЭА-с	0,99 (0,78–1,27)	1,04 (0,76–1,42)	1,47 (1,10–1,97)	1,48 (1,02–2,15)
Повышенный уровень кортизола	1,17 (0,89–1,53)	1,31 (0,94–1,81)	0,96 (0,70–1,35)	0,99 (0,66–1,52)
Повышенный уровень адреналина	1,36 (1,05–1,77)	0,86 (0,59–1,25)	0,97 (0,69–1,35)	1,10 (0,72–1,67)
Повышенный уровень норадреналина	1,48 (1,14–1,91)	1,42 (1,02–1,96)	1,24 (0,90–1,71)	1,35 (0,89–2,03)
ССЗ				
ИМ в анамнезе	1,21 (0,92–1,60)	1,41 (1,02–1,97)	1,40 (0,89–2,20)	1,69 (1,01–2,84)
ИБС	1,56 (1,23–1,97)	1,79 (1,34–2,39)	1,19 (0,89–1,60)	1,51 (1,06–2,17)
АГ	1,26 (0,98–1,62)	1,25 (0,90–1,72)	1,33 (0,90–1,98)	1,43 (0,84–2,42)
ОНМК в анамнезе	1,67 (1,25–2,24)	1,90 (1,34–2,71)	1,90 (1,26–2,85)	2,71 (1,72–4,27)

Примечание: ФР — фактор риска; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; КФ — когнитивное функционирование; ИЛ-6 — интерлейкин-6; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

**ПРОФИЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ОТНОШЕНИИ СМЕРТНОСТИ
ОТ ВСЕХ ПРИЧИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА)**

Общая смертность (ОР [95 % ДИ])		Сердечно-сосудистая смертность (ОР [95 % ДИ])	
Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Повышенный уровень ЧСС (1,41 [1,10–1,80])	Отсутствие детей (1,50 [1,07–2,11])	Повышенный уровень ЧСС (1,50 [1,10–2,05])	Повышенный уровень АД (1,85 [1,27–2,69])
Курение (1,96 [1,46–2,62])	Повышенный уровень АД (1,45 [1,07–1,96])	Курение (2,20 [1,52–3,20])	Сниженное КФ (1,59 [1,08–2,34])
Чрезмерное потребление алкоголя (1,60 [1,08–2,38])	Сниженное КФ (1,53 [1,11–2,12])	Сниженное КФ (1,48 [1,07–2,06])	Сниженная мышечная сила (1,61 [1,09–2,37])
Повышенный уровень ИЛ-6 (1,53 [1,16–2,02])	Сниженная мышечная сила (1,54 [1,11–2,13])	Повышенный уровень ИЛ-6 (1,62 [1,14–2,30])	ОНМК в анамнезе (1,87 [1,12–3,14])
Повышенный уровень лейкоцитов (1,36 [1,04–1,78])	Повышенный уровень вч-СРБ (1,37 [1,01–1,86])	ИБС (1,54 [1,11–2,14])	
ИБС (1,35 [1,04–1,77])	Пониженный уровень ДГЭА-с (1,54 [1,11–2,13])		
ОНМК в анамнезе (1,42 [1,02–1,96])	ОНМК в анамнезе (1,57 [1,01–2,46])		

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; КФ — когнитивное функционирование; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат.

вышенное АД у женщин значимо повышало риск смерти от всех причин и ССЗ.

Повышенный уровень ЧСС связан с риском ССЗ и преждевременной смерти путем влияния на прогрессирование коронарного атеросклероза, возникновение ишемии миокарда и желудочковой аритмии, функцию левого желудочка и уровень циркулирующих маркеров воспаления [16]. Гендерные различия во влиянии ЧСС на смертность, с одной стороны, могут быть обусловлены более ранним возникновением у мужчин нефатальных ССЗ [17], а с другой стороны — тем, что для женщин прогностически неблагоприятными могут быть более высокие значения ЧСС в связи с тем, что популяционный уровень данного показателя у женщин выше по сравнению с мужчинами [18, 19].

Ранее было показано, что повышенное АД может привести к серьезным последствиям для индивида, включая возникновение у него инсульта,

хронической почечной недостаточности, ИМ, сердечной недостаточности, сосудистой деменции, а также к фатальным событиям [20, 21]. Причем данное утверждение справедливо как для мужчин, так и для женщин. Однако полученные в настоящем исследовании гендерные различия в отношении этого ФР можно объяснить эффектом выживания, то есть более ранним возникновением фатальных ССЗ у мужчин, отягощенных этим и другими ФР. Согласно данным статистики, в трудоспособном возрасте смертность мужчин вследствие болезней системы кровообращения выше по сравнению с женщинами [22]. Таким образом, в старшей возрастной группе оказываются мужчины, имевшие более благоприятный прогноз жизни вследствие отсутствия или более легкого течения ССЗ, и женщины в периоде постменопаузы, у которых вследствие изменения гормонального фона отмечается градиентное увеличение распространенности ССЗ [17].

В настоящем исследовании из всех поведенческих ФР в анализ были включены курение и избыточное потребление алкоголя. Ранее М. Kozela и соавторы (2020) показали, что риск развития фатальных ССЗ на фоне систематического потребления алкоголя в популяции 45–69 лет увеличивается в два раза [23]. Другим важнейшим фактором возникновения и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний является курение независимо от возраста [24, 25]. Прекращение курения даже в пожилом возрасте снижает риск развития фатальных событий [26]. В настоящем исследовании значимые ассоциации курения с повышенным риском смерти от всех причин и ССЗ и избыточного потребления алкоголя с риском смерти от всех причин были получены только в мужской когорте. Отсутствие у женщин подобных ассоциаций, вероятно, обусловлено низкой распространенностью данных показателей у них.

Ранее нами были показаны ассоциации нарушений КФ, сниженной мышечной силы со смертностью от ССЗ в популяции 55 лет и старше [27]. Ключевым отличием от ранее проведенного исследования является то, что эти показатели оцениваются наряду с множеством других ФР в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции 65 лет и старше. По результатам настоящего исследования, сниженная мышечная сила была прогностически неблагоприятным показателем наряду с другими ФР, вошедшими в профиль ФР только в когорте женщин. Похожие результаты были получены в исследовании М. Arvandi и соавторов (2016), в котором сниженная мышечная сила ассоциировалась со смертностью от всех причин только среди женщин. Предполагается, что пожилые женщины были более чувствительны к снижению мышечной силы в процессе старения вследствие изначальных половых различий в мышечной массе, а также возникающими гормональными изменениями [28].

Результаты многофакторного анализа показали, что сниженное КФ является прогностически неблагоприятным в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности в когорте женщин, тогда как среди мужчин нарушения КФ влияли только на сердечно-сосудистую смертность. Похожие результаты были получены при оценке гендерных различий во вклад сниженного КФ в общую смертность в пожилой когорте, проведенной S. Lin и соавторами (2022) [29].

Интересно, что в профиль ФР у женщин, помимо когнитивных нарушений, также был включен и сниженный уровень ДГЭА-с, который, по данным различных авторов, ассоциирован со сниженным КФ [30]. При этом низкий уровень ДГЭА-с сам по

себе может быть прогностически неблагоприятным, однако результаты исследований, изучавших гендерные различия во влиянии данного показателя на смертность, носят противоречивый характер [31].

В настоящем исследовании изучались четыре показателя воспаления, из них со смертностью от всех причин среди мужчин были ассоциированы повышенный уровень ИЛ-6 и лейкоцитов, среди женщин — повышенный уровень вЧ-СРБ. При этом риск смерти мужчин от ССЗ повышался только при наличии повышенного уровня ИЛ-6. Гендерные различия вклада ИЛ-6 в смертность подтверждаются данными исследования В. Т. Vaune и соавторов (2011). Было показано, что ИЛ-6 является мощным предиктором смертности от всех причин, но только у мужчин пожилого возраста [32]. В свою очередь М. R. Richardson и соавторы (2006) продемонстрировали вклад повышенного уровня С-реактивного белка в общую смертность, но только у женщин [33]. Аналогично полученным в настоящем исследовании результатам ранее S. H. T. Chan и соавторы (2022) выявили ассоциации повышенного уровня лейкоцитов с общей смертностью [34].

Заключение

В настоящем исследовании выявлены гендерные различия в выживаемости и профиле ФР в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в популяции мужчин и женщин 65 лет и старше. Оказалось, что среди более 30 изучаемых ФР и перечня ССЗ на смертность от всех причин и ССЗ мужчин 65 лет и старше влияли повышенная ЧСС, курение, избыточное потребление алкоголя, повышенные уровни ИЛ-6 и лейкоцитов, сниженное КФ (для сердечно-сосудистой смертности), наличие ИБС и ОНМК в анамнезе. В то же время для женщин прогностически неблагоприятными были повышенное АД и повышенный уровень вЧ-СРБ, нарушения КФ, сниженная мышечная сила, пониженный уровень ДГЭА-с, отсутствие детей и наличие ОНМК в анамнезе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Austad SN, Fischer KE. Sex differences in lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1022–1033. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.019
2. Feraldi A, Zarulli V. Patterns in age and cause of death contribution to the sex gap in life expectancy: a comparison among ten countries. *Genus.* 2022;78:23. doi:10.1186/s41118-022-00171-9
3. Human Mortality Database [Electronic resource]. URL: <https://www.mortality.org/> (available: 30.12.2023).

4. Росстат. Социальное положение и уровень жизни населения России. 2021. Стат. сб. Росстат М. 2021:373 [Rosstat. The social status and standard of living of the Russian population. 2021. Stat. sat. Rosstat M. 2021:373. In Russian].
5. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ.* 2017;8(1):33. doi:10.1186/s13293-017-0152-8
6. Arnold AP, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N et al. The importance of having two X chromosomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1688):20150113. doi:10.1098/rstb.2015.0113
7. Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(4): E832–E840. doi:10.1073/pnas.1701535115
8. Wu YT, Niubo AS, Daskalopoulou C, Moreno-Agostino D, Steffler D, Bobak M et al. Sex differences in mortality: results from a population-based study of 12 longitudinal cohorts. *CMAJ.* 2021;193(11):E361–E370. doi:10.1503/cmaj.200484
9. Moise N, Khodneva Y, Jannat-Khah DP, Richman J, Davidson KW, Kronishet IM et al. Observational study of the differential impact of time-varying depressive symptoms on all-cause and cause-specific mortality by health status in community-dwelling adults: the REGARDS study. *BMJ Open.* 2018;8(1): e017385. doi:10.1136/bmjopen-2017-017385
10. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67–e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
11. Pirillo A, Norata GD. The burden of hypercholesterolemia and ischemic heart disease in an ageing world. *Pharmacol Res.* 2023;193:106814. doi:10.1016/j.phrs.2023.106814
12. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol.* 2018;105:10–18. doi:10.1016/j.exger.2017.12.015
13. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, Metelskaya V, Deev A, Andreev E et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health.* 2009;9:293. doi:10.1186/1471-2458-9-293
14. Oksuzyan A, Gumà J, Doblhammer G. Sex differences in health and survival. In: Doblhammer G, Gumà J. (eds.). *A demographic perspective on gender, family and health in Europe.* Springer, Cham. 2018:65–100. doi:10.1007/978-3-319-72356-3_5
15. Modig K, Talbäck M, Torssander J, Ahlbom A. Payback time? Influence of having children on mortality in old age. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(5):424–430. doi:10.1136/jech-2016-207857
16. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ.* 2016;188(3):E53–E63. doi:10.1503/cmaj.150535
17. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g5992. doi:10.1136/bmj.g5992
18. Prabhavathi K, Selvi KT, Poornima KN, Sarvanan A. Role of biological sex in normal cardiac function and in its disease outcome — a review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):BE01–4. doi:10.7860/JCDR/2014/9635.4771
19. Шальнова С. А., Деев А. Д., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. А., Ефанов А. Ю. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(6):819–826. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
- [Shalnova SA, Deev AD, Belova OA, Grinstein YuI, Duplyakov DA, Efanov AYU et al. Heart rate and its associations with the main risk factors in the population of men and women of working age. *Rat Pharmacother Cardiol.* 2017;13(6):819–826. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826. In Russian].
20. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H. Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality rates in the elderly. *Am Heart J.* 1997;134(4):758–763. doi:10.1016/s0002-8703(97)70061-9
21. Kim JK, Crimmins EM. Blood pressure and mortality: joint effect of blood pressure measures. *J Clin Cardiol Cardiovasc Ther.* 2020;2(1):1009. doi:10.31546/2633-7916.1009
22. Росстат. Здравоохранение в России. 2020. Стат. сб. Росстат. М., 2020 [Rosstat. Healthcare in Russia. 2020. Stat. sat. Rosstat. M., 2020. In Russian].
23. Kozela M, Doryńska A, Bobak M, Pająk A. Alcohol use disorder increases the risk of nonfatal and fatal cardiovascular disease: an 11-year follow-up of a Polish population-based cohort. The HAPIEE study. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(11):960–966. doi:10.20452/pamw.15616
24. Barengo NC, Antikainen R, Haral K, Jousilahti P. Smoking and cancer, cardiovascular and total mortality among older adults: the Finrisk Study. *Prev Med Rep.* 2019;14:100875. doi:10.1016/j.pmedr.2019.100875
25. Khan SS, Ning H, Sinha A, Wilkins J, Allen NB, Vu THT et al. Cigarette smoking and competing risks for fatal and nonfatal cardiovascular disease subtypes across the life course. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e021751. doi:10.1161/JAHA.121.021751
26. Mons U, Müezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ.* 2015;350:h1551. doi:10.1136/bmj.h1551
27. Имаева А. Э., Капустина А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Школьников В. М. Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):61–65. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-61-65 [Imaeva AE, Kapustina AV, Shalnova SA, Balanova YuA, Shkolnikov VM. The contribution of cognitive impairment and reduced muscle strength to mortality from cardiovascular diseases in the population 55 years and older. *Russ J Cardiol.* 2019;(6):61–65. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-61-65. In Russian].
28. Arvandi M, Strasser B, Meisinger C, Volaklis K, Gothe RM, Siebert U et al. Gender differences in the association between grip strength and mortality in older adults: results from the KORA-age study. *BMC geriatrics.* 2016;16(1):201. doi:10.1186/s12877-016-0381-4
29. Lin S, Chen M. Gender-specific impact of cognitive impairment on all-cause mortality in older persons: a meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2022;165:111860. doi:10.1016/j.exger.2022.111860
30. de Menezes KJ, Peixoto C, Nardi AE, Carta MG, Machado S, Veras AB. Dehydroepiandrosterone, its sulfate and cognitive functions. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2016;12:24–37. doi:10.2174/1745017901612010024
31. Wu TT, Chen Y, Zhou Y, Adi D, Zheng YY, Liu F et al. Prognostic value of dehydroepiandrosterone sulfate for patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e004896. doi:10.1161/JAHA.116.004896
32. Baune BT, Rothermundt M, Ladwig KH, Meisinger C, Berger K. Systemic inflammation (Interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO Study. *Age (Dordr).* 2011;33(2):209–217. doi:10.1007/s11357-010-9165-5

33. Richardson MR, Boyer WR, Churilla JR. Gender differences in C-reactive protein, screen use, and all-cause mortality in US adults: NHANES 2003–2006. *Metabolism*. 2020;104:154093. doi:10.1016/j.metabol.2019.12.039

34. Chan SHT, Yu T, Zhang Z, Chang LY, Guo C, Bo Y et al. Total and differential white blood cell count and cause-specific mortality in 436 750 Taiwanese adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(4):937–947. doi:10.1016/j.numecd.2021.11.004

Информация об авторах

Имаева Асия Эмвяровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9332-0622, e-mail: imaevaasia@yandex.ru;

Шальнова Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2087-6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Баланова Юлия Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8011-2798, e-mail: JBalanova@gnicpm.ru;

Капустина Анна Владимировна — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9624-9374, e-mail: AKapustina@gnicpm.ru;

Куценко Владимир Александрович — старший научный сотрудник лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9844-3122, e-mail: VKutsenko@gnicpm.ru;

Имаева Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и методики профессионального образования ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8058-1081, e-mail: imaevan@yandex.ru;

Назаров Бадриддин Мухиддинович — кандидат медицинских наук, врач-методист ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 109 Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0003-2145-1284, e-mail: dr.nazarov85@gmail.com;

Школьников Владимир Михайлович — научный сотрудник лаборатории демографических данных Института демографических исследований Макса Планка, ORCID: 0000-0003-2259-5423, e-mail: shkolnikov@demogr.mpg.de.

Author information

Asiia E. Imaeva, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-9332-0622, e-mail: imaevaasia@yandex.ru;

Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, Professor, Head, Department of Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0003-2087-6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Yulia A. Balanova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-8011-2798, e-mail: JBalanova@gnicpm.ru;

Anna V. Kapustina, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-9624-9374, e-mail: AKapustina@gnicpm.ru;

Vladimir A. Kutsenko, Senior Researcher, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-9844-3122, e-mail: VKutsenko@gnicpm.ru;

Natalia A. Imaeva, Associate Professor, Department of Public Health and Methodology of Professional Education, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-8058-1081, e-mail: imaevan@yandex.ru;

Badriddin M. Nazarov, Methodologist, Municipal Polyclinic No. 109 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, ORCID: 0000-0003-2145-1284, e-mail: dr.nazarov85@gmail.com;

Vladimir M. Shkolnikov, Guest Researcher, Laboratory of Demographic data, Max Planck Institute for Demographic Research, ORCID: 0000-0003-2259-5423, e-mail: shkolnikov@demogr.mpg.de.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-055.1(571.14)



Содержание жирных кислот плазмы крови у мужчин с артериальной гипертензией («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области)

В. С. Шрамко¹, Г. И. Симонова¹, А. Д. Худякова¹,
Г. А. Муромцева², А. Э. Имаева², Ю. А. Баланова²,
С. А. Шальнова², Ю. И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Шрамко Виктория Сергеевна,
НИИТМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: nosova@211.ru

Статья поступила в редакцию
10.10.23 и принята к печати 28.10.23.

Резюме

Цель исследования — исследовать содержание жирных кислот (ЖК) в плазме крови у мужчин Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области) с установленной и впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 по Новосибирской области были обследованы 1200 жителей Новосибирска (мужчин — 600, женщин — 600) в возрасте 35–74 лет. В исследование методом случайных чисел включены 340 мужчин со средним возрастом $54,63 \pm 11,34$ года, из них 156 человек с установленной АГ, у 49 АГ выявлена впервые, а 135 человек без АГ. В плазме крови всем определяли жирно-кислотный спектр крови, включающий омега-3, -6, -9 ЖК, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты.** Уровень альфа-линоленовой и гамма-линоленовой ЖК был выше в группе мужчин с установленным диагнозом АГ (не достигших целевых значений артериального давления на фоне принимаемой терапии) в 1,21 ($p = 0,005$) и 1,39 раза ($p = 0,013$) соответственно. Содержание гамма-линоленовой кислоты было выше в 1,46 раза в группе мужчин с впервые выявленной АГ ($p = 0,038$) при сравнении с группой мужчин без АГ. Относительный шанс наличия АГ у мужчин, независимо от факторов риска, прямо ассоциирован с повышением уровня гамма-линоленовой ЖК и обратно ассоциирован с уровнем гексадеценовой ЖК в плазме крови. **Заключение.** Таким образом, из изученных нами ЖК в плазме крови повышение уровня гамма-линоленовой ЖК может служить в качестве дополнительного информативного биомаркера, указывающего на высокую вероятность развития АГ у мужчин.

Ключевые слова: кровь, жирные кислоты, артериальная гипертензия, факторы риска

Для цитирования: Шрамко В. С., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Рагино Ю. И. Содержание жирных кислот плазмы крови у мужчин с артериальной гипертензией («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области). Артериальная гипертензия. 2024;30(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2024-2364. EDN: WTVNMK

The content of fatty acids in blood plasma in men with arterial hypertension (“ESSE-RF3” in the Novosibirsk region)

V. S. Shramko¹, G. I. Simonova¹, A. D. Khudyakova¹,
G. A. Muromtseva², A. E. Imaeva², Yu. A. Balanova²,
S. A. Shalnova², Yu. I. Ragino¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and
Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Viktoriya S. Shramko,
IIPM — Branch of IC&G SB RAS,
175/1 B. Bogatkov str., Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: nosova@211.ru

Received 10 October 2023;
accepted 28 October 2023.

Abstract

Objective. The aim of the study was to investigate the content of fatty acids (FA) in the blood plasma of Novosibirsk men (“ESSE-RF3” in the Novosibirsk region) with established and newly diagnosed arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** Within the framework of the multicenter single-stage epidemiological study ESSE-RF3 in the Novosibirsk region, 1200 residents of Novosibirsk (men — 600, women — 600) aged 35–74 years were examined. The random number study included 340 men with an average age of $54,63 \pm 11,34$ years, of which 156 people with established HTN, 49 had AH for the first time, and 135 people without HTN. In the blood plasma, the fatty acid spectrum of blood, including omega-3,-6,-9 FA, was determined by high-performance liquid chromatography. **Results.** The level of alpha-linolenic and gamma-linolenic FAs was 1,21 ($p = 0,005$) and 1,39 times higher ($p = 0,013$) in the group of men with established HTN (who did not reach the target values of blood pressure against the background of therapy), respectively. The content of gamma-linolenic acid was 1,46 times higher in the group of men with the first ever detected HTN ($p = 0,038$) when compared with the group of men without HTN. The relative chance of HTN in men, regardless of risk factors, is directly associated with an increase in the level of gamma-linolenic FA, and inversely associated with the level of hexadecenoic FA in blood plasma. **Conclusions.** Thus, from the studied FA in blood plasma, an increase in the level of gamma-linolenic FA can serve as an additional informative biomarker indicating a high probability of developing HTN in men.

Key words: blood, fatty acids, hypertension, risk factors

For citation: Shramko VS, Simonova GI, Khudyakova AD, Muromtseva GA, Imaeva AE, Balanova YuA, Shalnova SA, Ragino Yu I. The content of fatty acids in blood plasma in men with arterial hypertension (“ESSE-RF3” in the Novosibirsk region). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2024-2364. EDN: WTVNMK

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), также известная как синдром повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения [1, 2]. Число людей трудоспособного возраста с данным заболеванием увеличивается из года в год. Так,

к 2025 году ожидается, что количество лиц с АГ достигнет 1,5 миллиарда человек [3]. Распространенность АГ по всему миру колеблется от 30 до 45%. При этом в российской популяции частота АГ среди мужчин достигает 48% [4]. Вот почему на сегодняшний день АГ является одним из ведущих модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остается важнейшим триггером сердечно-сосудистой смертности [5].

Огромное влияние в патогенезе АГ может оказывать изменение уровня свободных жирных кислот (ЖК). Известно, что свободные ЖК являются промежуточными продуктами липидного обмена, образующимися при распаде триглицеридов. Однако по сравнению с другими показателями свободные ЖК в крови могут более чувствительно отражать липидный обмен организма, а также использоваться в прогнозировании риска ССЗ [6–8]. При повышении концентрации свободных ЖК в плазме наблюдается повышение α -адренергического тонуса, ингибирование Na/K-АТФ-азы, активация протеинкиназы C, снижение текучести мембран, нарушение трансмембранных ионных потоков и другое [9, 10]. При этом дефицит одних ЖК может вызывать синтез провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов) из других ЖК, что говорит об индивидуальном вкладе каждой ЖК, а не их сумме [11]. Тем не менее исследований об изменениях ЖК у лиц с впервые выявленной АГ проведено не так много, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, изучение содержания ЖК в плазме крови у мужчин с АГ, в том числе с впервые выявленной АГ, может иметь прямое прогностическое и диагностическое значение, как для раннего выявления пациентов с высоким риском развития АГ, так и для оценки эффективности применяемой терапии.

Цель исследования — изучить содержание ЖК в плазме крови у мужчин г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области) с установленной и впервые выявленной АГ, а также их ассоциации с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Материалы и методы

Набор и обследование участников проходили в рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации» («ЭССЕ-РФ3») в 2020–2022 годах. В рамках данного исследования на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН были обследованы 1200 жителей (мужчин — 600, женщин — 600) Новосибирской области возраста 35–74 лет. В настоящее исследование методом случайных чисел были включены 340 мужчин. Исследование получило одобрение Независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России [12], а также было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие.

В экспериментальную группу 1 (ЭГ_1) были отобраны лица, 91 человек, со средним возрастом $59,6 \pm 9,61$ года, с установленным диагнозом АГ. Несмотря на прием антигипертензивных препаратов в различных комбинациях и дозировках, среднее САД данной группы мужчин составляло $159,26 \pm 14,38$ мм рт. ст., ДАД — $100,23 \pm 8,91$ мм рт. ст. В группу сравнения 1 (ГС_1) вошли 65 мужчин, сопоставимых по возрасту ($59,61 \pm 9,17$ года), с установленным диагнозом АГ и достигших целевых значений артериального давления (АД) на терапии. Средний САД составил $124,82 \pm 9,6$ мм рт. ст., ДАД — $80,61 \pm 5,87$ мм рт. ст. В таблице 1 представлены исходные клинико-биохимические характеристики лиц ЭГ_1 и ГС_1 .

Все пациенты с АГ получали высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг), а также комбинированные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики). Характеристика и дозы сопутствующей терапии в подгруппах были сопоставимы.

В экспериментальную группу 2 (ЭГ_2) вошли 49 человек со средним возрастом $54,99 \pm 10,45$ года, с впервые выявленной АГ. Диагноз ставился при среднем САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 году [1]. Среднее САД в ЭГ_2 составило $153,12 \pm 11,14$ мм рт. ст., ДАД — $97,93 \pm 6,94$ мм рт. ст. В группу сравнения 2 (ГС_2) были отобраны 135 мужчин, сопоставимых по возрасту ($52,16 \pm 10,09$ года), без АГ, с уровнем САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст., средний уровень давления составил: САД — $123,23 \pm 9,33$ мм рт. ст.; ДАД — $79,99 \pm 6,05$ мм рт. ст. В таблице 2 представлены исходные клинико-биохимические характеристики мужчин ЭГ_2 и ГС_2 .

Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак у всех участников, после 12 часов голодания по стандартным правилам. Лабораторные исследования выполнялись в единой лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва) [13]. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также глюкозы. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США).

Таблица 1

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЖЧИН
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЕ 1 И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ 1**

Параметр	ЭГ ₁ n = 91	ГС ₁ n = 65	P
Возраст, годы (M ± SD)	59,6 ± 9,61	59,61 ± 9,17	0,874
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	159,26 ± 14,38	124,82 ± 9,6	0,001
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	100,23 ± 8,91	80,61 ± 5,87	0,001
ЧСС, уд/мин. (M ± SD)	75,07 ± 10,95	73,37 ± 10,51	0,102
Низкая физическая активность*	17,5 %	24,5 %	0,444
Чрезмерное употребление алкоголя*	15,5 %	13,3 %	0,581
Статус курения*	21,8 %	25,3 %	0,861
АГ у родственников*	72 %	66 %	0,452
Досаливание пищи*	25,3 %	18,5 %	0,088
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	30,92 ± 5,38	29,82 ± 1,89	0,157
ОТ, см (M ± SD)	102,0 ± 14,19	101,0 ± 13,02	0,280
Глюкоза крови, ммоль/л (M ± SD)	6,1 ± 2,23	6,2 ± 2,81	0,838
Липидный профиль (M ± SD)			
Холестерин, ммоль/л	5,05 ± 1,23	4,9 ± 1,24	0,181
Триглицериды, ммоль/л	1,75 ± 2,09	1,8 ± 1,18	0,940
ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,36	1,21 ± 0,28	0,751
ЛПНП, ммоль/л	3,39 ± 1,15	3,25 ± 1,17	0,436

Примечание: ЭГ1 — экспериментальная группа 1; ГС1 — группа сравнения 1; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — % от абсолютного числа (n). Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Кроме того, на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск) в плазме крови определяли ЖК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: альфа-линоленовая (С 18:3, омега-3), эйкозапентаеновая (С 20:5, омега-3), докозагексаеновая (С 22:6, омега-3), линолевая (С 18:2, омега-6), гамма-линоленовая (С 18:3, омега-6), дигомогамма-линоленовая (С 20:3, омега-6), арахидоновая (С 20:4, омега-6), докозатетраеновая (С 22:4, омега-6), докозапентаеновая (С 22:5, омега-6), гексадеценовая (С 16:1, омега-9), олеиновая (С 18:1, омега-9), миновая (С 20:3, омега-9), нервоновая (С 24:1, омега-9).

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду ненормального распределения

показателей описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей, Me [25 %; 75 %]. Для сравнения групп использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциации ЖК с наличием АГ были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели (со стандартизацией по ФР: возрасту, индексу массы тела, дислипидемии, курению, гиподинамии, наследственности). Результаты представлены как отношение шансов и 95 % доверительный интервал для отношения шансов. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЖЧИН
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЕ 2 И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ 2**

Параметр	ЭГ ₂ n = 49	ГС ₂ n = 135	p
Возраст, годы (M ± SD)	54,99 ± 10,45	52,16 ± 10,09	0,130
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	153,12 ± 11,14	123,23 ± 9,33	0,001
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	97,93 ± 6,94	79,99 ± 6,05	0,001
ЧСС, уд/мин. (M ± SD)	75,07 ± 10,95	70,16 ± 9,11	0,024
Низкая физическая активность*	40 %	37,3 %	0,747
Чрезмерное употребление алкоголя*	10,5 %	18,5 %	0,211
Статус курения*	50 %	33,3 %	0,055
АГ у родственников*	42,5 %	45,1 %	0,413
Досаливание пищи*	25 %	28,8 %	0,399
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	27,78 ± 4,73	26,46 ± 3,97	0,078
ОТ, см (M ± SD)	93,06 ± 12,45	89,24 ± 10,58	0,054
Глюкоза крови, ммоль/л (M ± SD)	5,81 ± 1,24	5,51 ± 0,94	0,093
Липидный профиль (M ± SD)			
Холестерин, ммоль/л	5,29 ± 1,41	5,13 ± 1,08	0,244
Триглицериды, ммоль/л	1,52 ± 0,84	1,35 ± 0,74	0,057
ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,43	1,31 ± 0,29	0,352
ЛПНП, ммоль/л	3,81 ± 1,4	3,66 ± 1,09	0,443

Примечание: ЭГ₂ — экспериментальная группа 2; ГС₂ — группа сравнения 2; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — % от абсолютного числа (n). Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Результаты

Содержание ЖК в плазме крови между ЭГ₁ и ГС₁ представлено в таблице 3. Проанализировав содержание ЖК между ЭГ₁ и ГС₁, мы получили статистически значимые различия для альфа-линоленовой (С 18:3, омега-3) и гамма-линоленовой (С 18:3, омега-6) кислот. Уровень альфа-линоленовой и гамма-линоленовой ЖК был выше в группе мужчин с установленным диагнозом АГ (не достигших целевых значений АД на фоне принимаемой терапии) в 1,21 (p = 0,005) и 1,39 раза (p = 0,013) соответственно.

Далее мы рассмотрели уровни ЖК в плазме крови между ЭГ₂ и ГС₂ (табл. 4). При сравнении изучаемых показателей в группе мужчин с впервые выявленной АГ статистически значимая разница была получена только для гамма-линоленовой кислоты,

ее содержание было выше в 1,46 раза в ЭГ₂ (p = 0,038) при сравнении с группой мужчин без АГ.

Если сравнивать мужчин с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст., независимо от наличия терапии, с лицами, чей уровень САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. (табл. 5), то статистически значимая разница сохраняется для гамма-линоленовой кислоты. Разница с лицами, чей уровень САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст., составляет 16,5 % (p = 0,006). При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых ЖК с параметрами, характеризующими АГ, была выявлена связь показателей САД с уровнем гамма-линоленовой кислоты (r = 0,151; p = 0,001); а также показателей ДАД с уровнем гамма-линоленовой кислоты (r = 0,149; p = 0,001) и олеиновой ЖК (r = 0,108; p = 0,046).

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЕ 1 И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ 1, МЕ [25%; 75%]**

ЖК, нмоль/мл	ЭГ ₁ n = 91	ГС ₁ n = 65	P
Альфа-линоленовая кислота, C 18:3, омега-3	79,0 [56,0; 93,0]	65,0 [51,5; 77,5]	0,005
Эйкозопентаеновая кислота, C 20:5, омега-3	30,0 [20,0; 48,0]	28,0 [20,0; 39,5]	0,457
Докозагексаеновая кислота, C 22:6, омега-3	85,0 [52,0; 151,0]	80,0 [53,5; 149,0]	0,857
Линолевая кислота*, C 18:2, омега-6	3,13 [1,91; 3,89]	2,96 [1,73; 3,72]	0,391
Гамма-линоленовая кислота, C 18:3, омега-6	71,0 [38,0; 104,0]	51,0 [29,5; 76,5]	0,013
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, C 20:3, омега-6	92,0 [52,0; 162,0]	81,0 [52,0; 128,5]	0,273
Арахидоновая кислота*, C 20:4, омега-6	0,97 [0,38; 1,24]	0,72 [0,39; 1,28]	0,775
Докозатетраеновая кислота, C 22:4, омега-6	22,0 [14,0; 32,5]	24,0 [15,0; 33,0]	0,824
Докозопентаеновая кислота, C 22:5, омега-6	28,0 [8,0; 44,0]	18,0 [7,5; 36,5]	0,205
Гексадеценовая кислота, C 16:1, омега-9	35,0 [18,0; 52,0]	27,0 [18,0; 58,0]	0,617
Олеиновая кислота*, C 18:1, омега-9	1,73 [1,05; 3,02]	1,83 [0,98; 2,74]	0,571
Мидовая кислота, C 20:3, омега-9	18,0 [4,0; 31,0]	11,0 [4,0; 31,5]	0,828
Нервоновая кислота, C 24:1, омега-9	59,0 [43,0; 85,0]	57,0 [43,0; 86,5]	0,759

Примечание: ЖК — жирные кислоты; ЭГ1 — экспериментальная группа 1; ГС1 — группа сравнения 1; * — единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл.

Следующим этапом оценивали вероятность (шанс) наличия АГ (САД $\geq$ 140 мм рт. ст. и ДАД $\geq$ 90 мм рт. ст.) со стандартизацией по ФР: возрасту, индексу массы тела, дислипидемии, курению, гиподинамии, наследственности (АГ у родственников), в зависимости от содержания изучаемых ЖК в модели многофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 6). Анализ результатов показал, что относительный шанс наличия АГ у мужчин 35–74 лет, независимо от ФР, прямо ассоциирован с повышением уровня гамма-линоленовой ЖК на 1 нмоль/л и обратно ассоциирован с уровнем гексадеценовой ЖК в плазме крови.

Обсуждение

Несмотря на достигнутый прогресс в понимании патофизиологии АГ, ее распространенность

остается довольно высокой. Так, на основании средних показателей АД установлено, что число больных АГ в мире составляет более 1,13 миллиарда [3]. Более того, появляется все больше данных, свидетельствующих об увеличении доли населения молодого возраста в структуре заболеваемости АГ. По данным диспансеризации 2017 года, частота впервые выявленной АГ среди лиц в возрасте от 21 года составила 15,9% от всех случаев АГ [14]. Это обуславливает необходимость более раннего выявления АГ и, соответственно, более раннего начала лечения, необходимого для снижения риска развития осложнений ССЗ.

АГ редко возникает изолированно и обычно ассоциировано с другими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как нарушение липидного обмена [3]. Являясь структурным компонентом

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЕ 2 И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ 2, МЕ [25%; 75 %]

ЖК, нмоль/мл	ЭГ ₂ n = 49	ГС ₂ n = 135	p
Альфа-линоленовая кислота, C 18:3, омега-3	62,0 [57,0; 80,5]	64,0 [54,0; 86,0]	0,815
Эйкозапентаеновая кислота, C 20:5, омега-3	31,0 [16,0; 49,0]	29,0 [16,0; 44,0]	0,577
Докозагексаеновая кислота, C 22:6, омега-3	92,0 [48,0; 157,0]	91,0 [51,0; 159,0]	0,393
Линолевая кислота*, C 18:2, омега-6	3,35 [1,6; 4,09]	3,22 [1,76; 3,89]	0,616
Гамма-линоленовая кислота, C 18:3, омега-6	76,0 [31,5; 108,5]	52,0 [27,0; 78,0]	0,038
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, C 20:3, омега-6	83,0 [51,5; 147,0]	77,0 [50,0; 135,0]	0,460
Арахидоновая кислота*, C 20:4, омега-6	1,09 [0,37; 1,34]	0,84 [0,39; 1,27]	0,439
Докозатетраеновая кислота, C 22:4, омега-6	26,0 [13,5; 33,75]	24,0 [13,0; 36,0]	0,997
Докозапентаеновая кислота, C 22:5, омега-6	23,0 [8,5; 38,5]	27,0 [7,0; 40,0]	0,986
Гексадеценовая кислота, C 16:1, омега-9	39,0 [19,5; 56,0]	32,0 [18,0; 56,0]	0,679
Олеиновая кислота*, C 18:1, омега-9	2,01 [0,88; 3,25]	1,57 [0,87; 2,53]	0,135
Мидовая кислота, C 20:3, омега-9	26,0 [4,5; 34,0]	14,0 [4,0; 29,0]	0,074
Нервоновая кислота, C 24:1, омега-9	61,0 [41,0; 82,0]	59,0 [43,0; 82,0]	0,789

Примечание: ЖК — жирные кислоты; ЭГ2 — экспериментальная группа 2; ГС2 — группа сравнения 2; * — единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл.

большинства липидов, дисбаланс ЖК может влиять на состояние липидного обмена. Причем изменения в содержании свободных ЖК крови наблюдаются раньше, чем в традиционных показателях липидного профиля [8, 15]. Известно, что повышенные концентрации ЖК в плазме встречаются при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями, сахарном диабете, у людей с метаболическим синдромом и при АГ. В крупномасштабном исследовании Paris Prospective Study установили, что свободные ЖК являются независимым ФР развития АГ [6, 9]. Тем не менее большинство исследований посвящено суммарному вкладу ЖК в развитие социально значимых терапевтических заболеваний и их осложнений у людей трудоспособного возраста, а не индивидуальному значению каждой ЖК. Поэтому практическая значимость подобных исследований недостаточно выражена, так как от-

дельные ЖК имеют даже большее значение, чем их суммарное влияние.

Альфа-линоленовая кислота является незаменимой омега-3 полиненасыщенной ЖК (ПНЖК) растительного происхождения. Предполагается, что потребление альфа-линоленовой кислоты с пищей снижает риск ССЗ [16]. Результаты недавнего метаанализа, опубликованного в Cochrane library, показали, что увеличение альфа-линоленовой кислоты немного снижает риск смертности от ССЗ [17]. В метаанализе обсервационных исследований 2012 года [18] отмечается, что увеличение потребления альфа-линоленовой кислоты с пищей связано с более низким риском развития ССЗ. Все же имеющиеся данные о влиянии альфа-линоленовой кислоты ограничены и, как правило, низкого качества. К тому же существуют противоречивые данные, показывающие, что с повышением уровня альфа-

линоленовой кислоты может увеличиваться риск развития внезапной остановки сердца [19]. В нашем исследовании уровень альфа-линоленовой кислоты был выше в группе мужчин с установленным диагнозом АГ, но, несмотря на прием антигипертензивных препаратов, среднее САД данной группы составляло $159,26 \pm 14,38$ мм рт. ст., ДАД — $100,23 \pm 8,91$ мм рт. ст. В логистическом регрессионном анализе, а также у лиц с впервые выявленной АГ альфа-линоленовая кислота не проявила себя как значимый фактор. В целом полученные отличия противоречат большинству литературных данных

[20]. Однако это может быть связано с назначением дополнительной терапии (например, потребление добавок с омега-3 ПНЖК) для коррекции сопутствующих факторов высокого сердечно-сосудистого риска. Таким образом, невозможно установить, обусловлены ли наблюдаемые различия пищевыми привычками и/или другими факторами, такими как АГ, что нуждается в дальнейшем подтверждении.

Гамма-линоленовая кислота принадлежит к семейству незаменимых омега-6 ПНЖК. Синтезируется из линолевой кислоты под действием дельта-6-десатуразы [21]. Из-за быстрого преобра-

Таблица 5

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН
С УРОВНЕМ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ≥ 140 ММ РТ. СТ.
И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ≥ 90 ММ РТ. СТ.
И У МУЖЧИН С УРОВНЕМ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ < 140 ММ РТ. СТ.
И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ < 90 ММ РТ. СТ., МЕ [25%; 75%]**

ЖК, нмоль/мл	Мужчины с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	Мужчины с уровнем САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.	<i>p</i>
Альфа-линоленовая кислота, C 18:3, омега-3	71,5 [55,0; 88,0]	65,0 [53,75; 85,25]	0,151
Эйкозапентаеновая кислота, C 20:5, омега-3	29,5 [19,0; 46,75]	28,0 [19,0; 43,0]	0,389
Докозагексаеновая кислота, C 22:6, омега-3	96,5 [52,0; 154,75]	91,5 [53,0; 158,0]	0,845
Линолевая кислота*, C 18:2, омега-6	3,24 [1,86; 3,86]	3,17 [1,83; 3,85]	0,798
Гамма-линоленовая кислота, C 18:3, омега-6	60,0 [34,0; 100,5]	51,5 [28,75; 77,25]	0,006
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, C 20:3, омега-6	91,0 [51,25; 154,75]	78,5 [51,0; 133,5]	0,131
Арахидоновая кислота*, C20:4, омега-6	1,02 [0,38; 1,28]	0,85 [0,40; 1,27]	0,576
Докозатетраеновая кислота, C 22:4, омега-6	25,5 [14,0; 32,75]	24,5 [14,0; 34,0]	0,913
Докозапентаеновая кислота, C 22:5, омега-6	25,5 [8,0; 42,0]	22,5 [7,75; 37,25]	0,225
Гексадеценовая кислота, C 16:1, омега-9	35,5 [18,0; 53,0]	33,0 [18,0; 58,0]	0,632
Олеиновая кислота*, C 18:1, омега-9	1,85 [0,95; 2,97]	1,65 [0,96; 2,62]	0,380
Мидовая кислота, C 20:3, омега-9	20,0 [4,0; 31,0]	14,0 [4,0; 30,0]	0,447
Нервоновая кислота, C 24:1, омега-9	60,5 [44,0; 84,75]	58,0 [44,0; 82,5]	0,704

Примечание: ЖК — жирные кислоты; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Параметр	ОШ (95 % ДИ для ОШ), <i>p</i>
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	1,010 (0,997–1,023), <i>p</i> = 0,128
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	1,008 (0,989–1,026), <i>p</i> = 0,423
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	0,996 (0,987–1,006), <i>p</i> = 0,456
Линолевая кислота, С 18:2, омега-6	1,096 (0,787–1,527), <i>p</i> = 0,695
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	1,018 (1,007–1,028), <i>p</i> = 0,004
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,003 (0,997–1,010), <i>p</i> = 0,357
Арахидоновая кислота, С 20:4, омега-6	0,999 (0,998–1,001), <i>p</i> = 0,243
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	0,962 (0,924–1,002), <i>p</i> = 0,163
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	1,008 (0,989–1,026), <i>p</i> = 0,408
Гексадеценовая кислота, С 16:1, омега-9	0,982 (0,964–0,999), <i>p</i> = 0,047
Олеиновая кислота, С 18:1, омега-9	1,153 (0,784–1,696), <i>p</i> = 0,861
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	1,008 (0,968–1,050), <i>p</i> = 0,688
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	0,997 (0,984–1,010), <i>p</i> = 0,635

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

зования в дигомо-гамма-линоленовую ЖК гамма-линоленовая кислота обнаруживается в низких концентрациях в циркулирующих липидах, клетках и тканях [22]. Кроме того, содержание гамма-линоленовой и дигомо-гамма-линоленовой кислот в обычных продуктах питания обычно очень низкое. Соответственно, повышенное содержание гамма-линоленовой ЖК у лиц с АГ, в том числе у мужчин с впервые выявленной АГ, полученное в нашем исследовании, нельзя объяснить высоким потреблением ее с пищей. Вместе с тем мы установили прямые ассоциации гамма-линоленовой ЖК с наличием АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) независимо от ФР АГ. В сравнительном исследовании Н. Н. Кушнаренко и А. В. Говорина (2012) [23] было выявлено, что концентрация гамма-линоленовой и дигомо-гамма-линоленовой кислот в группе мужчин с АГ была выше в 1,7 раза и в 2,5 раза по сравнению с группой контроля. Аналогичные результаты были получены К. Kurotani и коллегами (2018) [24], где уровни гамма-линоленовой (18:3, омега-6), дигомо-гамма-линоленовой (20:3, омега-6) и арахидоновой кислот (20:4, омега-6) были статистически значимо выше у пациентов с АГ и/или стенокардией в анамнезе. Оценка результатов указывает на значимость этой ЖК в развитии АГ и может стать предметом дальнейших исследований.

Гексадеценовая кислота входит в семейство омега-9 мононенасыщенных ЖК (МНЖК). Синтезируется из олеиновой кислоты посредством β -окисления. В основном обнаруживается в нейтральных липидах и моноцитах, а в качестве свободной ЖК содержится лишь незначительное ее количество [25]. Поэтому в литературе данные о влиянии гексадеценовой ЖК практически отсутствуют. В нашем исследовании уровень гексадеценовой кислоты не отличался в исследуемых группах, хотя в логистическом регрессионном анализе проявил себя как значимый фактор, влияющий на развитие АГ. Было высказано предположение, что гексадеценовая ЖК может обладать противовоспалительной активностью и в некоторых случаях сравнима с действием ЖК омега-3 [25]. Полученные в настоящем исследовании обратные ассоциации уровня гексадеценовой ЖК с шансом наличия АГ у мужчин, вероятно, связаны с воспалительными процессами, которые являются неотъемлемой частью патофизиологии АГ и ССЗ. Можно предположить, что повышение уровня данной ЖК само по себе может стать потенциально полезным.

Настоящий проект посвящен важнейшим проблемам фундаментальной медицины, в частности кардиологии, патофизиологии и медицинской биохимии. Выявленные в исследовании изменения,

а именно увеличение уровня гамма-линоленовой ПНЖК и снижение уровня гексадеценовой МНЖК могут сами по себе являться независимыми ФР развития АГ. Поэтому следует обратить внимание на уровень данных ЖК в плазме крови в качестве дополнительного информативного инструмента в диагностике АГ на ранних стадиях, чтобы лучше оценить липидный обмен.

Выводы

Наличие установленного диагноза АГ утяжеляет клиническое течение заболевания и усугубляет нарушения ЖК в крови, которые могут вносить существенные изменения в формирование сердечно-сосудистых осложнений у данной категории лиц. В настоящем исследовании мы определили, что увеличение уровня ПНЖК, гамма-линоленовой (C 18:3, омега-6) и снижение уровня гексадеценовой ЖК ассоциированы с АГ независимо от ФР. Из изученных нами ЖК в плазме крови повышение уровня гамма-линоленовой кислоты может служить в качестве дополнительного информативного биомаркера, указывающего на высокую вероятность развития АГ у мужчин.

Финансирование / Funding

Работа проведена в рамках: «ЭССЕ-РФ3» по Новосибирской области, бюджетной темы по Государственному заданию FWNr-2024–0004. / The work was carried out within the framework of the “ESSAY-RF3” for the Novosibirsk region, a budget topic under State Assignment FWNr-2024–0004.

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., 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].
2. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. Erratum in: Eur Heart J. 2019;40(5):475. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков 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 ESSE-RF. Cardiovasc Ther Prev. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
5. 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
6. Rai S, Bhatnagar S. Novel lipidomic biomarkers in hyperlipidemia and cardiovascular diseases: an integrative biology analysis. OMICS: J Integrative Biol. 2017;21(3):132–142. doi:10.1089/omi.2016.0178
7. Henderson GC. Plasma free fatty acid concentration as a modifiable risk factor for metabolic disease. Nutrients. 2021;13(8):2590. doi:10.3390/nu130825907
8. Li YQ, Wang H, Meng LH, Wu HJ, Lin Y, Shi L. Serum free fatty acid level in children with primary hypertension. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2022;24(12):1334–1339. Chinese. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2205079
9. Цветкова М. В., Хирманов В. Н., Зыбина Н. Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):93–103. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103 [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(1):93–103. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103. In Russian].
10. Ying M, Pei-Ying LU, Jun Z, Xiao-liang H. Research on the correlation of hypertensive patients with serum free fatty acid levels and inflammatory factor. Chinese J Health Lab Technol. 2019;29(19):2368–2370.
11. Ткачева Н. И., Морозов С. Б., Стахнева Е. М., Шрамко В. С., Рагино Ю. И. Хроматографическое определение содержания жирных кислот в различных биологических средах при атеросклеротических повреждениях. Атеросклероз и дислипидемия. 2017;1(26):17–28 [Tkacheva NI, Morozov SB, Stakhneva EM, Shramko VS, Ragino Yu I. Chromatographic determination of fatty acid content in various biological media in atherosclerotic lesions. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;1(26):17–28. In Russian].
12. Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246 [Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, Balanova YuA, Maksimov SA, Muromtseva GA et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246. In Russian].
13. Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А., Ефимова И. А., Долудин Ю. В., Козлова В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958 [Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, Efimova IA, Doludin YuV, Kozlova VA et al. Role of biobanking in managing

large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958. In Russian].

14. Измайлова О. В., Калинина А. М., Еганян Р. А., Кушунина Д. В., Горный Б. Э. Межрегиональные различия частоты впервые выявленной артериальной гипертензии, избыточной массы тела и ожирения при диспансеризации взрослого населения. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):51–57. doi:10.17116/profmed20192204151 [Izmailova OV, Kalinina AM, Eganian RA, Kushunina DV, Gornyi BE. Interregional differences in the frequency of new-onset hypertension, overweight, and obesity during screening of the adult population. *Profilakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2019;22(4):51–57. doi:10.17116/profmed20192204151. In Russian].

15. Eichelmann F, Sellem L, Wittenbecher C, Jäger S, Kuxhaus O, Prada M et al. Deep lipidomics in human plasma: cardiometabolic disease risk and effect of dietary fat modulation. *Circulation*. 2022;146(1):21–35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056805

16. Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Ragino YI. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. doi:10.3390/biom10081127

17. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub4

18. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1262–1273. doi:10.3945/ajcn.112.044040

19. Lemaitre RN, King IB, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Rice KM et al. Red blood cell membrane alpha-linolenic acid and the risk of sudden cardiac arrest. *Metabolism*. 2009;58(4):534–540. doi:10.1016/j.metabol.2008.11.013

20. Sala-Vila A, Fleming J, Kris-Etherton P, Ros E. Impact of α -Linolenic Acid, the Vegetable ω -3 Fatty Acid, on Cardiovascular Disease and Cognition. *Adv Nutr*. 2022;13(5):1584–1602. doi:10.1093/advances/nmac016

21. Das UN. Bioactive lipids in age-related disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1260:33–83. doi:10.1007/978-3-030-42667-5_3

22. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, dihommo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:77–86. doi:10.1016/j.ejphar.2016.04.020

23. Кушнarenко Н. Н., Говорин А. В. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(2):190–195 [Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):190–195. In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-70-74

24. Kurotani K, Karunapema P, Jayaratne K, Sato M, Hayashi T, Kajio H et al. Circulating odd-chain saturated fatty acids were associated with arteriosclerosis among patients with diabetes, dyslipidemia, or hypertension in Sri Lanka but not Japan. *Nutr Res*. 2018;50:82–93. doi:10.1016/j.nutres.2017.12.004

25. Guijas C, Meana C, Astudillo AM, Balboa MA, Balsinde J. Foamy monocytes are enriched in cis-7-hexadecenoic fatty acid (16:1n-9), a possible biomarker for early detection of cardiovascular disease. *Cell Chem Biol*. 2016;23(6):689–699. doi:10.1016/j.chembiol.2016.04.012

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru;

Симонова Галина Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com;

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

Муромцева Галина Аркадьевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0240-3941, e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru;

Имаева Асия Эмверовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9332-0622, e-mail: AImaeva@gnicpm.ru;

Баланова Юлия Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8011-2798, e-mail: jbalanova@gnicpm.ru;

Шальнова Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2087-6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

Author information

Viktoriya S. Shramko, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, IIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru;

Galina I. Simonova, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, IIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com;

Alena D. Khudyakova, MD, PhD, Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human life Cycle, IIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Galina A. Muromtseva, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-0240-3941, e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru;

Asiya E. Imaeva, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-9332-0622, e-mail: AImaeva@gnicpm.ru;

Yuliya A. Balanova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-8011-2798, e-mail: jbalanova@gnicpm.ru;

Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0003-2087-6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Yuliya I. Ragino, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head, the Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.313.2+616.24-008.444



Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ во сне: результаты ретроспективного исследования

**В. А. Бердышева, В. А. Ионин, А. С. Вакуленко,
В. В. Шунчева, Г. Г. Бакулин, Е. И. Баранова**
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:

Бердышева Виктория Александровна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: ilingina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
31.12.23 и принята к печати 21.03.24.

Резюме

Цель исследования — изучить встречаемость и факторы риска фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС), верифицированным по данным скринингового ночного респираторного мониторинга, выполненного в рамках госпитализации в терапевтический стационар. **Материалы и методы.** В исследовании выполнен ретроспективный анализ 291 истории болезни пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в 2021–2022 годах. Всем пациентам в рамках первичного скринингового обследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне выполнялось ночное респираторное мониторирование. **Результаты.** СОАС был выявлен у 216 больных, легкой степени тяжести — у 27,8%, средней степени — у 20,3%, тяжелой степени — у 26,1% пациентов. Встречаемость ФП у пациентов с диагностированным СОАС составила 28,7% и была выше у пациентов с тяжелой степенью апноэ по сравнению с больными с легкой степенью ($p = 0,043$). По результатам анализа причин, лежащих в основе развития ФП у больных с верифицированным апноэ, артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 96,8% пациентов, хроническая сердечная недостаточность — у 72,6%, ишемическая болезнь сердца — у 51,6%, тиреотоксикоз — у 6,5%, синдром слабости синусового узла — у 4,8% больных, 19,4% пациентов — без структурного поражения сердца. При тяжелой степени апноэ чаще встречалась постоянная форма ФП ($p = 0,008$), а при легком течении СОАС — пароксизмальная ($p = 0,024$). Установлено, что объемы левого и правого предсердий у пациентов с ФП и СОАС тяжелой степени больше, чем у пациентов с апноэ легкой степени. **Заключение.** ФП при СОАС часто встречается у пациентов без органических заболеваний сердца. Наиболее часто встречающимися факторами риска ФП у пациентов с СОАС являлись АГ, установленная у 96,8% обследуемых, а также ожирение (у 74,2%). Встречаемость ФП у больных с тяжелым апноэ выше, чем у пациентов с апноэ легкой степени. Постоянная форма ФП выявляется чаще, объемы предсердий больше у пациентов с СОАС тяжелой степени по сравнению с больными с легкими нарушениями дыхания во сне.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, нарушения дыхания во сне, обструктивное апноэ, ночное респираторное мониторирование

Для цитирования: Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С., Шунчева В. В., Бакулин Г. Г., Баранова Е. И. Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ во сне: результаты ретроспективного исследования. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):58–69. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2395. EDN: FQXFKU

Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome: results of a retrospective study

V. A. Berdysheva, V. A. Ionin, A. S. Vakulenko,
V. V. Shuncheva, G. G. Bakulin, E. I. Baranova
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Viktoria A. Berdysheva,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: ilingina@mail.ru

Received 31 December 2023;
accepted 21 March 2024.

Abstract

Objective. To study the incidence and risk factors of atrial fibrillation (AF) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), verified according to screening in-patient respiratory monitoring during sleep. **Design and methods.** We performed a retrospective analysis of 291 case histories of patients admitted to a therapeutic clinic in 2021–2022. All patients underwent in-patient overnight respiratory monitoring as part of the initial screening examination for sleep-disordered breathing. **Results.** OSAS was identified in 216 patients, mild OSAS — in 27,8 %, moderate — in 20,3 %, and severe — in 26,1 % of patients. The incidence of AF in patients with diagnosed OSAS was 28,7 % and was significantly higher in patients with severe apnea compared to patients with mild apnea ($p = 0,043$). Among the reasons underlying the development of AF in patients with verified apnea, arterial hypertension (HTN) was identified in 96,8 % of patients, chronic heart failure in 72,6 %, coronary heart disease in 51,6 %, thyrotoxicosis in 6,5 %, sick sinus syndrome in 4,8 % of patients, 19,4 % of patients without structural heart damage. In severe apnea, the permanent form of AF was more common ($p = 0,008$), and in mild OSAS, paroxysmal AF was more common ($p = 0,024$). The volumes of the left and right atria in patients with AF and severe OSAS were greater than in patients with mild apnea. **Conclusions.** AF in OSAS often occurs in patients without organic heart disease. The most common risk factors for AF in patients with OSAS were HTN, found in 96,8 % of subjects, as well as obesity (in 74,2 %). The incidence of AF in patients with severe apnea is higher than in patients with mild apnea. The permanent form of AF is detected more often, and atrial volumes are larger in patients with severe OSAS compared to patients with mild sleep-disordered breathing.

Key words: atrial fibrillation, sleep-disordered breathing, obstructive apnea, night respiratory monitoring

For citation: Berdysheva VA, Ionin VA, Vakulenko AS, Shuncheva VV, Bakulin GG, Baranova EI. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome: results of a retrospective study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(1):58–69. doi:10.18705/1607-419X-2024-2395. EDN: FQXFKU

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений ритма, чем обусловлена актуальность изучения данной аритмии в последние десятилетия [1]. По данным литературы, ФП занимает первое место по частоте среди всех аритмий, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом [2].

Патогенез ФП многофакторный, основой развития аритмии является хроническое субклиническое

воспаление, нарушение вегетативной регуляции с гиперактивацией симпатической или парасимпатической нервной системы и формирование фиброза миокарда предсердий. В связи с множественными факторами риска развития ФП пациенты с данной аритмией имеют, как правило, большое число коморбидных состояний. Помимо традиционных факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, курение, употребление алкоголя, все большее чис-

ло исследований посвящено влиянию на развитие ФП синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) [3–5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий (2020), СОАС является одним из патогенетических механизмов развития ФП и способствует прогрессированию данного нарушения ритма [6].

Существует несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе причинно-следственной связи развития ФП на фоне СОАС. Апноэ вызывает хроническую гипоксию, гиперкапнию, ацидоз и повышение давления в системе легочной артерии, что впоследствии приводит к комбинированной симпато-вагусной активации, способствующей гемодинамическим и аритмогенным электрофизиологическим изменениям, увеличению частоты преждевременных сокращений предсердий с потенциалом инициации ФП [7]. По данным Т. Конеспу и соавторов (2022), длительные эпизоды апноэ вызывают быструю эктопию предсердий, что позволяет предположить, что СОАС может создавать предсердные триггеры, способные индуцировать ФП [8].

Наиболее распространенной причиной направления пациентов с ФП для диагностики нарушений сна, по литературным данным, является подозрение во время первоначальной клинической оценки риска, например, при наличии ожирения, АГ, сердечной недостаточности. Кроме того, обследование выполняется пациентам с симптомами, характерными для СОАС, такими как храп, остановки дыхания во сне, дневная сонливость (55,4%) [9]. Согласно исследованию М. Delesie и соавторов (2021), большая часть пациентов (42%) направляются для верификации СОАС кардиологами, реже пациентов направляют врачи общей практики (23%), пульмонологи (13%) или другие специалисты, такие как отоларингологи (8%) и неврологи (4%) [10].

Распространенность СОАС у пациентов с ФП составляет от 21% до 74% [5]. Следовательно, данные о встречаемости этого нарушения ритма у пациентов с нарушениями дыхания во сне существенно различаются в зависимости от обследуемой когорты больных.

Известно, что частота отсутствия адекватного ответа на фармакологическое лечение ФП увеличивается пропорционально тяжести апноэ [11]. В настоящее время доказано, что наличие СОАС связано с более высокой частотой возобновления ФП после электрической кардиоверсии [12]. Кроме того, имеются данные об увеличении частоты рецидивов ФП после катетерной абляции у пациентов с ожирением при сочетании с СОАС [13].

Следовательно, наличие нарушений дыхания во сне снижает эффективность лечения ФП. Исходя из этого, актуален поиск предикторов развития ФП у больных СОАС для лучшего понимания патогенеза этого состояния и оптимизации лечения больных с данной аритмией.

Цель исследования — изучить встречаемость и факторы риска ФП у пациентов с СОАС, верифицированным по данным скринингового ночного респираторного монитрования, выполненного в рамках госпитализации в терапевтический стационар.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 291 истории болезни пациентов, госпитализированных в 2021–2022 годах в терапевтическое, кардиологическое и эндокринологическое отделения клиники терапии факультетской имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Учитывая наличие факторов риска СОАС у данной когорты больных, всем пациентам в рамках первичного скринингового обследования выполнялось респираторное монитрование во время сна (с помощью системы SOMNOlab 2, Lowenstein-Weinmann, Германия). СОАС был установлен по данным респираторного монитрования при наличии 5 и более эпизодов апноэ в час (полная остановка дыхания на 10 и более секунд) или гипопноэ (неполная остановка дыхания на 10 и более секунд, сопровождающаяся уменьшением воздушного потока не менее чем на 30%, а также снижением уровня кислорода в крови на 3% и более). Степень тяжести СОАС оценивалась согласно индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ): легкая (5–14 эпизодов в час), средняя (15–29 эпизодов в час) и тяжелая (30 и более эпизодов в час) [14]. Для диагностики гипертриглицеридемии и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) использовались критерии метаболического синдрома Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005): повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин.

Все данные, полученные в результате ретроспективного анализа историй болезней, вносились в единую оригинальную базу данных MS Excel, разработанную для этого исследования. Результаты анализа представлены в виде (%) n/общ.n, где n — число больных с указанным признаком, общ.n — общее число пациентов, у которых оценивался данный признак, а % — процентная доля от общего числа обследованных. Оценка нормаль-

ности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. В зависимости от вида распределения, количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t -тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов [25 %; 75 %], а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U -тест Манна–Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) проводились с учетом поправки Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Расчет отношения шансов (ОШ) проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Статистический анализ выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.).

Результаты

В 2021–2022 годах число пациентов терапевтического стационара, которым в рамках первичного скрининга было выполнено респираторное мониторирование во время сна, с учетом наличия клинического подозрения на СОАС, составило 291, из них мужчин — 141/291 (48,5 %) и женщин — 150/291 (51,5 %). Средний возраст обследуемых составил $59,7 \pm 12,8$ года. СОАС был выявлен у 216 больных, в том числе СОАС легкой степени тяжести — у 81/291 (27,8 %), средней степени тяжести — у 59/291 (20,3 %) и тяжелой степени — у 76/291 (26,1 %) пациентов.

По результатам анализа встречаемости компонентов метаболического синдрома у пациентов с СОАС наиболее часто встречалась АГ 204/216 (94,4 %). При анализе антропометрических данных пациентов, согласно первичной медицинской документации, возможно оценить только индекс массы тела (ИМТ) для выявления степени выраженности ожирения. Ожирение ($ИМТ \geq 30,0$ кг/м²) встречалось у 168/216 (77,8 %) больных, избыточная масса тела ($ИМТ = 25,0–29,9$ кг/м²) — у 28/216 (13,0 %). Нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) диагностированы у 121/216 (56,0 %), в том числе сахарный диабет у 91/216 (42,1 %) больных. Согласно критериям метаболического синдрома Международной федерации специалистов по сахарному диабе-

ту (IDF, 2005), гипертриглицеридемия обнаружена у 88/216 (40,7 %) пациентов, а снижение уровня ХС ЛПВП — у 59/216 (27,3 %).

Среди пациентов с верифицированным апноэ доля больных с ишемической болезнью сердца составила 93/216 (43,1 %), в том числе с перенесенным инфарктом миокарда — 38/216 (17,6 %), хроническая сердечная недостаточность диагностирована у 118/216 (54,6 %) пациентов, хроническая болезнь почек — у 85/216 (39,3 %), а перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения — у 20/216 (9,3 %) больных.

Встречаемость ФП у пациентов с диагностированным СОАС составила 62/216 (28,7 %), при этом среди пациентов с тяжелой степенью апноэ — 27/72 (37,5 %), средней степенью — 16/60 (26,7 %) и легкой степенью — 19/84 (22,6 %). Встречаемость ФП в данной когорте больных была выше у пациентов с тяжелой степенью апноэ по сравнению с больными с легкой степенью нарушений дыхания во сне ($\chi^2 = 4,129$, ОШ = 2,05, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–4,13, $p = 0,043$), однако не отличалась в группах пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ ($\chi^2 = 1,749$, ОШ = 1,65, 95 % ДИ 0,78–3,48, $p = 0,187$), легкой и средней степенью нарушений дыхания во сне ($\chi^2 = 0,312$, ОШ = 0,80, 95 % ДИ 0,37–1,73, $p = 0,577$). По результатам анализа встречаемости ФП у пациентов без СОАС было выявлено, что данная аритмия наблюдалась у 17/75 (22,7 %) пациентов без нарушений дыхания во сне.

При анализе данных по распространенности форм ФП у больных с нарушениями дыхания во сне установлено, что пароксизмальная форма данной аритмии встречалась наиболее часто у 59,7 % (37/62) пациентов, реже постоянная форма — у 30,6 % (19/62) больных, а персистирующая и длительно персистирующая формы встречались значительно реже — у 2/62 (3,2 %) и у 4/62 (6,5 %) пациентов соответственно.

При этом при оценке встречаемости СОАС среди пациентов с ФП было обнаружено, что нарушения дыхания во сне диагностированы у 62/79 (78,5 %) больных, легкой степени тяжести — у 19/79 (24,1 %), средней степени — у 16/79 (20,2 %) и тяжелой степени — у 27/79 (34,2 %) пациентов.

По результатам анализа причин, лежащих в основе развития ФП у больных с верифицированным апноэ во время сна, митральный стеноз средней и тяжелой степени, механический протез клапана не встречались. Среди пациентов с СОАС тяжелой степени выявлен один пациент с умеренной митральной недостаточностью, два больных с тяжелой митральной недостаточностью, один пациент с тяжелым аортальным стенозом и два пациента

с умеренной аортальной недостаточностью. Кроме этого, наблюдался один пациент с легкой степенью нарушений дыхания во сне и умеренной аортальной недостаточностью. С учетом редкой встречаемости клапанной патологии среди пациентов с апноэ во время сна в нашем исследовании, эти данные не могли существенно повлиять на результаты анализа. У 51,6 % (32/62) пациентов с данной аритмией была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 4,8 % больных встречался синдром слабости синусового узла — (3/62), тиреотоксикоз диагностирован у 6,5 % (4/62) больных, хроническая сердечная недостаточность верифицирована у 45/62 (72,6 %), врожденные пороки сердца и миокардиты не встречались. Наиболее часто встречающимся синдромом, ассоциированным с ФП, была АГ, которая выявлена у 96,8 % (60/62) больных. При оценке ИМТ у пациентов с ФП и СОАС установлено, что ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) встречалось у 74,2 % (46/62), а избыточная масса тела ($\text{ИМТ} = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) у 9,7 % (6/62) больных, госпитализированных в стационар. Выполнен анализ распространенности и других метаболических нарушений. Нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) встречались у 64,5 % (40/62) пациентов с ФП и СОАС, в том числе сахарный диабет — у 48,4 % (30/62). Снижение ХС ЛПВП, согласно критериям метаболического синдрома Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005), встречалось у 32,3 % (20/62) больных, а гипертриглицеридемия — у 38,7 % пациентов (24/62). Встречаемость ФП у пациентов с апноэ без структурного поражения сердца составила 12/62 (19,4 %).

Все пациенты с СОАС и ФП, в зависимости от степени тяжести нарушений дыхания во сне, были разделены на 3 группы (табл. 1), сопоставимые по возрасту, ИМТ и длительности анамнеза ФП. Группы пациентов со средней и легкой степенью апноэ были сопоставимы в распределении по полу. В группе больных с тяжелым СОАС мужчины встречались чаще, чем в группе пациентов с легкой ($p = 0,024$) и средней ($p = 0,035$) степенью апноэ. С учетом выделения групп в зависимости от разной степени выраженности апноэ статистический анализ показал значимые различия между группами по ИАГ.

Различий по значениям показателей липидограммы и уровню гликемии в группах сравнения выявлено не было.

Анализ выраженности симптомов, обусловленных ФП, продемонстрировал, что клинические проявления, соответствующие 2В градации по EHRA, чаще встречались у пациентов со сред-

ней степенью апноэ и у пациентов с тяжелой степенью апноэ по сравнению с больными с легкими нарушениями дыхания во сне ($p = 0,026$ и $p = 0,054$ соответственно).

При анализе встречаемости различных форм ФП установлено, что при тяжелой степени апноэ постоянная форма ФП встречалась чаще, чем при легкой степени нарушений дыхания во сне ($\text{ОШ} = 7,89$, 95 % ДИ 1,52–41,03, $p = 0,008$). Напротив, при легком течении СОАС у большинства пациентов отмечалась пароксизмальная форма ФП (68,5 %), а устойчивые варианты аритмии (персистирующая, длительно персистирующая и постоянная) встречались значительно реже (31,5 %) ($p = 0,024$). Частота возникновения пароксизмов ФП в группах сравнения не отличалась, однако следует отметить, что только у пациента с тяжелой степенью СОАС встречались ежедневные пароксизмы ФП.

Установлено, что размер и объем левого предсердия, а также объем правого предсердия у пациентов с ФП и СОАС тяжелой степени больше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне средней степени, и значительно больше, чем у больных с апноэ легкой степени (табл. 2). Имеется тенденция к более высокому значению индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов мужского пола с апноэ во время сна тяжелой степени по сравнению с апноэ легкой степени ($p = 0,058$). Выявлена тенденция к более низким значениям фракции выброса левого желудочка у пациентов с апноэ во время сна тяжелой степени по сравнению с апноэ средней степени ($p = 0,056$).

Анализ эффективности медикаментозного лечения ФП у пациентов с разной степенью СОАС (табл. 3) не показал статистически значимых различий. Среди пациентов с СОАС и ФП радиочастотная абляция (РЧА) выполнялась у небольшого числа пациентов (7/62), поэтому проанализировать данные по эффективности хирургического лечения не представляется возможным.

Обсуждение

В настоящее время хорошо известно, что ФП часто ассоциирована с СОАС [7].

По данным Н. Abe и соавторов (2010), распространенность ФП у больных СОАС достигает 5 %, в то время как частота этой аритмии в популяции значительно ниже [15]. В нашем исследовании, в когорте госпитализированных в терапевтический стационар пациентов, встречаемость ФП у больных с диагностированным СОАС составила 28,7 %. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными D. Zhang и соавторами (2022), свидетельствующими о том,

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА**

Показатель		СОАС легкой степени тяжести + ФП (n = 19)	СОАС средней степени тяжести + ФП (n = 16)	СОАС тяжелой степени тяжести + ФП (n = 27)	P
Возраст, годы		67,0 ± 9,0	66,4 ± 8,2	64,9 ± 10,0	p1,2 = 0,832; p1,3 = 0,466; p2,3 = 0,618
Пол, мужчины/ женщины, n		7/12	6/10	19/8	p1,2 = 0,968; p1,3 = 0,024; p2,3 = 0,035
Длительность ФП, годы		4,6 ± 3,7	4,5 ± 4,2	7,0 ± 7,9	p1,2 = 0,953; p1,3 = 0,170; p2,3 = 0,198
ИМТ, кг/м ²		31,5 ± 6,4	34,0 ± 6,9	37,4 ± 9,5	p1,2 = 0,274; p1,3 = 0,224; p2,3 = 0,215
ИАГ, количество в час сна		8,3 ± 2,5	20,2 ± 5,2	39,8 ± 8,9	p1,2 < 0,0001; p1,3 < 0,0001; p2,3 < 0,0001
ОХС, ммоль/л		4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,6	4,1 ± 0,9	p1,2 = 0,436; p1,3 = 0,425; p2,3 = 0,119
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,2 ± 0,8	2,5 ± 1,3	2,1 ± 0,9	p1,2 = 0,366; p1,3 = 0,888; p2,3 = 0,245
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,3	p1,2 = 0,777; p1,3 = 0,369; p2,3 = 0,264
	Женщины	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4	p1,2 = 0,581; p1,3 = 0,228; p2,3 = 0,569
ТГ, ммоль/л		1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,5 ± 0,6	p1,2 = 0,530; p1,3 = 0,713; p2,3 = 0,245
Глюкоза, ммоль/л		6,5 ± 1,9	7,4 ± 3,2	6,7 ± 1,5	p1,2 = 0,317; p1,3 = 0,692; p2,3 = 0,340
Оценка симптомов, обусловленных ФП, по шкале EHRA					
1		3/19 (15,8%)	0/16 (0,0%)	1/27 (3,7%)	p1,2 = 0,097; p1,3 = 0,153; p2,3 = 0,437
2A		12/19 (63,2%)	8/16 (50,0%)	16/27 (59,3%)	p1,2 = 0,434; p1,3 = 0,555; p2,3 = 0,790

Показатель	СОАС легкой степени тяжести + ФП (n = 19)	СОАС средней степени тяжести + ФП (n = 16)	СОАС тяжелой степени тяжести + ФП (n = 27)	P
2В	2/19 (10,5%)	7/16 (43,8%)	9/27 (33,3%)	p1,2 = 0,026; p1,3 = 0,054; p2,3 = 0,620
3	2/19 (10,5%)	1/16 (6,2%)	1/27 (3,7%)	p1,2 = 0,653; p1,3 = 0,357; p2,3 = 0,702
4	0/19 (0,0%)	0/16 (0,0%)	0/27 (0,0%)	p1,2 = 1,000; p1,3 = 1,000; p2,3 = 1,000
Формы ФП				
Пароксизмальная	13/19 (68,5%)	12/16 (75,0%)	12/27 (44,4%)	p1,2 = 0,085; p1,3 = 0,108; p2,3 = 0,906
Персистирующая	2/19 (10,5%)	0/16 (0,0%)	0/27 (0,0%)	p1,2 = 0,182; p1,3 = 0,085; p2,3 = 1,000
Длительно персистирующая	2/19 (10,5%)	0/16 (0,0%)	2/27 (7,4%)	p1,2 = 0,182; p1,3 = 0,712; p2,3 = 0,265
Постоянная	2/19 (10,5%)	4/16 (25,0%)	13/27 (48,2%)	p1,2 = 0,788; p1,3 = 0,008; p2,3 = 0,134
Частота пароксизмов ФП (для пароксизмальной формы)				
Однократно	2/13 (15,4%)	1/12 (8,3%)	3/12 (25,0%)	p1,2 = 0,496; p1,3 = 0,549; p2,3 = 0,274
Каждый день	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1/12 (8,3%)	p1,2 = 1,000; p1,3 = 0,289; p2,3 = 0,308
Несколько раз в месяц	6/13 (41,2%)	7/12 (58,3%)	6/12 (50,0%)	p1,2 = 0,543; p1,3 = 0,848; p2,3 = 0,683
Несколько раз в год	5/13 (38,4%)	4/12 (33,4%)	2/12 (16,7%)	p1,2 = 1,000; p1,3 = 0,226; p2,3 = 0,346

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА**

Показатель		СОАС легкой степени тяжести + ФП (n = 19)	СОАС средней степени тяжести + ФП (n = 16)	СОАС тяжелой степени тяжести + ФП (n = 27)	P
Размер ЛП, мм		46,0 [41,0; 48,5]	47,0 [42,1; 52,3]	51,5 [49,5; 59,0]	p1,2 = 0,571; p1,3 = 0,006; p2,3 = 0,022
Объем ЛП, мл		85,0 [73,0; 113,0]	86,0 [67,5; 100,8]	135,0 [100,0; 145,0]	p1,2 = 0,384; p1,3 = 0,083; p2,3 = 0,002
Индекс объема ЛП, мл/м ²		43,0 [39,3; 51,9]	43,0 [35,0; 49,0]	64,5 [52,8; 75,2]	p1,2 = 0,472; p1,3 = 0,038; p2,3 = 0,017
Объем ПП, мл		58,0 [55,0; 65,0]	77,5 [47,0; 90,0]	105,0 [83,0; 135,0]	p1,2 = 0,695; p1,3 = 0,0002; p2,3 = 0,079
Индекс объема ПП, мл/м ²		30,5 [28,8; 32,0]	37,5 [27,0; 45,5]	47,8 [41,3; 60,0]	p1,2 = 0,468; p1,3 = 0,038; p2,3 = 0,051
ИММЛЖ, кг/м ²	Мужчины	92,0 [83,0; 101,0]	128,5 [96,0; 160,0]	151,0 [119,0; 191,0]	p1,2 = 0,222; p1,3 = 0,058; p2,3 = 0,210
	Женщины	99,0 [92,5; 118,0]	102,0 [91,0; 120,0]	108,0 [89,0; 138,0]	p1,2 = 0,732; p1,3 = 0,351; p2,3 = 0,479
ФВ ЛЖ, %		60,0 [54,0; 65,0]	58,0 [57,0; 63,9]	56,0 [46,5; 60,5]	p1,2 = 0,893; p1,3 = 0,118; p2,3 = 0,056
ДДЛЖ		12/19 (63,1 %)	9/16 (56,3 %)	14/27 (51,9 %)	p1,2 = 0,678; p1,3 = 0,447; p2,3 = 0,780

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка.

что распространенность ФП у пациентов с СОАС составила 34,6% [16].

При оценке распространенности СОАС среди пациентов с ФП в нашей работе установлено, что нарушения дыхания во сне были диагностированы у 78,5% больных, в том числе легкой степени тяжести — у 24,1%, средней степени — у 20,2% и тяжелой степени — у 34,2% пациентов, что не противоречит литературным данным. Результаты исследования К. Betz и соавторов (2023) свидетельствуют о том, что в когорте пациентов с ФП, 58% из которых составляли больные мужского

пола, распространенность нарушений дыхания во сне умеренной и тяжелой степени достигала 51% [17]. Согласно работе А. М. Mohammadieh с соавторами (2021), у 62,6% больных с ФП при целенаправленном скрининге нарушений дыхания во сне впервые был диагностирован СОАС (31,8% легкой степени, 18,7% средней тяжести, 12,1% тяжелой степени) [18].

Линейный анализ в исследовании D. Zhang и соавторов (2022) показал, что риск возникновения ФП повышается на 1,26% при увеличении ИАГ [16]. По данным нашего исследования, встречаемость ФП

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА

Показатель	СОАС легкой степени тяжести + ФП (n = 19)	СОАС средней степени тяжести + ФП (n = 16)	СОАС тяжелой степени тяжести + ФП (n = 27)	P
Прием ААТ, n	14/19 (73,7%)	13/16 (81,3%)	22/27 (81,5%)	p1,2 = 0,596; p1,3 = 0,528; p2,3 = 0,985
Эффективность ААТ, n	7/14 (50,0%)	8/13 (61,5%)	11/22 (50,0%)	p1,2 = 0,547; p1,3 = 1,000; p2,3 = 0,508

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ААТ — антиаритмическая терапия.

была выше у пациентов с тяжелой степенью апноэ по сравнению с больными с легкой степенью нарушений дыхания во сне.

В данной работе мы проанализировали частоту коморбидных состояний у пациентов с СОАС. Согласно литературным данным, СОАС ассоциирован с большой частотой атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы, коронарных событий и застойной сердечной недостаточности, что повышает риск госпитализаций и ухудшает прогноз [19]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором частота ишемической болезни сердца составила 43,1 %, а хронической сердечной недостаточности — 54,6 % у пациентов с СОАС.

Однако, по данным нашего исследования, у больных с верифицированными нарушениями дыхания во сне чаще всего встречались компоненты метаболического синдрома (АГ — 94,4 %, ожирение — 77,8 %, нарушения углеводного обмена — 56,0 %). При этом, по данным литературы, частота ожирения, АГ, в том числе резистентной к терапии, сахарного диабета увеличивается по мере нарастания тяжести СОАС [20]. Пациенты с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени имеют более высокий ИМТ, у них чаще отмечаются АГ, дислипидемия, сосудистые заболевания по сравнению с обследованными без нарушений дыхания во сне [17].

Ранее установлено, что АГ и дислипидемия чаще встречаются у пациентов с СОАС, госпитализированных по поводу ФП, чем у больных без данной патологии [21]. По данным других исследований, пациенты с сочетанием СОАС и ФП по сравнению с больными СОАС без данной аритмии имели бо-

лее высокое систолическое артериальное давление (140 и 131 мм рт. ст. соответственно) [22]. Следует отметить, что выраженные колебания артериального давления ночью встречались значительно чаще в группе больных с СОАС, и вариабельность давления увеличивалась по мере прогрессирования нарушений дыхания во сне [20].

А. В. Яковлевым с соавторами (2013) установлено, что у пациентов с СОАС ИММЛЖ ассоциирован со степенью выраженности нарушений дыхания во сне [23]. Это отражает общность патогенетических механизмов СОАС, заболеваний сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений и согласуется с данными литературы [24, 25]. Другие изменения эхокардиографических параметров, характеризующих ремоделирование сердца при СОАС, заключаются в увеличении левого предсердия и нарушении диастолической функции левого желудочка, прогрессирующие по мере увеличения тяжести СОАС [26]. В нашей работе размер и объем левого предсердия, а также объем правого предсердия у пациентов с тяжелым СОАС были больше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне средней степени, и значительно больше, чем у больных с апноэ легкой степени. Отмечена тенденция к более высокому значению ИММЛЖ у пациентов мужского пола с апноэ во время сна тяжелой степени по сравнению со значением этого показателя при апноэ легкой степени. Частота диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ФП с различной тяжестью СОАС не различалась.

Согласно данным исследования А. М. Mohammed и соавторов (2021), у пациентов с СОАС наблюдалась несколько более низкая фракция выброса левого желудочка, чем у больных без нарушений

дыхания во время сна (55,5 % против 59,6 %) [27]. По результатам нашей работы выявлена тенденция к более низким значениям фракции выброса левого желудочка у пациентов с апноэ во время сна тяжелой степени по сравнению с апноэ средней степени.

Выраженное ремоделирование сердца на фоне сочетания ФП и СОАС ассоциировано с более низкой эффективностью лечения больных с данной аритмией. В исследовании OSA-AF (2022) показано, что недиагностированный СОАС часто встречается у пациентов, перенесших катетерную абляцию ФП, а наличие нарушений дыхания во сне связано с двукратным увеличением риска рецидива ФП после РЧА устьев легочных вен [28]. Следует отметить, что частота повторной абляции устьев легочных вен была значительно выше у пациентов с СОАС, не применявших СРАР, по сравнению с больными, получавшими респираторную поддержку [29]. Эффективное использование СРАР-терапии, согласно литературным источникам, способствует устранению хронической гипоксии, нормализации уровня артериального давления, снижению скорости процессов ремоделирования миокарда и, вследствие этого, удержанию синусового ритма, в том числе после РЧА устьев легочных вен [30, 31].

Таким образом, выявление предикторов ФП, среди которых наиболее часто встречаются компоненты метаболического синдрома, имеет большое значение, так как можно полагать, что снижение высокого артериального давления, уменьшение избыточной массы тела и терапия других метаболических нарушений, наряду с коррекцией нарушений дыхания во сне, свойственных СОАС, влияет на прогрессирование данной аритмии, эффективность лечения больных с этой сочетанной патологией и риск развития осложнений.

Выводы

1. ФП в сочетании с СОАС встречается у 19,4 % больных без органических заболеваний сердца.
2. У больных с тяжелым СОАС ФП встречается чаще (37,5 %), чем у пациентов с легкими нарушениями дыхания во сне (22,6 %).
3. При тяжелой степени апноэ постоянная форма ФП встречается чаще (48,2 %), чем при легкой степени нарушений дыхания во сне (10,5 %).
4. Объемы левого и правого предсердий у больных ФП в сочетании с тяжелым СОАС больше, чем у пациентов с ФП с легкими нарушениями дыхания во время сна.

Ограничения исследования

В исследование включались только пациенты, госпитализированные в стационар, которые часто

имели полиморбидность на фоне ФП, что не позволяет проводить интерполяцию полученных результатов на популяцию в целом. Следует также отметить разные причины госпитализации у пациентов, что могло повлиять на результаты оценки эффективности антиаритмической терапии. Диагностика ожирения и оценка степени его выраженности проводились только с помощью ИМТ, что не вполне отражает распространенность абдоминального ожирения у больных с ФП. Кроме того, исследование носило ретроспективный характер, и в некоторых историях болезней отсутствовала информация по таким клинко-анамнестическим данным пациентов, как длительность и симптомность пароксизмов ФП.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают признательность руководителям и сотрудникам отделения респираторной терапии и кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России за оказанную помощь при подготовке материалов для написания статьи. / The authors express their gratitude to the heads and staff of the Department of Respiratory Therapy and the Department of Functional Diagnostics of the Pavlov University for assistance in preparing materials for writing the article.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда, регистрационный № НИОКТР 123022700073–7. / The work was carried out with the support of the grant of the Russian Science Foundation, registration No. NIOKTR 123022700073–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lau DH, Linz D, Sanders P. New findings in atrial fibrillation mechanisms. Card Electrophysiol Clin. 2019;11(4):563–571. doi:10.1016/j.ccep.2019.08.007
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. Circ Res. 2017;120(9):1501–1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
3. Kim YG, Han KD, Choi JI, Choi YY, Choi HY, Boo KY et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(6):666–676. doi:10.1177/2047487320915664

4. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):532–540. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095
5. Shamloo AS, Dagues N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: a review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019;57(2):99–109. doi:10.2478/rjim-2018-0045
6. Hindricks G, Potpara T, Dagues N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
7. Li Y, Leng Y, Tang H, Deng P, Wang J, Yuan H et al. Assessment of the causal effects of obstructive sleep apnea on atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:843–681. doi:10.3389/fcvm.2022.843681
8. Konecny T, Miles WM. Treating obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Focus on substrate, triggers, and those evasive outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(7):878–881. doi:10.1016/j.jacep.2022.06.001
9. Desteghe L, Hendriks JM, Heidebuchel H, Potpara TS, Lee GA, Linz D. Obstructive sleep apnoea testing and management in atrial fibrillation patients: a joint survey by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the Association of Cardiovascular Nurses and Allied Professions (ACNAP). *Europace.* 2021;23(10):1677–1684. doi:10.1093/europace/euab109
10. Delesie M, Knaepen L, Hendrickx B, Huygen L, Verbraecken J, Weytjens W et al. The value of screening questionnaires/scoring scales for obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(11):737–747. doi:10.1016/j.acvd.2021.08.002
11. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):369–372. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.037
12. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565–571. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060
13. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):300–305. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.052
14. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479–504. doi:10.5664/jcsm.6506
15. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels.* 2010;25(1):63–69. doi:10.1007/s00380-009-1164-z
16. Zhang D, Ma Y, Xu J, Yi F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): a dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(30):e29443. doi:10.1097/MD.00000000000029443
17. Betz K, Verhaert DVM, Gawalko M, Hermans ANL, Habibi Z, Pluymaekers NAHA et al. Atrial fibrillation-specific refinement of the STOP-Bang sleep apnoea screening questionnaire: insights from the Virtual-SAFARI study. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(6):834–845. doi:10.1007/s00392-023-02157-9
18. Mohammadi AM, Sutherland K, Kanagaratnam LB, Whalley DW, Gillett MJ, Cistulli PA. Clinical screening tools for obstructive sleep apnea in a population with atrial fibrillation: a diagnostic accuracy trial. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(5):1015–1024. doi:10.5664/jcsm.9098
19. Bandi PS, Panigrahy PK, Hajeebu S, Ngembus NJ, Heindl SE. Pathophysiological mechanisms to review association of atrial fibrillation in heart failure with obstructive sleep apnea. *Cureus.* 2021;13(7):e16086. doi:10.7759/cureus
20. Picard F, Panagiotidou P, Tammen AB, Wolf-Pütz A, Steffen M, Gerhardy HJ et al. Nocturnal blood pressure and nocturnal blood pressure fluctuations: the effect of short-term CPAP therapy and their association with the severity of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(2):361–371. doi:10.5664/jcsm.9564
21. Brgdar A, Yi J, Awan A, Taha M, Ogunti R, Gharbin J et al. Impact of obstructive sleep apnea on in-hospital outcomes in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis of the national inpatient sample. *Cureus.* 2021;13(12):e20770. doi:10.7759/cureus.20770
22. Wang H, Li J, Gao Y, Chen K, Gao Y, Guo J et al. Prevalence and factors associated with atrial fibrillation in older patients with obstructive sleep apnea. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):204. doi:10.1186/s12877-022-02791-4
23. Яковлев А. В., Пономарев С. В., Снегирькова А. К., Феликов И. М., Яковлева Н. Ф., Баймаева Е. А. Динамика отдельных кардиоваскулярных факторов риска на фоне СРАР-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;4:41–43 [Yakovlev AV, Ponomarev SV, Snegirkova AK, Felikov IM, Yakovleva NF, Baimaeva EA. Dynamics of individual cardiovascular risk factors during CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery.* 2013;4:41–43. In Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-otdelnykh-kardiovaskulyarnykh-faktorov-riska-na-fone-srar-terapii-u-bolnykh-s-sindromom-obstruktivnogo-apnoe-sna>
24. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036–1046. doi:10.4065/79.8.1036
25. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):610–616. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080
26. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchiroli A et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1355–1361. doi:10.1016/j.echo.2008.09.007
27. Mohammadi AM, Dissanayake HU, Sutherland K, Ucak S, De Chazal P, Cistulli PA. Does obstructive sleep apnoea modulate cardiac autonomic function in paroxysmal atrial fibrillation? *J Interv Card Electrophysiol.* 2023;66(4):873–883. doi:10.1007/s10840-022-01202-3
28. de Heide J, Kock-Cordeiro DBM, Bhagwandien RE, Hoogendijk MG, van der Meer KC, Wijchers SA et al. Impact of undiagnosed obstructive sleep apnea on atrial fibrillation recurrence following catheter ablation (OSA-AF study). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;40:1010–1014. doi:10.1016/j.ijcha.2022
29. Zhou Y, Yan M, Yuan J, Wang Y, Qiao S. Continuous positive airway pressure treatment decreases the risk of atrial fibrillation recurrence in patients with obstructive sleep apnea after radiofrequency ablation. *Int Heart J.* 2022;63(4):716–721. doi:10.1536/ihj.22-129
30. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial

fibrillation. J Am Heart Assoc. 2013;2(6): e000421. doi:10.1161/JAHA.113.000421

31. Nalliah CJ, Wong GR, Lee G, Voskoboinik A, Kee K, Goldin J et al. Impact of CPAP on the atrial fibrillation substrate in obstructive sleep apnea: the SLEEP-AF study. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(7):869–877. doi:10.1016/j.jacep.2022.04.015

Информация об авторах

Бердышева Виктория Александровна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Вакуленко Анастасия Сергеевна — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0009-0006-5604-4741, e-mail: vakullenko@yandex.ru;

Шунчева Валерия Владимировна — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0009-0009-4914-4180, e-mail: lerashuncheva@yandex.ru;

Бакулин Геннадий Геннадьевич — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0009-0002-5084-8723, e-mail: bakulin@rambler.ru;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

Viktoria A. Berdysheva, MD, Assistant, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Valery A. Ionin, MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Anastasia S. Vakulenko, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0009-0006-5604-4741, e-mail: vakullenko@yandex.ru;

Valeria V. Shuncheva, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0009-0009-4914-4180, e-mail: lerashuncheva@yandex.ru;

Gennady G. Bakulin, MD, Resident, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0009-0002-5084-8723, e-mail: bakulin@rambler.ru;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, FESC, Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6(98)



Субклинический каротидный атеросклероз: роль неспецифического воспаления, холестериновой, гипертензивной нагрузки и пола у вахтовиков в Арктике

Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин, А. А. Симонян,
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 НИМЦ РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: 8 (3452) 20-42-37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
11.01.23 и принята к печати 08.11.23.

Резюме

Актуальность. Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, но сроки развития заболевания различаются у полов, что позволяет предположить, что механизмы, в том числе иммунные, которые усиливают заболевание у мужчин (М) и женщин (Ж), отличаются. **Цель исследования** — изучить вероятность выявления субклинического каротидного атеросклероза (СКА) в зависимости от пола, наличия артериальной гипертензии (АГ), иммунного воспаления и некоторых метаболических факторов риска у лиц в условиях арктической вахты. **Материалы и методы.** В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" с. ш.) на базе медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно обследовано 99 М и 81 Ж с АГ 1-й, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического артериального давления (АД) ($p = 0,251$) и диастолического АД ($p = 0,579$). Проведено суточное мониторирование АД; ультразвуковое исследование сонных артерий с определением наличия (отсутствия) атеросклеротической бляшки; биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, биомаркеров системного воспаления, интерлейкинов, кортизола, половых гормонов и некоторых метаболических факторов риска. **Результаты.** Проведен анализ в группах М и Ж с наличием СКА ($n = 98$) и без СКА ($n = 82$), из них в 1-й группе — 57 М (58 %), 41 Ж (51 %), $P_{\chi^2} = 0,612$; также в группах М и Ж с наличием и без АГ. У М незначимо чаще выявлялся СКА. Получены различия между группами с СКА и без СКА: у Ж с АГ по уровням высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) ($p = 0,018$), интерлейкина 1 β (IL-1 β) ($p = 0,045$) и IL-10 ($p = 0,017$); у М с АГ по концентрации кортизола ($p = 0,049$), вч-СРБ ($p = 0,046$), IL-1 β ($p = 0,033$); у М с нормальным АД — по уровню вч-СРБ ($p = 0,052$), кортизола ($p = 0,036$), гомоцистеина ($p = 0,042$), IL-6 ($p = 0,009$); у нормотензивных Ж — по уровню общего холестерина ($p = 0,039$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) ($p = 0,026$), Апо-В ($p = 0,026$); фолликулостимулирующего гормона ($p = 0,019$), тестостерона ($p = 0,044$). По данным логистической регрессии, наличие АГ увеличивало вероятность выявления СКА у М в 1,2 раза ($p = 0,045$), ХС ЛПОНП (отношение шансов (ОШ) 1,680; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,014–2,811; $p = 0,038$), IL-10 (ОШ 0,757; 95 % ДИ 0,096–0,958; $p = 0,048$), вч-СРБ (ОШ 1,346; 95 % ДИ 1,047–1,613; $p = 0,042$).

и С-пептида (ОШ 1,151; 95 % ДИ 1,035–1,416; $p = 0,044$); у Ж вероятность визуализации СКА не зависела от наличия АГ, но была ассоциирована с ХС ЛПОНП (ОШ 4,411; 95 % ДИ 1,021–7,911; $p = 0,002$), гомоцистеином (ОШ 1,537; 95 % ДИ 1,092–2,163; $p = 0,014$), Апо-В (ОШ 1,172; 95 % ДИ 1,042–1,317; $p = 0,008$), тестостероном (ОШ 1,008; 95 % ДИ 1,001–1,016; $p = 0,031$), IL-10 (ОШ 0,250; 95 % ДИ 0,072–0,872; $p = 0,030$). **Заключение.** В условиях арктической вахты СКА чаще выявляется у М. Наличие АГ значительно увеличивает шанс выявления СКА только у М. По данным логистического регрессионного анализа, независимо от уровня АД визуализация СКА у М ассоциирована с системным воспалением, провоспалительными интерлейкинами и уровнем ХС ЛПОНП. У Ж нарушение липидного обмена, дисгормональные и метаболические изменения, но не иммунное воспаление, увеличивали вероятность выявления СКА.

Ключевые слова: субклинический каротидный атеросклероз, маркеры неспецифического воспаления, гендерный фактор, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Субклинический каротидный атеросклероз: роль неспецифического воспаления, холестериневой, гипертензивной нагрузки и пола у вахтовиков в Арктике. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):70–82. doi:10.18705/1607-419X-2024-2298. EDN: CSWYCZ

Subclinical carotid atherosclerosis: role of inflammation, cholesterol, hypertensive load and sex in rotational shift work in the Arctic

N. P. Shurkevich, A. S. Vetoshkin, A. A. Simonyan,
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 11 January 2023,
8 November 2023.

Abstract

Objective. To study feasibility of atherosclerotic plaque (AP) detection in individuals working in the Arctic via rotating shifts (ARS) regarding sex, arterial hypertension (HTN), immune inflammation. **Design and methods.** In Yamburg village (68° 21' 40" N), 99 males (M) and 81 females (F) with HTN 1,2 stages and normotensive individuals, comparable in age, work experience in ARS, office blood pressure (BP) were examined. Ultrasound examination of carotid arteries, biochemical blood test was performed. Statistica 8,0 (Stat Soft, USA), IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). **Results.** Analysis was conducted in M and F groups with AP ($n = 98$) / without AP ($n = 82$): among them 57 M (58 %), 41 F (51 %) were with AP, $P_{\chi^2} = 0,6116$; with/without HTN. In HTN M, more often than in normotensive M, AP was visualized in carotid arteries lumen: 72 % (44 out of 61) vs 34 % (13 out of 38), $P_{\chi^2} = 0,0209$. Probability of AP in M was associated with highly sensitive C-reactive protein ($p = 0,052$), level of very low density lipoprotein cholesterol (VLDL CH) ($p = 0,038$), C-peptide ($p = 0,004$), interleukin IL-6 ($p = 0,048$); with level of VLDL CH ($p = 0,052$) in F only. In M with AP, strong association with mean daily BP parameters was found. **Conclusions.** Carotid AP associated with HTH in ARS was frequently detected in

M. Regardless of PB, AP in M was associated with systemic inflammation, raise of pro-inflammatory cytokines and increase in VLDL CH level. According to logistic regression data in W, lipid metabolism disorders, hormonal changes and metabolic changes, but not immune inflammation, increased the chance of AP imaging in carotid arteries. In HTN M and F, AP was associated with systemic inflammation, pro-inflammatory cytokines due to HTN presence.

Key words: subclinical carotid atherosclerosis, immune inflammation, gender factor, Arctic watch

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Simonyan AA, Gapon LI, Kareva MA. Subclinical carotid atherosclerosis: role of inflammation, cholesterol, hypertensive load and sex in rotational shift work in the Arctic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):70–82. doi:10.18705/1607-419X-2024-2298. EDN: CSWYCZ

Введение

Атеросклероз (АСК) является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Однако от АСК умирает больше мужчин (М), чем женщин (Ж), и в более молодом возрасте. Кроме того, у Ж АСК развивается в основном после менопаузы, что позволяет предположить, что механизмы, в том числе иммунные, которые усиливают заболевание у М и Ж, отличаются [1]. Данные свидетельствуют о том, что половые гормоны изменяют иммунный ответ при АСК, что приводит к различным фенотипам заболевания в зависимости от пола. Ж, например, реагируют на повреждение повышенными реакциями антител и аутоантител, в то время как у М повышена активация врожденного иммунитета [2]. Ключевыми процессами в патогенезе АСК являются воспаление сосудов, накопление липидов, утолщение и фиброз интимы. Вместе с тем артериальная гипертензия (АГ) может являться триггером атеросклеротического ремоделирования артерий [3].

Хотя АГ и АСК являются различными заболеваниями, но имеют ряд общих патогенетических факторов, накоплены убедительные доказательства ключевого значения иммуновоспалительных процессов в их инициации [4].

М и Ж различаются по распространенности, механизмам развития и уровню контроля АГ. Исследования показывают, что изменения половых гормонов играют ключевую роль в патофизиологии АГ у Ж. Эстрогены влияют на сосудистую систему, вызывают расширение сосудов, ингибируют процессы ремоделирования сосудов, модулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатическую систему. Это приводит к защитному эффекту на артериальную жесткость, липидный обмен, которые резко меняются после менопаузы [5].

Работа вахтовым методом в условиях Крайнего Севера сопряжена с экстремально-климатическими факторами, регулярными трансширотными перемещениями, особым режимом трудовой деятельности, постоянным психофизическим напряжением [6], что ведет к ускоренному старению, сокращению

продолжительности жизни [7], развитию заболеваний, в том числе АГ [8].

По данным наших предыдущих исследований, АСК брахиоцефальных артерий у лиц с АГ, работающих вахтой в условиях Заполярья, определялся у 72 % обследованных, что почти в 1,5 раза чаще, чем у жителей средней полосы (Тюмень), у которых изменения были только у каждого второго [9]. В другой работе [10] были изучены такие факторы риска, как курение, физическая активность, дислипидемия, избыточная масса тела, психоэмоциональные перегрузки, особенности питания и их взаимосвязь с субклиническим каротидным атеросклерозом (СКА) у М в условиях арктической вахты. Шанс визуализации атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных артериях зависел от возраста, уровня артериального давления (АД), избыточной массы тела и психоэмоциональных перегрузок. В дальнейшем представляло интерес получить данные о разном вкладе других факторов в развитие СКА и гендерных различиях. Особенности СКА с оценкой роли неспецифического иммунного воспаления, пола, некоторых метаболических факторов риска у вахтовиков в Арктике ранее не изучались. Понимание половых различий СКА имеет решающее значение для улучшения индивидуализированной медицины.

Цель исследования — изучить вероятность выявления СКА в зависимости от пола, наличия АГ, маркеров неспецифического иммунного воспаления и некоторых метаболических факторов риска у лиц в условиях арктической вахты.

Материалы и методы

В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" с. ш.) на базе медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» во время экспедиционного выезда одномоментно обследовано 99 М и 81 Ж с АГ 1-й, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического АД (САД) ($p = 0,251$) и диастолического АД (ДАД) ($p = 0,579$). Исследование

проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379–2005]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет; режим вахты 1:1 (1 месяц работы — 1 месяц отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (Тюмень или Уфа). Продолжительность рабочего дня у обследованных М и Ж в условиях вахты в среднем составила 10 часов с обязательным ночным отдыхом и отсутствием ночных смен. В представленной выборке пациентов преобладал умственный или легкий физический труд, группы М и Ж не различались по характеру трудовой деятельности. Факторы не включения: ожирение более I степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов. Проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью осциллометрического метода на оборудовании BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин», РФ. Согласно рекомендациям рабочей группы [11], измерения проводились через каждые 15 минут днем, через 30 минут в ночные часы и через 10 минут в период с 06:00 до 10:00. Время ночного сна определялось по данным дневников самонаблюдения (в среднем по программе BPlab с 22:00 до 06:30 с корректировкой по дневнику и по данным опросника на качество сна Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI). Нарушение сна было выявлено у 22 М и 25 Ж и значимо не различалось. Анализ данных проводился в случае не менее 80 % успешных измерений. Согласно рекомендациям [11], рассчитывались стандартные показатели СМАД. Проведено ультразвуковое исследование сонных артерий с определением наличия (отсутствия) АСБ (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [12]. В анализ не включены факторы риска АСК, такие как особенности питания, физической активности, курение, уровень стресса, избыточная масса тела, изученные ранее и не входящие в цель настоящего исследования [10]. Проведено биохимическое исследование крови с определением липидного спектра крови: общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов, аполипопротеина В (Апо-В), аполипопротеина А (Апо-А); определением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина, С-пептида, фолликулисти-

мулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, кортизола, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использована формула: масса тела, кг/(рост, м)². Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ < 25 кг/м², избыточной массой тела — 25–29 кг/м², ожирением > 30 кг/м².

Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. Проверка согласия распределения с нормальным проведена с помощью теста Колмогорова–Смирнова и Lilliefors. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа категориальных и относительных переменных применен непараметрический критерий хи-квадрат (использована таблица «2 × 2»). Корреляционный анализ проведен с помощью непараметрического метода Spearman Rank Order Correlations. Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей применили логистическую регрессию и использовали методы принудительного (полного) включения независимых переменных (все переменные вводятся в модель на одном шаге) и пошагового включения независимых переменных в модель. Проведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Общую оценку согласия реальных данных и модели производили с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова. Для оценки качества модели, определения ее чувствительности и специфичности применен ROC-анализ. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

По уровню офисного АД и данным анализа амбулаторных карт все обследованные были распределены на группы М и Ж с АГ и без АГ. Степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК, действующими на момент исследования [13].

Как следует из таблицы 1, пациенты с АГ М и Ж не различались по уровню офисного АД, возрасту, стажу вахты, ИМТ. В группе нормотензивных Ж в сравнении с М были значимо выше ИМТ ($p = 0,011$), но ниже уровни САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,015$). В то же время М и Ж с АГ, в отличие от нормотензивных лиц, были значимо старше, значи-

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Нормотензивные группы (n = 38/37)			
Показатель	Мужчины	Женщины	P
Возраст, годы	45,5 (8,3); 42,7–48,2	47,2 (7,3); 44,7–49,6	0,3141
Стаж вахты, годы	14,9 (8,8); 12–17,8	13,7 (8,4); 10,9–16,5	0,4329
ИМТ, кг/м ²	27,7 (3,1); 26,7–28,7	29,9 (4,5); 28,4–31,4	0,0102
САД, мм рт. ст.	124,6 (9,1); 121,6–127,6	118,4 (10,6); 114,9–122	0,0023
ДАД, мм рт. ст.	82,1 (5,8); 80,2–84	77,7 (8,3); 75–80,5	0,0159
Пациенты с АГ (n = 61/44)			
Возраст, годы	50,9 (7,8); 48,9–52,9	51,9 (6,2); 50–53,8	0,6800
P*	0,0026	0,0058	–
Стаж вахты, годы	17,7 (8,2); 15,6–19,7	18,4 (9); 15,7–21,2	0,7701
P*	0,1223	0,0243	–
ИМТ (кг/м ²)	27,9 (4); 26,9–28,9	28,7 (4,6); 27,3–30,1	0,4650
P*	0,9055	0,2538	–
САД, мм рт. ст.	136,4 (14,8); 132,6–140,2	138 (17,1); 132,8–143,2	0,4730
P*	< 0,00001	< 0,00001	–
ДАД, мм рт. ст.	88,8 (9,4); 86,4–91,2	89,5 (9,7); 86,6–92,5	0,6992
P*	0,0001	< 0,00001	–

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; P — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами; P* — уровень значимости различий между группами лиц с артериальной гипертензией и нормотензией (использован непараметрический Mann–Whitney U-критерий). В скобках указано число обследованных в формате мужчины/женщины.

мо дольше работали в условиях Крайнего Севера и имели значимо большие значения офисных САД и ДАД.

Ж незначимо чаще — 68 % (30 из 44), $P_{\chi^2} = 0,363$ — контролировали свое АД самостоятельно или на приеме у врача. По распределению антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ значимо не различались. Вместе с тем только 23 % М и 32 % Ж лечились регулярно ($P_{\chi^2} = 0,442$). Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны. М значимо чаще, чем Ж, принимали более двух лекарственных препаратов ($P_{\chi^2} = 0,033$).

В исследуемой выборке из 180 человек у 98 были визуализированы АСБ в просветах общих сонных артерий и внутренних сонных артерий, независимо от стороны локализации артерии. Соответственно, проведен анализ 2 групп: группа 1 — с наличием АСБ (n = 98) и группа 2 — без АСБ

(n = 82). Из них в 1-й группе М — 57 человек (58 %), Ж — 41 человек (51 %), $P_{\chi^2} = 0,612$.

У М с АГ значимо чаще, чем у М с нормальным АД, были визуализированы АСБ в просвете сонных артерий: 72 % (44 из 61) против 34 % (13 из 38), $P_{\chi^2} = 0,021$. У Ж же эти различия были незначимы, но частота выявления АСБ у пациенток с АГ также была довольно высокой, достигая 61 % (у 27 из 44 человек). У Ж с нормальным АД АСБ выявлялась только у 38 % (у 17 из 38, $P_{\chi^2} = 0,222$), межгендерные различия были незначимы.

По результатам сравнительного анализа (табл. 2А) выявлено значимое различие групп 1 (с АСБ) и 0 (без АСБ) у Ж с АГ по уровням вч-СРБ ($p = 0,018$), IL-1 β ($p = 0,045$) и IL-10 ($p = 0,016$). М с АГ и АСБ значимо различались по концентрации в крови кортизола ($p = 0,049$) и вч-СРБ ($p = 0,046$), IL-1 β ($p = 0,032$). В остальных показателях липидного спектра, некоторых маркеров воспаления и метаболизма значимых различий выявлено не было.

Таблица 2

**ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ
У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (А) И С НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (Б)
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ**

Показатель	Пол	Группа АСБ «1» n (м/ж) = 44/27	Группа АСБ «0» n (м/ж) = 17/17	Р
Обследованные с АГ (А)				
вч-СРБ, мг/л	М	7,46 (7,77); 4,74–9,37	5,49 (5,66); 3,48–8,31	0,0464
	Ж	9,01 (3,66); 7,13–10,89	6,49 (4,19); 4,84–8,15	0,0182
IL-1 β , пг/мл	Ж	4,66 (1,15); 4,20–5,11	4,01 (1,19); 3,4–4,62	0,0451
IL-1 β , пг/мл	М	4,72 (1,47); 4,27–5,17	4,12 (1,31); 3,14–4,46	0,0325
IL-10, пг/мл	Ж	3,87 (0,89); 3,52–4,23	4,59 (0,82); 4,17–5,01	0,0165
Кортизол, нмоль/л	М	280,7 (91,2); 253–308,4	235,2 (89); 189,4–280,9	0,0492
Обследованные с нормальным АД (Б)				
Показатель	Пол	n (м/ж) = 13/14	n (м/ж) = 25/23	Р
ОХС, ммоль/л	Ж	5,88 (1,02); 5,29–6,47	5,11 (0,94); 4,69–5,51	0,0387
ХС ЛПОНП, ммоль/л	Ж	3,52 (0,73); 3,09–3,94	2,98 (0,7); 2,67–3,28	0,0262
Аро-В, мг/дл	Ж	116,3 (23,7); 102,6–129,9	98 (22,1); 88,5–107,6	0,0467
вч-СРБ, мг/л	М	2,61 (2,27); 1,24–3,98	2,29 (3,3); 0,93–3,35	0,0515*
Гомоцистеин, мкмоль/л	М	20,2 (17,1); 9,8–30,5	13,5 (3,3); 12,1–14,8	0,0421
ФСГ, мМЕл	Ж	54,9 (49,3); 26,4–83,4	24,8 (35,9); 9,3–40,3	0,0188
Тестостерон, нмоль/л	Ж	272,4 (91,6); 219,4–325,3	227,6 (70,3); 177,2–258,1	0,0443
IL-6, пг/мл	М	2,38 (0,77); 2,05–2,71	1,76 (0,41); 1,53–2,0	0,0098
Кортизол, нмоль/л	М	265,2 (85,4); 230,1–300,5	216,5 (58,7); 181,1–252,2	0,0364
	Ж	288,7 (121,4); 218,6–358,8	214,7 (88,2); 176,6–252,8	0,0522

Примечание: Группа АСБ «1» — атеросклеротическая бляшка визуализирована; группа АСБ «0» — атеросклеротическая бляшка не визуализирована; м/ж — мужчины/женщины; АГ — артериальная гипертензия; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; IL — интерлейкин; Аро-В — аполипопротеин В. Данные представлены в виде М (среднее) и 95 % доверительного интервала; Р — уровень значимости различий между группами «1» и «0»; * — уровень значимости различий между группами мужчин и женщин; применен непараметрический Mann–Whitney U-критерий.

Как видно из данных таблицы 2Б, у Ж с нормальным АД и с визуализированной АСБ были значимо выше показатели липидного обмена: уровень общего холестерина ($p = 0,038$), ХС ЛПОНП ($p = 0,026$), Аро-В ($p = 0,026$); гормонального фона: ФСГ ($p = 0,018$), тестостерона ($p = 0,044$); кортизола ($p = 0,052$). У М различия касались уровней вч-СРБ ($p = 0,051$), кортизола ($p = 0,036$), гомоцистеина ($p = 0,042$) и маркера воспаления: IL-6 ($p = 0,009$).

С целью выявления факторов, максимально влияющих на вероятность АСБ у М и Ж в зависимости от уровня АД, применена логистическая регрессия с использованием метода принудитель-

ного (полного) включения независимых переменных. В качестве независимых переменных в модель были включены признаки, значимо различающиеся между группами лиц с визуализированной АСБ (1) и без АСБ (0). Данные показаны в таблице 3.

У М полученная модель правильно определяла вероятность выявления АСБ в 77,2 % и их отсутствие в 73,8 %, и общая предсказывающая точность модели составила 75,8 %. Значение критерия Хосмера–Лемешова = 7,72 ($p = 0,461$) указывает на хорошее согласие реальных данных с полученными по модели данными. Как видно из итоговой таблицы 3А, увеличение возраста у М

**ФОРМУЛЫ МОДЕЛЕЙ ВЕРОЯТНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ
В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И УРОВНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Ковариаты	B(SE)	P	Exp(B); 95 % ДИ
А. Условия отбора: мужчины			
Наличие АГ	0,208 (0,451)	0,045	1,212; 1,035–1,968
Возраст	0,112 (0,039)	0,004	1,118; 1,036–1,207
Стаж вахты	0,113 (0,012)	0,035	1,120; 1,045–1,131
ХС ЛПОНП	0,519 (0,365)	0,038	1,680; 1,014–2,811
Аро-В	0,278 (0,018)	0,070	1,320; 0,859–1,727
Гомоцистеин	0,094 (0,052)	0,073	1,098; 0,991–1,217
IL-6	0,269 (0,224)	0,053	1,309; 0,991–1,761
IL-10	–0,271 (0,022)	0,048	0,757; 0,096–0,958
Кортизол	0,002 (0,02)	0,465	1,002; 0,997–1,006
С-пептид	0,141 (0,106)	0,044	1,151; 1,035–1,416
вч-СРБ	0,297 (0,041)	0,042	1,346; 1,047–1,613
Б. Условия отбора: женщины			
Наличие АГ	0,147 (0,096)	0,246	1,158; 0,047–1,176
Возраст	0,087 (0,043)	0,043	1,091; 1,003–1,186
Стаж	0,017 (0,031)	0,578	1,017; 0,958–1,081
ОХС	0,887 (0,260)	0,412	2,428; 0,899–7,958
ХС ЛПВП	–0,632 (0,961)	0,510	0,531; 0,081–3,492
ХС ЛПОНП	1,484 (0,064)	0,002	4,411; 1,021–7,911
Аро-В	0,158 (0,060)	0,008	1,172; 1,042–1,317
Тестостерон	0,008 (0,004)	0,031	1,008; 1,001–1,016
ФСГ	0,008 (0,003)	0,381	1,008; 0,991–1,025
Гомоцистеин	0,430 (0,174)	0,014	1,537; 1,092–2,163
вч-СРБ	1,287 (0,11)	0,089	1,275; 0,805–1,931
IL-1 β	0,024 (0,329)	0,941	1,025; 0,537–1,954
IL-6	0,209 (0,51)	0,192	1,232; 0,845–1,803
IL-10	–1,384 (0,636)	0,030	0,250; 0,072–0,872

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; IL — интерлейкин; Аро-В — аполипротеин В.

на 1 год увеличивает вероятность АСБ на 11,8 % (ОШ 1,118; 95 % ДИ 1,036–1,207; $p = 0,004$), увеличение стажа вахты на 1 год — на 12 % ($p = 0,035$), а наличие АГ в анамнезе на 21 % ($p = 0,045$). Из биохимических факторов у М значимо повышало вероятность АСБ увеличение уровней ХС ЛПОНП (ОШ 1,680; 95 % ДИ 1,014–2,811; $p = 0,038$), вч-СРБ (ОШ 1,346; 95 % ДИ 1,047–1,613; $p = 0,042$), С-пептида (ОШ 1,151; 95 % ДИ 1,035–1,416; $p = 0,044$) и снижение уровня IL-10 (ОШ 0,757; 95 % ДИ 0,096–0,958; $p = 0,048$). Остальные показатели не оказывали значимого влияния.

Как видно из данных таблицы 3Б, у Ж вероятность выявления АСБ мало зависела от наличия АГ, но была получена значимая зависимость от возраста (ОШ 1,091; 95 % ДИ 1,003–1,186; $p = 0,043$), уровней ХС ЛПОНП (ОШ 4,411; 95 % ДИ 1,021–7,911; $p = 0,002$) и гомоцистеина (ОШ 1,537; 95 % ДИ 1,092–2,163; $p = 0,014$), уровней Аро-В (ОШ 1,172; 95 % ДИ 1,042–1,317; $p = 0,008$), тестостерона (ОШ 1,008; 95 % ДИ 1,001–1,016; $p = 0,031$). Увеличение уровней всех этих факторов и снижение уровня IL-10 (ОШ 0,250; 95 % ДИ 0,072–0,872; $p = 0,030$) увеличивает вероятность АСБ. От концентрации в крови вч-СРБ и IL-6 значимая взаимосвязь не прослеживалась.

При оценке классификационной способности модель правильно определяла вероятность выявления АСБ в 78,1 %, их отсутствие в 70,3 %, об-

щая предсказывающая точность модели — 75,0 %. Значение критерия Хосмера–Лемешова = 7,31 ($p = 0,556$) указывает на хорошее согласие реальных данных с полученными по модели данными.

Хорошую классификационную и прогностическую значимость подтверждает ROC-анализ, ROC-кривые моделей представлены на рисунке 1. Модель правильно классифицировала вероятность АСБ в 75,8 % случаев у М (AUC — area under curve — площадь под кривой = 0,750; 0,678–0,823, $p < 0,001$) (рис. 1А) и в 75 % случаев у Ж (AUC = 0,730; 0,654–0,806, $p < 0,001$) (рис. 1Б).

Корреляционный анализ (по Спирмену) определил взаимосвязи АСБ со среднесуточными показателями СМАД: у М показал значимую взаимосвязь с офисным САД ($r = 0,358$; $p = 0,032$), вариабельностью ночного САД ($r = 0,338$; $p = 0,034$), ночным ДАД ($r = 0,367$; $p = 0,029$). У Ж выявил слабую взаимосвязь наличия АСБ с офисным САД ($r = 0,260$; $p = 0,045$), среднесуточным САД ($r = 0,237$; $p = 0,041$) и дневным САД ($r = 0,239$; $p = 0,039$).

По результатам пошаговой логистической регрессии (табл. 4А), вероятность визуализации АСБ увеличивалась в 1,5 раза у М при увеличении на единицу суточного ДАД (ОШ 1,458; 95 % ДИ 1,271–2,238; $p = 0,001$), в 1,7 раза — вариабельности суточного ДАД (ОШ 1,686; 95 % ДИ 1,271–2,238; $p = 0,001$) и в 1,4 раза ночного ДАД (ОШ 1,351; 95 %

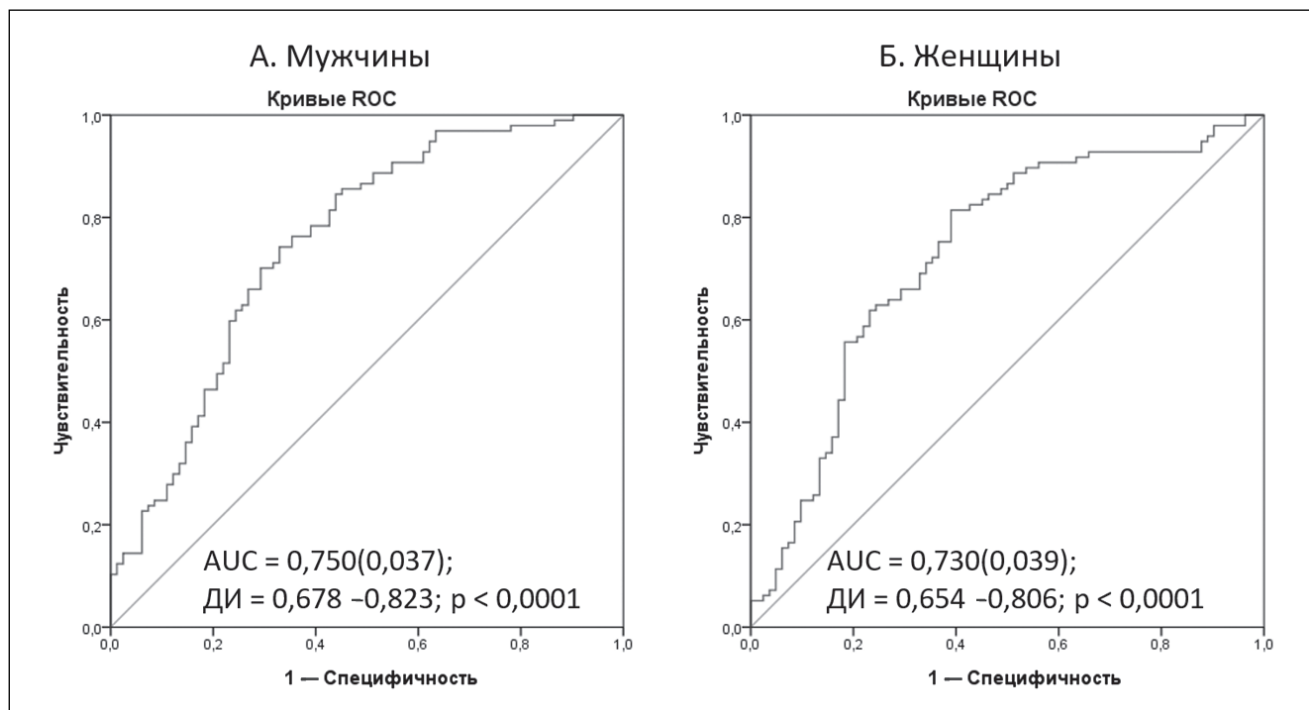


Рисунок 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности предсказанной вероятности выявления атеросклеротической бляшки у мужчин (А) и женщин (Б)

Примечание: AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал.

ДИ 1,195–1,921; $p = 0,007$) и уменьшалась на 28 % при увеличении суточного индекса ДАД на единицу (ОШ 0,724; 95 % ДИ 0,613–0,957; $p = 0,001$).

У Ж по результатам пошаговой логистической регрессии (табл. 4Б) влияние на визуализацию АСБ имели показатели только ночного САД (ОШ 1,141; 95 % ДИ 1,042–1,250; $p = 0,005$) и вариабельности ночного ДАД (ОШ 1,185; 95 % ДИ 1,001–1,402; $p = 0,049$). В отличие от М, у Ж влияние суточного индекса (типа суточного профиля ДАД) на вероятность визуализации АСБ было незначимым. Специфичность модели у М составила 72,5 %, чувствительность — 70,8 %, Специфичность модели у Ж составила 65,0 %, чувствительность — 68,6 %.

Значения критерия Хосмера–Лемешова у М 8,9 ($p = 0,241$) и Ж 12,9 ($p = 0,116$) указывает на удовлетворительное согласие реальных данных с предсказанными по модели результатами. ROC-кривые моделей представлены на рисунке 2А и 2Б.

Обсуждение

АСК является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, при этом роль пола в развитии АСК еще предстоит определить. СКА сонных артерий является частой причиной инсульта, как у М, так и у Ж, причем осложнения часто наблюдаются у бессимптомных пациентов. Вместе с тем, в отличие от АСК коронарных артерий, имеется мало данных, оценивающих гендерные особенности в факторах, ассоциированных с СКА.

По данным нашего исследования, в группе М чаще, чем у Ж, визуализировались АСБ в сонных артериях, что совпадает с данными [14], которые показали большую частоту развития СКА у М. Различия в нагрузке АСБ у М и Ж имеют значение в исходе АСК. Исследования показывают, что у М более высокая распространенность АСБ, у Ж меньше разрывов бляшек, меньше некротическое ядро и более низкая концентрация воспалительных и макрофагальных пенных клеток в АСБ [15].

Известно, что развитие, течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний имеют гендерные отличия: у М начинаются раньше, но в постменопаузе Ж по распространенности и заболеваемости сердца и сосудов догоняют и перегоняют М. Это объясняют различиями в факторах риска у полов, а именно в половых гормонах и их различном влиянии на сердечно-сосудистую систему, особенно у Ж в период менопаузы [16], а также в различных механизмах прогрессирования АСК [17].

АГ у полов также имеет гендерные отличия, исследования демонстрируют усиленный возбуждающий симпатический сигнал от рецепторов мышц и иммунное воспаление как причину формирования и прогрессирования АГ у Ж в менопаузе [18]. Различия в гормонах, анатомии сосудов и общем образе жизни играют определенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у полов. Кардиопротекторный эффект эстрогена хорошо известен, но нет единого мнения о роли тестостерона [19].

Таблица 4

ФОРМУЛЫ МОДЕЛИ ВЕРОЯТНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (ПОШАГОВАЯ ЛОГИСТИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ)

Ковариата	B(SD)	p	Exp(B); 95 % ДИ для EXP(B)
А. Условия отбора: мужчины			
ДАД ₂₄	0,377 (0,111)	0,001	1,458; 1,173–1,811
ВДАД ₂₄	0,522 (0,144)	0,001	1,686; 1,271–2,238
ДАД _н	0,301 (0,111)	0,007	1,351; 1,195–1,921
СИ ДАД	–0,322 (0,086)	0,001	0,724; 0,613–0,857
Б. Условия отбора: женщины			
САД _н	0,132 (0,046)	0,005	1,141; 1,042–1,250
ВДАД _н	0,169 (0,086)	0,049	1,185; 1,001–1,402

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД₂₄ — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ВДАД₂₄ — среднесуточная вариабельность диастолического артериального давления; ДАД_н — ночное диастолическое артериальное давление; СИ ДАД — суточный индекс диастолического артериального давления; САД_н — ночное систолическое артериальное давление; ВДАД_н — ночная вариабельность диастолического артериального давления; ДИ — доверительный интервал; Exp(B) — отношение шансов.

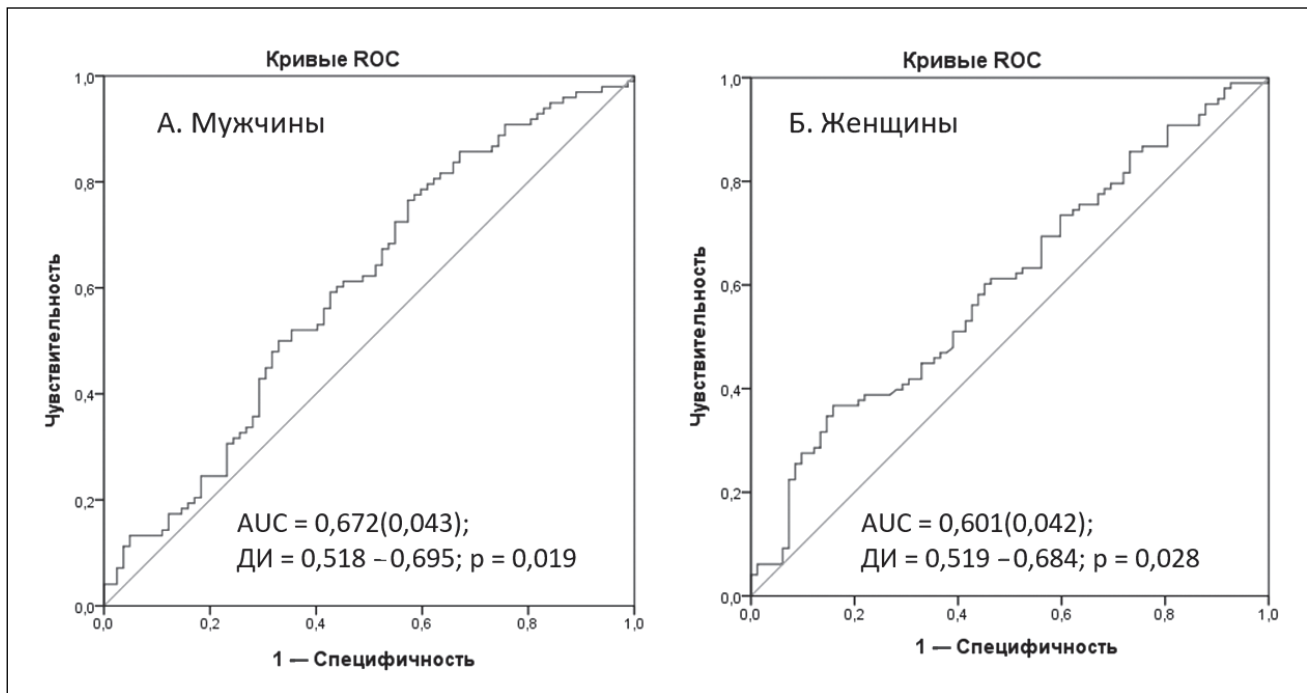


Рисунок 2. ROC-анализ чувствительности и специфичности предсказанной вероятности выявления атеросклеротической бляшки у мужчин (А) и женщин (Б) в зависимости от данных суточного мониторинга артериального давления

Примечание: AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал.

Клинические исследования показали повышенную продукцию провоспалительных цитокинов у пациентов М и Ж с АГ. Показано, что вовлеченные провоспалительные цитокины, включая IL-17, ФНО- α , IL-6, IL-1 β и интерферон- γ , могут быть одним из ключевых факторов развития и исходов АГ [20]. В настоящее время атерогенез рассматривается как сложное взаимодействие между изменениями липидного обмена, окислительным стрессом и воспалением. Воспаление в атерогенезе включает клеточные элементы как врожденного (такие как макрофаги и моноциты), так и адаптивного иммунитета (такие как В-клетки и Т-клетки), а также различные каскады цитокинов [21].

Проведенное нами исследование выявило различия между М и Ж в связях СКА с уровнем АД, липидным спектром, неспецифическим иммунным воспалением и некоторыми маркерами метаболизма. Так, у М с АГ, в отличие от М с нормальным АД, были значимо выше маркеры воспаления (вч-СРБ, IL-1 β) и уровень кортизола, у Ж с АГ в сравнении с нормотензивными Ж также были повышены уровни вч-СРБ, IL-1 β и снижен уровень противовоспалительного IL-10.

Накопленные фактические данные показывают, что воспаление является существенным фактором формирования атеросклеротического поражения и последующего прогрессирования, а также

нестабильности АСБ [22]. В работе R. Micha и соавторов (2011) показаны биологические свойства IL-1 β , семейства цитокинов, изучены их функции при АСК и результаты наблюдательных исследований по успешной противовоспалительной терапии анти-IL-1 β в крупном контролируемом исследовании CANTOS по АСК [23].

В нашем исследовании у Ж с нормальным АД и с наличием АСБ в сонных артериях, в отличие от пациенток без АСБ, явно прослеживались нарушения липидного обмена в виде повышения уровней общего холестерина, ХС ЛПОНП, Apo-B и дисгормональные нарушения с увеличением ФСГ и тестостерона, при этом взаимосвязей с воспалительными маркерами не выявлено, что совпадает с данными других авторов [24]. У М, независимо от уровня АД, визуализация АСБ в сонных артериях ассоциирована с процессами системного и сосудистого воспаления: повышением вч-СРБ, IL-6, гомоцистеина на фоне увеличения уровня кортизола. В работе Т. Камон и соавторов (2021) многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровень вч-СРБ в сыворотке крови, а также возраст и АГ, были независимо связаны с образованием АСБ в сонных артериях только у М, но не у Ж [25], что совпадает с полученными нами данными. Некоторые исследователи даже предлагают уровень вч-СРБ в общей популяции считать дополни-

тельным и количественным маркером образования АСБ у М, но не у Ж [26]. Полученные нами данные и выявленные общие иммуновоспалительные процессы у М и Ж с АГ и визуализированной АСБ обусловлены, вероятно, процессами неспецифического воспаления за счет наличия АГ.

Проведенный анализ логистической регрессии с принудительным включением ковариат показал у М значимое влияние возраста, наличия АГ, стажа вахты, уровня С-пептида, IL-6, вч-СРБ на увеличение шанса визуализации АСБ в сонных артериях. Известно, что С-пептид представляет собой продукт расщепления проинсулина, который действует на различные типы клеток, такие как клетки крови и эндотелия. Кроме того, С-пептид связан с увеличением отложений липидов и повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток в стенке сосуда, способствуя АСК [27] и даже субклиническому повреждению миокарда [28]. Вероятность визуализации АСБ у М ассоциирована также с уровнем липидов (ХС ЛПОНП) и отрицательно — с противовоспалительным IL-10.

Исследования показывают, что основные провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и ФНО- α , предсказывают наличие и характеристики АСБ, в то время как новые маркеры, такие как члены семейства металлопротеиназ, по-видимому, участвуют в ее дестабилизации [29]. В работе М. L. R. Creamer и соавторов (2019) большой интерес представлял тот факт, что IL-6, главный провоспалительный цитокин, был воспроизводимо выше в сыворотке крови субъектов с бессимптомным стенозом сонных артерий по сравнению с контролем [30]. В другой работе также было показано, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , IL-6) были повышены у пациентов с СКА [31].

Проведенный корреляционный анализ и пошаговая логистическая регрессия продемонстрировали большую взаимосвязь АСБ в сонных артериях с показателями среднесуточных САД и ДАД у М. По данным логистической регрессии, наиболее значимыми признаками, увеличивающими шанс визуализации АСБ в сонных артериях у Ж, в отличие от М, были уровни ХС ЛПОНП, Аро-В, тестостерона и гомоцистеина. Гомоцистеин представляет собой аминокислоту, повышенный уровень которой в плазме вызывает повреждение эндотелия с последующим его прогрессированием в АСК [32], что показывает его вероятную роль в развитии АСК в доступной нам литературе и на метаболическом уровне.

Таким образом, СКА в условиях арктической вахты чаще выявляется у М. Наличие АГ значимо увеличивает шанс выявления АСБ в сонных арте-

риях только у М. У М и Ж с АГ вероятность визуализации АСБ ассоциирована с системным воспалением и провоспалительными цитокинами, обусловленными наличием АГ, что может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса. Независимо от уровня АД, визуализация СКА у М ассоциирована с системным и сосудистым воспалением, провоспалительными интерлейкинами и уровнем ХС ЛПОНП. По данным логистического регрессионного анализа, у Ж нарушение липидного обмена, дисгормональные и метаболические изменения, но не иммунное воспаление, показали себя предикторами СКА.

К сожалению, исследований по вопросам вахтового труда и здоровья вахтовиков немного, в основном они касаются оценки функционального состояния, психофизиологических изменений, саморегуляции производительности труда рабочих в условиях Крайнего Севера, а исследования, пересекающиеся с анализом данных настоящей статьи, вообще отсутствуют.

С целью лучшего понимания механизмов развития СКА в группах М и Ж, подтверждения полученных гендерных различий планируются дальнейшие исследования по анализируемым показателям на выборках большего объема.

Выводы

Определение воспалительного и иммунного статуса у бессимптомных пациентов с СКА может привести к лучшей стратификации риска, выходящей за рамки простой оценки стеноза. Различия в воспалительных и иммунных реакциях на развитие СКА между полами могут существенно повлиять на исход АСК. Понимание механизмов, определяющих пол как биологическую переменную при атеросклеротическом заболевании, имеет решающее значение для будущих стратегий персонализированной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Vakhtangadze T, Tak RS, Singh U, Baig MS, Bezsonov E. Gender differences in atherosclerotic vascular disease: from lipids to clinical outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707889. doi:10.3389/fcvm.2021.707889
2. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(3):49–59. doi:10.4137/CMC.S17068
3. Stone PH. Systemic arterial hypertension: innovative methods to elucidate mechanisms of atherosclerosis and arterial restructuring. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):590–592. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.007

4. Usui-Kawanishi F, Takahashi M, Sakai H, Suto W, Kai Y, Chiba Y et al. Implications of immune-inflammatory responses in smooth muscle dysfunction and disease. *J Smooth Muscle Res*. 2019;55(0):81–107. doi:10.1540/jsmr.55.81
5. Giosia PD, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z
6. Кривошеков С. Г., Охотников С. В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. Издательство: СО РАМН (Новосибирск); 2000. 118 с. [Krivoshchekov SG, Okhotnikov SV. Industrial migrations and human health in the North. Publishing house: SB RAMS (Novosibirsk); 2000. 118 p. In Russian].
7. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004;35(2):57–72 [Agadzhanyan NA, Gubin DG. Desynchronization: mechanisms of development from the molecular genetic to the organismal level. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes Physiol Sci*. 2004;35(2):57–72. In Russian].
8. Скавронская Т. В., Леус А. И., Федосеева Л. А. Распространенность артериальной гипертензии среди работников предприятий газовой промышленности в районе Крайнего Севера. *Кардиология*. 2005;3:84–85 [Skavronskaya TV, Leus AI, Fedoseeva LA. The prevalence of arterial hypertension among employees of gas industry enterprises in the Far North. *Kardiologiya*. 2005;3:84–85. In Russian].
9. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г. Артериальная гипертензия в условиях Крайнего Севера. Десинхроноз и гиперактивность организма как факторы формирования болезни. М.: Мед. книга, 2009. 207 с. [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG. Arterial hypertension in the conditions of the Far North. Desynchronization and hyperactivity of the body as factors of disease formation. M.: Medkniga, 2009. 207 p. In Russian].
10. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91 [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Simonyan AA. Risk factors and subclinical carotid atherosclerosis in Arctic watch conditions. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prev*. 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91. In Russian].
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
12. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ*. 2002;166(9):1169–1179.
13. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova Yu V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Syst Hypertens*. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
14. Gaisenok O, Drapkina O. Gender differences in the detection of carotid atherosclerosis: DUPLEX registry cross-sectional study results. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;7(92):4. doi:10.4081/monaldi.2022.2128
15. Sangiorgi G, Roversi S, Zoccai GB, Modena MG, Servadei F, Ippoliti A et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation. *J Vasc Surg*. 2013;57(2):338–344. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.052
16. Santos RL, Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:970438. doi:10.3389/fcvm.2022.970438
17. Onnis C, Dessalvi CC, Cademartiri F, Muscogiuri G, Angius S. Quantitative and qualitative features of carotid and coronary atherosclerotic plaque among men and women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;18(2):89–103. doi:10.1515/hmbci-2013-0048
18. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Should inflammatory pathways be targeted for the prevention and treatment of hypertension? *Heart*. 2019;105(9):665–667. doi:10.1136/heartjnl-2018-314625
19. Trivedi B, Desai R, Mishra K, Hechanova LA, Abolbashi M. Role of sex in atherosclerosis: does sex matter? *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):1791–1798. doi:10.1007/s11886-022-01800-7
20. Pugh D, Dhaun N. Hypertension and vascular inflammation: another piece of the genetic puzzle. *Hypertension*. 2021;77(1):190–192. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16420
21. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7061. doi:10.3390/ijms22137061
22. Vietinghoff S, Koltsova EK. Inflammation in atherosclerosis: a key role for cytokines. *Cytokine*. 2019;122:154819. doi:10.1016/j.cyt.2019.154819
23. Micha R, Imamura F, Ballmoos MW, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.054
24. Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric*. 2007;10(2):16–20. doi:10.1097/01.hjh.00000234104.15992.df
25. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriya H, Mizuno Y, Morita H. Possible gender difference in the association between abdominal obesity, chronic inflammation, and preclinical atherosclerosis in the general population. *Int Heart J*. 2021;62(4):837–842. doi:10.1536/ihj.20-654
26. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke*. 2005;36(10):2138–2142. doi:10.1161/01.STR.0000181740.74005.ee
27. Alves MT, Ortiz MMO, Reis GVOP, Dusse LMSA, Graças Carvalho M, Fernandes AP et al. The dual effect of C-peptide on cellular activation and atherosclerosis: protective or not? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3071. doi:10.1002/dmrr.3071
28. Chen Z, He J, Ma Q, Xiao M. Association between C-peptide level and subclinical myocardial injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:680501. doi:10.3389/fendo.2021.680501
29. Collet TH, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD et al. Endogenous testosterone levels and the risk of incident cardiovascular events in elderly men: the MrOS prospective study. *J Endocr Soc*. 2020;4(5):bvaa038. doi:10.1210/jendso/bvaa038
30. Creamer MLR, Wang TW, Babb S, Cullen KA, Day H, Willis G et al. Tobacco product use and cessation indicators among adults — United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1013–1019. doi:10.15585/mmwr.mm6845a2
31. Karlova OO, Kuzminska OV, Baryshnik AI. Changes in the secretory ability of mononuclear cells in patients with atherosclerosis and accompanying pathology, depending on the C-peptide blood plasma. *Wiad Lek*. 2019;72(4):584–588.

32. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma homocysteine in patients with coronary and carotid artery disease: a case control study. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020;41(1):15–22. doi:10.2478/prilozi-2020-0019

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Симонян Ани Арсеновна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Карева Мария Андреевна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Author information

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

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

Ani A. Simonyan, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.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 Sciences, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Maria A. Kareva, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:618.2



Влияние физической активности на кардиометаболические показатели у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности

О. А. Тарасова¹, В. С. Чулков²,
В. Н. Сергеева¹, Вл. С. Чулков¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

Контактная информация:

Чулков Василий Сергеевич,
ФГБОУ ВО «Новгородский
государственный университет
им. Ярослава Мудрого»,
ул. Большая Санкт-Петербургская,
д. 41, Великий Новгород,
Россия, 173003.
E-mail: Vasily.Chulkov@novsu.ru

Статья поступила в редакцию
17.12.23 и принята к печати 12.02.24.

Резюме

Влияние физической активности (ФА) на состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни при артериальной гипертензии (АГ) остается недостаточно изученной областью клинической медицины, при этом отсутствуют данные о влиянии программ ФА и реабилитации на кардиометаболические показатели с учетом их продолжительности и стойкости их эффекта у женщин с анамнезом АГ в период беременности. **Цель исследования** — сравнить кардиометаболические показатели у женщин с АГ в период беременности в анамнезе и у женщин без АГ в период беременности и оценить динамику этих показателей у женщин с АГ в период беременности в анамнезе на фоне программы ФА. **Материалы и методы.** В исследование включены 66 женщин, разделенных на две группы. Группа 1 — 33 женщины с АГ в период беременности в анамнезе. В структуре АГ на долю гестационной АГ приходилось 75,8 % случаев; хронической АГ и преэклампсии — 12,1 % случаев соответственно. Группа 2 — 33 женщины без АГ в период беременности в анамнезе. Обязательным элементом программы физической тренировки в группе вмешательства была ходьба не менее 150 минут в неделю (30 минут в день, 5 раз в неделю) на протяжении 9 месяцев. Женщины в контрольной группе продолжали клиническое наблюдение без программы физических тренировок. Все участники ответили на специально разработанную анкету. Были оценены антропометрические, клинические и биохимические показатели, уровень ФА, показатели качества жизни (короткая анкета SF-36), концентрации лептина и адипонектина в сыворотке крови. **Результаты.** Программа физических тренировок в форме ходьбы в течение 9 месяцев у женщин с анамнезом АГ в период беременности привела к уменьшению окружности талии и величины индекса массы тела, снижению уровня сывороточного лептина и повышению уровня сывороточного адипонектина, повышению показателей уровня ФА и улучшению качества жизни за счет общего физического и духовного компонентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, физическая активность, ходьба, факторы риска, качество жизни, адипокины, отдаленные последствия

Для цитирования: Тарасова О. А., Чулков В. С., Сергеева В. Н., Чулков Вл. С. Влияние физической активности на кардиометаболические показатели у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(1):83–93. doi:10.18705/1607-419X-2024-2390. EDN: SERKNS

The effect of physical activity on cardiometabolic parameters in women with a history of hypertension during pregnancy

O. A. Tarasova¹, V. S. Chulkov²,
V. N. Sergeeva¹, Vl. S. Chulkov¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Corresponding author:

Vasily S. Chulkov,
Yaroslav the Wise Novgorod
State University,
41 Bolshaya Sankt-Peterburgskaya str.,
Veliky Novgorod, 173003 Russia.
E-mail: Vasily.Chulkov@novsu.ru

Received 17 December 2023;
accepted 12 February 2024.

Abstract

Background. The effect of physical activity (PA) on the state of the cardiovascular system and quality of life in patients with hypertension (HTN) remains insufficiently studied, while there is no data on the effect of PA and rehabilitation programs on cardiometabolic parameters, according to duration and recurrence of their effect in women with a history of HTN during pregnancy. **Objective.** To compare cardiometabolic parameters in women with a history of HTN during pregnancy versus women without HTN during pregnancy and measure the effects of an exercise program on their dynamics changes. **Design and methods.** The study included 66 women divided into two groups: group 1 — 33 women with a history of HTN during pregnancy. The distribution of different HTN disorders of pregnancy was the following: 75 % — gestational HTN; 12,5 % — chronic HTN; 12,5 % — preeclampsia. Group 2 — 33 women with a history of normotension during pregnancy. Walking for at least 150 min per week (30 min a day, 5 times a week) for 9 months was a mandatory component of the physical training program in group 2. Women in group 2 continued clinical follow-up without physical training program. All participants filled in a specially designed questionnaire. Anthropometric, clinical, and biochemical parameters were evaluated, including PA level, quality of life (short questionnaire SF-36), and serum leptin and adiponectin concentrations. **Results.** A PA training program for 9 months in women with a history of HTN during pregnancy led to a decrease in waist circumference and body mass index, a decrease in serum leptin levels and an increase in serum adiponectin levels, an increase in PA levels and an improvement in quality of life for account of the general physical and spiritual components.

Key words: hypertension, physical activity, walking, risk factors, quality of life, adipokines, long-term consequences

For citation: Tarasova OA, Chulkov VS, Sergeeva VN, Chulkov VLS. The effect of physical activity on cardiometabolic parameters in women with a history of hypertension during pregnancy. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2024;30(1):83–93. doi:10.18705/1607-419X-2024-2390. EDN: SERKNS

Введение

Беременность рассматривается как окно в будущее здоровье женщин, особенно в отношении кардиометаболических заболеваний и сердечно-сосудистой смерти в отдаленном аспекте [1, 2]. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается у женщин, которые имели гипертензивные нарушения во время беременности. Считается, что кардиоваскулярные события обусловлены прямым воздействием на сердечно-сосудистую систему, вызывающим дисфункцию эндотелия в дополнение к существующим традиционным факторам кардиометаболического риска, таким как ожирение, гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ), употребление табака, сахарный диабет и гиперлипидемия [3]. В течение первого года после родов у женщин с гипертензивными нарушениями во время беременности в 12–25 раз увеличивается риск развития гипертонической болезни, которая в большинстве случаев остается своевременно недиагностированной и неконтролируемой [4, 5]. В этой ситуации представляется важным внедрение стратегий по формированию здоровых привычек, которые помогут избежать таких факторов риска, как малоподвижный образ жизни, стресс, низкое качество жизни, несбалансированное питание, курение, и своевременно контролировать артериальное давление (АД). Физическая активность (ФА) является модифицируемым основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на явную пользу для здоровья от регулярных физических упражнений, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по крайней мере 31 % населения мира не соблюдает минимальные рекомендации по ФА [6]. Учитывая важность ФА для контроля риска ССЗ, российские и международные рекомендации в глобальных масштабах призывают стимулировать комплексные мероприятия для широкого внедрения здорового образа жизни, включая ФА [6, 7]. Существуют немногочисленные исследования, оценивающие влияние немедикаментозных мероприятий на антропометрические показатели, АД и метаболические показатели у женщин в ближайшие месяцы после родов, при этом отсутствуют данные по оценке эффективности программ физических тренировок в форме ходьбы на кардиометаболические показатели и качество жизни в отдаленном аспекте. Остаются недостаточно изученными вопросы влияния характера, длительности и отдаленного эффекта ФА на снижение риска сердечно-сосудистых событий у женщин с АГ во время беременности в анамнезе.

Цель исследования — сравнить кардиометаболические показатели у женщин с АГ в период бере-

менности в анамнезе с женщинами без АГ в период беременности и оценить динамику этих показателей на фоне программы ФА.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 11 от 09.11.2013, с изменениями от 22.02.2019 (протокол № 7). Все участники дали письменное информированное согласие.

Тип исследования: проспективное обсервационное исследование.

Исследуемая популяция: пациенты амбулаторного звена МАУЗ «Городская клиническая больница № 11» Челябинска, первоначально обратившиеся к терапевту или кардиологу в период 2013–2016 годов.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие родов в анамнезе.

Критерии исключения: симптоматические АГ; разные клинические формы ишемической болезни сердца; инсульты и прочие сосудистые катастрофы в анамнезе; хроническая сердечная и дыхательная недостаточность; острая патология опорно-двигательного аппарата (острые артриты); аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания в последние 5 лет; беременность и период лактации за время наблюдения, прием гормональной комбинированной контрацепции.

Дизайн исследования: исходно на первом этапе исследования (2013–2016) было включено 77 участников. Все женщины первоначально были разделены на 2 группы: группа 1 — 33 женщины с АГ в период беременности в анамнезе; группа 2 — 44 женщины без АГ в период беременности в анамнезе [8]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в структуре гипертензивных нарушений во время беременности выделяли следующие формы: хроническая АГ, гестационная АГ, преэклампсия и преэклампсия, развившаяся на фоне хронической АГ [9, 10].

В ходе следующего этапа исследования участницам группы 1 (33 женщины с АГ в период беременности в анамнезе) была предложена программа физических тренировок в форме ходьбы. В качестве контрольной группы (группа 2) были включены 33 женщины без АГ в период беременности в анамнезе (11 пациенток из группы 2 на втором этапе исследования прекратили наблюдение по собственному желанию).

Размер выборки был рассчитан по результатам основных зависимых переменных исследования:

при соотношении 1:1 для группы вмешательства/контрольной группы, ошибке альфа 0,05, мощности исследования 80% в каждую группу следует включить по 33 участника для демонстрации увеличения кардиометаболического риска с 5 до 15%, что согласуется с исследованиями, показывающими оценку риска $\geq 10\%$ у более чем 30% женщин с гипертензивными нарушениями во время беременности [1, 3].

Программа физических тренировок включала ходьбу не менее 150 минут в неделю (30 минут в день, 5 раз в неделю) на протяжении 9 месяцев. Данный период ФА выбран как наиболее оптимальный срок для сохранения мотивации при выполнении выбранного элемента исследуемыми женщинами и для получения потенциально достоверных результатов. Маршруты пеших прогулок осуществлялись по городу или в лесопарковой зоне. Программа контролировалась с помощью ежемесячного телефонного интервью. Во время вмешательства участникам не давалось никаких рекомендаций по питанию, чтобы они не меняли пищевых привычек, и результаты можно было интерпретировать независимо от диеты.

В последующем, в период с 2017 по 2020 годы, этим женщинам спустя 2 года после вмешательства проводилось повторное обследование. Все участницы заполняли специально разработанную анкету, состоящую из вопросов об акушерско-гинекологическом анамнезе, наследственном анамнезе, наличии сопутствующих заболеваний, приеме лекарственных средств, табакокурении, употреблении алкоголя, питания, ФА, качестве жизни.

Оценка ФА проводилась с использованием короткого опросника в виде описания различных уровней ФА, из которых обследуемый пациент выбирает одну из восьми наиболее соответствующих ему позиций. Анкетирование описывает уровень ФА в настоящее время и помогает выявить 3 категории лиц с разной степенью мотивации к увеличению ФА, что определяет цель и методы консультирования на каждой из стадий индивидуально. Согласно опроснику, 1-я стадия соответствует номеру 1 и описывает лиц физически неактивных, без мотивации к ФА; 2-я стадия (по опроснику номер 2–4) — лица, раздумывающие или пытающиеся что-то предпринять в отношении своей ФА. 3-я стадия (по опроснику номер 5–8) — физически активные лица [11].

Оценка общего благополучия и степени удовлетворенности сторонами жизнедеятельности, влияющими в целом на здоровье человека, проводилась с помощью опросника 36-Item Short Form Survey (SF-36). Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппи-

рованных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Далее из данных показателей формировались два параметра: общий психологический и общий физический компоненты здоровья [12].

Массу тела (кг) измеряли с помощью калиброванных весов с точностью до 0,1 кг. Рост (см) измеряли с помощью ростомера с точностью до 1 см. Измерения массы тела и роста использовались для расчета индекса массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$. Окружность талии (ОТ) измерялась по линии, соединяющей точки посередине между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части ребра подвздошной кости с помощью рулетки.

Измерение АД выполнялось по методу Короткова. За 30 минут до измерения давления пациентам рекомендовалось не принимать напитки, содержащие кофеин, не курить. Всем пациенткам манжету тонометра накладывали на плечо (на 2–3 сантиметра выше локтевого сгиба) на уровне сердца. Рука, подлежащая измерению, была расслаблена и лежала на столе. Измерение уровня АД проводилось трижды с интервалами 2 минуты между каждым измерением, для анализа использовали среднее значение.

Образцы крови были взяты после 10-часового голодания. Уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом (набор «Ольвекс-Диагностикум», Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ (ммоль/л) [11]. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак определяли при помощи набора реагентов «Вектор-Бест», уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови с предварительной стабилизацией этилендиаминтетрауксусной кислотой — с помощью набора реагентов Vital. Концентрации лептина (набор Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада) и адипонектина (набор Mediagnost, Германия) в сыворотке крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (HTI, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей наборов реагентов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета MedCalc (версия 22.014). Все категориальные переменные представлены в процентах, непрерывные переменные — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]) с учетом распределения, отличного от нормального (критерий Шапиро–Уилка). Применялись критерии χ^2 Пирсона, Фишера, Манна–Уитни, Уилкоксона. Статистически значимыми принимались значения $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика в исследуемых группах представлена в таблице 1. Наиболее значимые исходные различия были получены по антропометри-

ческим показателям (ОТ, ИМТ), средним значениям систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) при амбулаторном измерении, метаболическому профилю (концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевой кислоты (МК)), уровню ФА и общего физического компонента качества жизни по шкале SF-36 у женщин с АГ в период беременности в анамнезе по сравнению с таковыми без АГ в период беременности в анамнезе. Следует отметить, что в постоянном режиме антигипертензивные и гиполипидемические препараты женщины не принимали, несмотря на наличие АГ.

При сравнении антропометрических показателей у женщин в группе программы физических тре-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, АДИПОКИНОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа 1 (женщины с АГ в период беременности в анамнезе), n = 33	Группа 2 (женщины без АГ в период беременности в анамнезе), n = 33	p
Возраст, годы	40 [40–43]	39 [33–41]	0,08
ОТ, см	96 [83,7–107]	78 [69,7–85,7]	< 0,001
ИМТ, кг / м ²	31,6 [27,2–35,5]	23,4 [21,4–25,5]	< 0,001
САД, мм рт. ст.	135 [120–138]	120 [110–124]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	84 [81,5–88,5]	80 [70–82]	< 0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,0–6,0]	5,1 [4,8–5,6]	0,038
Гликированный гемоглобин, %	4,9 [4,5–5,4]	4,4 [4,0–4,7]	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,7 [5,1–6,0]	5,4 [4,6–5,9]	0,064
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,8–4,0]	2,7 [2,4–3,4]	0,009
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	2,4 [1,8–2,6]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8–1,8]	0,9 [0,6–1,2]	0,023
МК, мкмоль/л	305 [285–385]	250 [195–310]	0,013
Лептин, нг/мл	41,9 [30,2–50,3]	22,8 [12,7–30,2]	< 0,001
Адипонектин, мкг/мл	8,9 [8,1–9,2]	8,1 [7,5–15,0]	0,817
ФА	2,0 [1,0–3,0]	4,0 [3,0–6,0]	< 0,001
ОФК	41,0 [38,7–48,0]	54,0 [49,7–58,0]	< 0,001
ОДК	36,0 [35,0–39,0]	36,0 [34,0–39,0]	0,727

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; МК — мочевая кислота; ФА — физическая активность; ОФК — общий физический компонент; ОДК — общий духовный компонент. Данные представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Для проверки различий между двумя выборками применялся U-критерий Манна–Уитни.

нировок (табл. 2) отмечено уменьшение ОТ в среднем на 9 см ($p = 0,005$) и ИМТ на $4,2 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,004$). Средние значения САД после программы физических тренировок снизились в среднем на 7 мм рт. ст. ($p = 0,709$), ДАД — на 2 мм рт. ст. ($p = 0,059$). Значимых динамических различий показателей глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в программе физических тренировок выявлено не было.

При оценке уровня ФА женщин в программе физических тренировок увеличился уровень показателя шкалы SF-36 — общий физический и духовный компоненты.

На фоне программы физических тренировок концентрация лептина в сыворотке крови у женщин снизилась в 1,4 раза — с $41,9 [30,2–50,3]$ до $29,9 [15,9–44,4]$ нг/мл ($p = 0,043$), а концентрация сывороточного адипонектина повысилась в 2,1 раза — с $8,9 [8,1–9,1]$ до $18,6 [10,3–22,1]$ мкг/мл ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

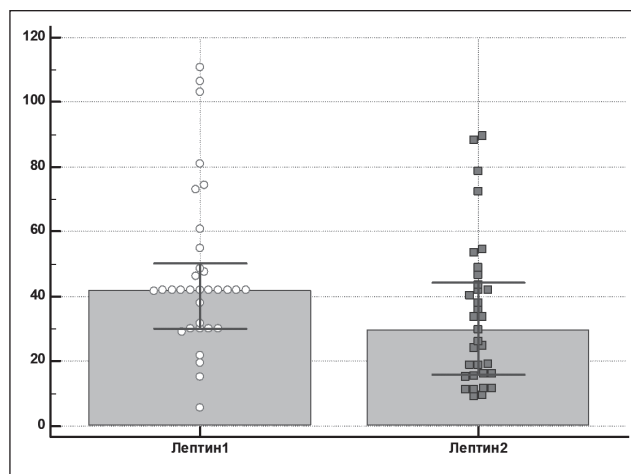


Рисунок 1. Концентрация лептина (нг/мл) в сыворотке крови до (лептин 1) и после физических тренировок (лептин 2) у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ПРОГРАММЫ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Показатель	До программы тренировок, n = 33	После программы тренировок, n = 33	p
Возраст, годы	40 [40–43]	45 [43–46]	$< 0,001$
ОТ, см	96 [83,7–107]	87 [78–90,5]	$0,005$
ИМТ, $\text{кг} / \text{м}^2$	31,6 [27,2–35,5]	27,4 [23,7–31,8]	$0,004$
САД, мм рт. ст.	135 [120–138]	128 [124–140]	$0,709$
ДАД, мм рт. ст.	84 [81,5–88,5]	82 [77,5–85,5]	$0,059$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,0–6,0]	5,6 [4,9–5,9]	$0,770$
Гликированный гемоглобин, %	4,9 [4,5–5,4]	4,4 [3,8–5,8]	$0,943$
ОХС, ммоль/л	5,7 [5,1–6,0]	5,6 [4,8–6,1]	$0,761$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,8–4,0]	3,2 [2,8–4,2]	$0,761$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	1,4 [1,2–1,7]	$0,508$
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8–1,8]	1,7 [1,1–2,0]	$0,09$
МК, мкмоль/л	305 [285–385]	315 [230–380]	$0,493$
ФА	2,0 [1,0–3,0]	3,0 [2,0–4,0]	$< 0,001$
ОФК	41,0 [38,7–48,0]	53,2 [49,1–56,4]	$< 0,001$
ОДК	36,0 [35,0–39,0]	41,7 [38,25–45,2]	$< 0,001$

Примечание: ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; МК — мочевая кислота; ФА — физическая активность; ОФК — общий физический компонент; ОДК — общий духовный компонент. Данные представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Для проверки различий между двумя выборками применялся критерий Уилкоксона.

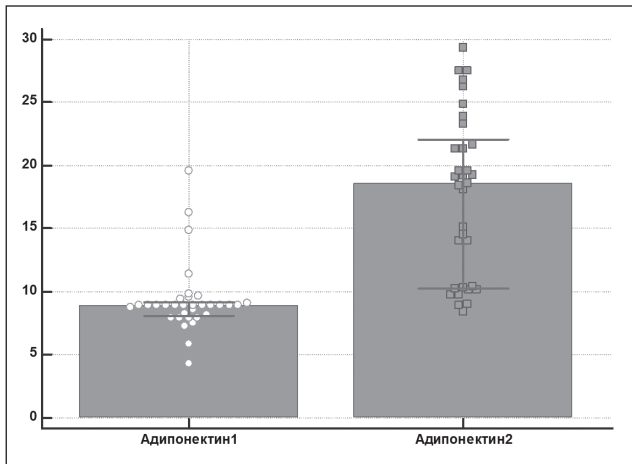


Рисунок 2. Концентрация адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови до (адипонектин 1) и после физических тренировок (адипонектин 2) у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности

Оценивая изучаемые показатели у женщин на фоне программы физических тренировок в сравнении с контрольной группой (без программы физических тренировок) в динамике, мы получили сохраняющиеся различия только по антропометрическим показателям (табл. 3). Кроме того, были выявлены более высокие концентрации МК и адипонектина (18,6 [10,3–22,1] против 12,3 [10,4–14,6; $p = 0,004$]) мкг/мл при отсутствии значимых различий средних величин САД, ДАД, показателей углеводного и липидного профилей, а также уровню лептина (29,6 [16,0–44,4] против 25,4 [17,4–38,6; $p = 0,677$]) нг/мл, которые выявлялись на исходном этапе (табл. 1).

Обсуждение

Изменение ФА является одним из модифицируемых факторов риска, который оказывает благотворное влияние на риск кардиометаболических

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ, АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОГРАММЫ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Показатель	После программы тренировок, $n = 33$	Группа 2 (контрольная в динамике), $n = 33$	p
Возраст, годы	45 [43–46]	42 [39–46]	0,04
ОТ, см	87 [78–90,5]	75 [70–85]	0,01
ИМТ, кг/м ²	27,4 [23,7–31,8]	22,1 [20,8–25,4]	0,004
САД, мм рт. ст.	128 [124–140]	120 [120–130]	0,06
ДАД, мм рт. ст.	82 [77,5–85,5]	80 [70–80]	0,054
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,6 [4,9–5,9]	5,2 [4,9–5,6]	0,210
Гликированный гемоглобин, %	4,4 [3,8–5,8]	4,1 [3,7–4,6]	0,512
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,8–6,1]	5,3 [4,7–5,9]	0,248
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,8–4,2]	2,8 [2,4–3,4]	0,065
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2–1,7]	1,6 [1,4–2,40]	0,075
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1–2,0]	1,3 [0,9–1,7]	0,104
МК, мкмоль/л	315 [230–380]	210 [165–280]	< 0,001
ФА	3,0 [2,0–4,0]	4,0 [3,8–6,0]	0,002
ОФК	53,2 [49,1–56,4]	56,8 [51,5–58,3]	0,04
ОДК	41,7 [38,25–45,2]	41,6 [39,2–43,2]	0,773

Примечание: ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; МК — мочевая кислота; ФА — физическая активность; ОФК — общий физический компонент; ОДК — общий духовный компонент. Данные представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Для проверки различий между двумя выборками применялся U-критерий Манна–Уитни.

заболеваний. В ряде рандомизированных контролируемых исследований были представлены противоречивые доказательства влияния ФА в отношении определенных факторов риска ССЗ, включая снижение САД и ДАД, улучшение липидного профиля и антропометрические изменения [14, 15]. Такие противоречия могут быть обусловлены неоднородностью в методологическом аспекте в рамках выбора дизайна исследования, исследуемой когорте, типе ФА и способе наблюдения за пациентами. Отдельный интерес представляет категория женщин, имевших АГ во время беременности [16]. По сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью, у женщин с АГ в анамнезе в течение одного-двух десятилетий риск АГ увеличивается в 3,7 раза, риск сердечной недостаточности — в 4,2 раза, а риск ишемической болезни сердца — в 2 раза [17]. Вопросы влияния ФА с учетом ее характера, длительности и отдаленного эффекта именно среди женщин с анамнезом АГ во время беременности изучались небольшой группой зарубежных исследователей на ограниченном количестве женщин. Только в двух исследованиях сообщалось о связи между ФА и объективными изменениями сердечно-сосудистых показателей, и результаты были неоднозначными, возможно, потому что продолжительность исследования была недостаточно продолжительной, чтобы обнаружить изменения. Кроме того, только в этих исследованиях использовалось вмешательство, основанное на физических упражнениях (езда на велосипеде) [19, 20]. На сегодняшний день не обнаружено исследований, в которых бы использовались другие типы вмешательств на основе ФА, такие как ходьба, в этой группе населения. В общей когорте взрослого населения было обнаружено, что ходьба связана с таким же снижением частоты ССЗ и смертности от всех причин, как и другие формы более энергичной ФА у взрослых с имеющимися ССЗ [21]. Кроме того, поскольку физические тренировки в форме ходьбы являются доступным, реализуемым и недорогим способом регулярной ФА, они определенно могут иметь хорошую приверженность и эффективность в сравнении с другими вариантами ФА.

Значение имеет длительность программ ФА. Продолжительность вмешательств в исследованиях у женщин с анамнезом АГ во время беременности варьировала от 2 недель до 9 месяцев [22, 23]. Считается, что длительность программ ФА должна быть не менее 3–6 месяцев для достижения стойкого эффекта.

Исходно женщины с АГ в период беременности в анамнезе по сравнению с таковыми без АГ в период беременности в анамнезе имели более высокие

значения показателей ОТ, ИМТ, САД, ДАД, глюкозы, гликированного гемоглобина, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, МК сыворотки крови, уровня ФА и общего физического компонента качества жизни по шкале SF-36.

У женщин в программе физических тренировок мы обнаружили недостоверную динамику снижения САД и ДАД и значимые изменения антропометрических показателей в виде снижения ОТ и ИМТ. Полученные нами данные по влиянию на АД сопоставимы с данными I. Krabbendam и соавторов (2009), в которых не было получено положительной динамики, однако программа ФА в этом исследовании ограничивалась только четырьмя неделями вмешательства [19].

Отдельный интерес представляет собой долгосрочное наблюдение после окончания различных вмешательств даже относительно краткосрочных программ ФА. Среди взрослого населения впервые подобные эффекты были описаны у больных с сахарным диабетом, что может определяться как влиянием самой ФА, так и эффектами «памяти», возникающими после воздействия физических упражнений и диетических рекомендаций. В современной литературе существуют противоречивые данные о стойкости подобных эффектов, но считается, что подобные эффекты следует оценивать не ранее 2–3 лет после прекращения вмешательства, причем они могут сохраняться на протяжении десятилетий [24].

В нашем исследовании в динамике мы сравнили показатели у женщин на фоне программы физических тренировок в сравнении с контрольной группой (без программы физических тренировок). В результате мы обнаружили сохраняющиеся различия только по антропометрическим показателям при отсутствии значимых отличий по показателям липидного и углеводного профиля.

Важным аспектом различных вмешательств является изучение качества жизни человека, причем немногие исследования изучали его связь у субъектов с АГ. Метаанализ 20 обсервационных исследований у пациентов с АГ показал более низкие уровни показателей качества жизни по сравнению с таковыми без АГ, что связано с различными причинами [25]. Существуют немногочисленные исследования, которые показывают положительное влияние ФА на качество жизни у пациентов с АГ [26, 27]. Подобных исследований среди женщин с анамнезом АГ во время беременности, включая метаанализ по оценке роли ФА, не найдено. В нашем исследовании выявлено улучшение показателей качества жизни за счет общего физического и духовного компонентов в группе женщин с АГ

в период беременности в анамнезе, что может быть важным шагом к сохранению здорового образа жизни и, наряду с регулярной ФА, может способствовать соблюдению принципов здорового питания и в последующем дисциплинировать по режимным моментам контроля АД и лечения АГ [28].

ФА способна уменьшить количество жировой ткани, что снижает выработку половых гормонов, инсулина, лептина и маркеров воспаления и потенциально способствует увеличению адипонектина. Однако в большинстве интервенционных исследований у взрослых не наблюдалось связи ФА с повышением уровня адипонектина. В большинстве исследований наблюдалась четкая связь ФА со снижением лептина [29]. Многочисленные исследования оценивали различный спектр цитокинов и адипокинов в процессе различных физических вмешательств с акцентом на пациентов с ожирением [30, 31]. Исследований по оценке лептина и адипонектина в программах ФА у женщин с анамнезом АГ в период беременности нами не встретилось. В нашем исследовании мы обнаружили снижение концентрации лептина и повышение адипонектина в сыворотке крови после программы физических тренировок, причем, оценивая эти адипокины у женщин в программе физических тренировок в сравнении с контрольной группой (без программы физических тренировок) в динамике, нами были получены значимые различия по более высокой концентрации адипонектина и отсутствию различий по концентрации лептина.

Ограничением нашего исследования являются небольшой объем выборки и отсутствие рандомизации. В связи с этими обстоятельствами выбранный дизайн исследования не позволил сравнить программу физических тренировок и их отсутствие именно среди женщин с АГ в период беременности в анамнезе, что могло расширить полученные выводы. Кроме того, не была представлена подробная информация об акушерско-гинекологическом анамнезе, включая возможность антенатальных немедикаментозных вмешательств во время беременности, которые потенциально могут оказывать влияние на кардиометаболический профиль женщин.

Выводы

1. Женщины с АГ в период беременности имели более высокие показатели ОТ, ИМТ, САД и ДАД, концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, ОХС, ХС ЛПНП, МК, лептина и более низкие показатели ХС ЛПВП по сравнению с таковыми без АГ в период беременности в анамнезе.

2. Программа физических тренировок в форме ходьбы в течение 9 месяцев у женщин с анамнезом

АГ в период беременности привела к уменьшению ОТ и величины ИМТ, снижению уровня сывороточного лептина и повышению уровня сывороточного адипонектина, повышению показателей уровня ФА и улучшению качества жизни за счет общего физического и духовного компонентов.

3. Отсроченные эффекты программы физических тренировок характеризовались стойким повышением концентрации сывороточного адипонектина и отсутствием значимых метаболических различий, за исключением уровня МК по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Программы ФА могут быть эффективным инструментом по «смягчению» риска ССЗ у женщин с анамнезом АГ во время беременности. Полученные нами данные показывают эффективность подобных вмешательств. Крайне важно продолжить подобные исследования для лучшего изучения оптимальных вмешательств с целью снижения кардиометаболического риска среди данной категории населения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315–F1326. doi:10.1152/ajprenal.00071.2020
2. Долгушина В. Ф., Сюндюкова Е. Г., Чулков В. С., Рябикина М. Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности. *Акушерство и гинекология.* 2021;10:14–20. doi:10.18565/aig.2021.10.14-20 [Dolgushina VF, Syundyukova EG, Chulkov VS, Ryabikina MG. Long-term consequences of hypertensive disorders during pregnancy. *Obstetrics Gynecology.* 2021;10:14–20. doi:10.18565/aig.2021.10.14-20. In Russian].
3. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6): F1315–F1326. doi:10.1152/ajprenal.00071.2020
4. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984–e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
5. Чулков В. С., Сюндюкова Е. Г., Чулков Вл. С., Тарасова О. А., Романюго Г. Д. Гипертензивные нарушения во время беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2021;24(12):97–104. doi:10.17116/profmed20212412197 [Chulkov VS, Syundyukova EG, Chulkov VS, Tarasova OA, Romanyugo GD. Hypertensive disorders during pregnancy and risk of cardiovascular disease. *Prof Med.* 2021;24(12):97–104. doi:10.17116/profmed20212412197. In Russian].

6. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Александрова Л. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235 [Drapkina OM, Kontseva AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovasc Ther Prev*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. In Russian].
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
8. Тарасова О. А., Чулков В. С., Синицын С. П., Вереина Н. К., Чулков В. С. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):97–104. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104 [Tarasova OA, Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK, Chulkov VS. Risk factors for cardiovascular complications in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):97–104. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104. In Russian].
9. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):156–200. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200 [National guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. *Russ J Cardiol*. 2018;(7):156–200. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200. In Russian].
10. 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 ZhD, 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].
11. Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Лищенко О. В. Методические рекомендации по повышению физической активности. Воронеж: ООО «Канцтовары», 2019. 54 с. [Drapkina OM, Drozdova LYu, Lischenko OV. *Methodological recommendations for increasing physical activity*. Voronezh: Stationery LLC, 2019. 54 p. In Russian].
12. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–483.
13. Tremblay AJ, Morrisette H, Gagné JM, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin Biochem*. 2004;37(9):785–790. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.03.008
14. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473
15. Byrnes M, Buchholz SW. Physical activity and cardiovascular risk factor outcomes in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: integrative review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2022;19(1):47–55. doi:10.1111/wvn.12537
16. Nelson KM, Taylor L, Williams JL, Rao M, Gray KE, Kramer CB et al. Effect of a peer health coaching intervention on clinical outcomes among USA veterans with cardiovascular risks: the Vet-COACH randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2317046. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.17046
17. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(7):56. doi:10.1007/s11936-018-0653-8
18. Byrnes M, Buchholz SW. Physical activity and cardiovascular risk factor outcomes in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: integrative review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2022;19(1):47–55. doi:10.1111/wvn.12537
19. Krabbendam I, Maas ML, Thijssen DH, Oyen WJ, Lotgering FK, Hopman MT et al. Exercise-induced changes in venous vascular function in nonpregnant formerly preeclamptic women. *Reprod Sci*. 2009;16(4):414–420. doi:10.1177/1933719109332091
20. Scholten RR, Thijssen DJH, Lotgering FK, Hopman MTE, Spaanderman MEA. Cardiovascular effects of aerobic exercise training in formerly preeclamptic women and healthy parous control subjects. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):516.e1–516.e11. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.025
21. Hamer M, Stamatakis E. Physical activity and mortality in men and women with diagnosed cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):156–160. doi:10.1097/HJR.0b013e32831f1b77
22. Bokslag A, Kroeze W, de Groot CJM, Teunissen PW. Cardiovascular risk after preeclampsia: the effect of communicating risk factors on intended healthy behavior. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(2):98–103. doi:10.1080/10641955.2018.1460668
23. Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Skurnik G, Roche AT, Tsigas E, Fitzmaurice GM et al. Randomized trial to reduce cardiovascular risk in women with recent preeclampsia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(11):1493–1504. doi:10.1089/jwh.2018.7523
24. Johnson JL, Slentz CA, Ross LM, Huffman KM, Kraus WE. Ten-year legacy effects of three eight-month exercise training programs on cardiometabolic health parameters. *Front Physiol*. 2019;10:452. doi:10.3389/fphys.2019.00452
25. Trevisol DJ, Moreira LB, Kerkhoff A, Fuchs SC, Fuchs FD. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2011;29(2):179–188. doi:10.1097/HJH.0b013e328340d76f
26. Tsai JC, Yang HY, Wang WH, Hsieh MH, Chen PT, Kao CC et al. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(3):255–265. doi:10.1081/ceh-120 030234
27. Sun J, Buys N. Community-based mind-body meditative Tai Chi program and its effects on improvement of blood pressure, weight, renal function, serum lipoprotein, and quality of life in Chinese adults with hypertension. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1076–1081. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.012
28. Sánchez López MP, Aparicio García ME, Dresch V. Anxiety, self-esteem and self-perceived satisfaction as predictors of health: differences between men and women. *Psicothema*. 2006;18(3):584–590.
29. Nurnazahiah A, Lua PL, Shahril MR. Adiponectin, leptin and objectively measured physical activity in adults: a narrative review. *Malays J Med Sci*. 2016;23(6):7–24. doi:10.21315/mjms.2016.23.6.2
30. Del Rosso S, Baraquet ML, Barale A, Defagó MD, Tortosa F, Perovic NR et al. Long-term effects of different exercise training modes on cytokines and adipokines in individuals with overweight/obesity and cardiometabolic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2023;24(6):e13564. doi:10.1111/obr.13564
31. Бояринова М. А., Ротарь О. П., Ерина А. М., Паскарь Н. А., Алиева А. С., Могучая Е. В. и др. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*.

2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290 [Boyarinova MA, Rotar OP, Erina AM, Paskar NA, Alieva AS, Moguchaia EV et al. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290. In Russian].

Информация об авторах

Тарасова Олеся Александровна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0965-2836, e-mail: Tarasova.o.a@bk.ru;

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», ORCID: 0000-0002-0952-6856, e-mail: Vasily.Chulkov@novsu.ru;

Сергеева Валентина Николаевна — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4783-6713, e-mail: sergeevav0509@gmail.com;

Чулков Владислав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1948-8523, e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

Author information

Olesya A. Tarasova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0965-2836, e-mail: Tarasova.o.a@bk.ru;

Vasily S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Yaroslav the Wise Novgorod State University, ORCID: 0000-0002-0952-6856, e-mail: Vasily.Chulkov@novsu.ru;

Valentina N. Sergeeva, 6th Year Student of the Faculty of Medicine, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-4783-6713, e-mail: sergeevav0509@gmail.com;

Vladislav S. Chulkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-1948-8523, e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1:[616.61+617.735]



Взаимосвязь ренальных и ретинальных показателей при неосложненной гипертонической болезни у лиц среднего возраста

А. В. Барсуков^{1, 2}, М. В. Ясеновец¹, Е. В. Борисова^{2, 3},
С. А. Глебова², Д. С. Мальцев¹, М. А. Бурнашева¹,
А. Н. Куликов¹, С. Г. Григорьев¹

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

² Акционерное общество «КардиоКлиника», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
АО «КардиоКлиника»,
ул. Кузнецовская, д. 25, Санкт-Петербург, Россия, 196105.
Тел.: 8 (812) 331–03–03.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
01.01.24 и принята к печати 27.02.24.

Резюме

Актуальность. Удовлетворительный контроль артериальной гипертензии при неосложненной гипертонической болезни (ГБ) не означает полного регресса доклинического повреждения органов-мишеней. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние почек и сетчатки, у пациентов среднего возраста с неосложненной ГБ, получающих комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) и имеющих офисный уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления < 140 и < 90 мм рт. ст. **Материалы и методы.** Обследовали 87 пациентов (65 мужчин и 22 женщины, средний возраст $50,5 \pm 4,87$ года) с ГБ I и II стадии без клинически значимой сопутствующей патологии на фоне применения двойной комбинированной АГТ (среднегрупповой офисный уровень САД и ДАД $134 \pm 12,3$ и $84 \pm 14,5$ мм рт. ст. соответственно). На протяжении предшествующих не менее 12 месяцев пациенты регулярно получали произвольную двойную комбинированную АГТ, основанную на фармакологической блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с ГБ была проведена комплексная оценка структурно-функционального состояния почек и глазного дна. Для оценки взаимосвязей биомаркеров повреждения почек и сетчатки у обследованных лиц в пределах всей совокупности изученных параметров применены корреляционный анализ и сравнительный анализ одноименных количественных (ренальных или ретинальных) показателей в подгруппах лиц, разделенных по условно выбранному качественному признаку, соответствующему норме или отклонению от нормы (величины центрального артериального эквивалента сетчатки (ЦАЭС $\geq$ или < 145 мкм), центрального венозного эквивалента сетчатки (ЦВЭС $\geq$ или < 227 мкм), альбумин-креатининового соотношения (АКС $\geq$ или < 10 мг/г), площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ $\geq$ или $< 0,36$ мм²). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью модулей Basic

Statistics / Tables пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 12). Изучение связи между количественными ренальными и ретинальными показателями осуществляли с помощью коэффициента корреляции r Пирсона. Сравнительный анализ количественных параметров в пределах обследованной группы, условно подразделенной по определенному качественному признаку, выполняли с применением непараметрического U -критерия Mann–Whitney. **Результаты.** Значения ЦВЭС прямо коррелировали с АКС ($r = 0,30$; $p = 0,037$), площадь ФАЗ — с АКС ($r = 0,40$; $p = 0,005$), субфовеальная толщина хориоидеи (СТХ) — с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,45$; $p = 0,001$); значения ЦАЭС обратно коррелировали с мочевиной сыворотки ($r = -0,34$; $p = 0,019$), СТХ — с креатинином сыворотки ($r = -0,36$; $p = 0,011$). Пациенты с АКС ≥ 10 мг/г по сравнению с пациентами с АКС < 10 мг/г характеризовались значительно меньшими величинами ретинального артериовенозного соотношения ($0,646 \pm 0,09$ и $0,689 \pm 0,08$ соответственно, $p = 0,016$). У больных с площадью ФАЗ $\geq 0,36$ мм² по сравнению с теми, кто имел площадь ФАЗ $< 0,36$ мм², были выше значения суточной протеинурии ($0,101 \pm 0,13$ и $0,075 \pm 0,14$ мг/г соответственно, $p = 0,01$). **Вывод.** У пациентов среднего возраста с неосложненной ГБ без клинически значимой сопутствующей патологии, получающих двойную комбинированную АГТ, наблюдаются ассоциации показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние почек и микроциркуляторного русла сетчатки в аспекте их доклинического повреждения.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, средний возраст, двойная комбинированная антигипертензивная терапия, орган-мишень, почка, сетчатка, корреляция

Для цитирования: Барсуков А. В., Ясеновец М. В., Борисова Е. В., Глебова С. А., Мальцев Д. С., Бурнашева М. А., Куликов А. Н., Григорьев С. Г. Взаимосвязь ренальных и ретинальных показателей при неосложненной гипертонической болезни у лиц среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):94–108. doi:10.18705/1607-419X-2024-2396. EDN: RXFGDV

The relationship between renal and retinal parameters in uncomplicated hypertension in middle-aged people

A. V. Barsukov^{1, 2}, M. V. Yasenovets¹, E. V. Borisova^{2, 3},
S. A. Glebova², D. S. Maltsev¹, M. A. Burnasheva¹,
A. N. Kulikov¹, S. G. Grigoriev¹

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² KardioKlinika, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anton V. Barsukov,
KardioKlinika,
25 Kuznetsovskaya str., St Petersburg,
196105 Russia.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Received 1 January 2024;
accepted 27 February 2024.

Abstract

Background. Controlled arterial hypertension (HTN) does not mean complete regression of preclinical target organ damage. **Objective.** To study the relationship between indicators characterizing the structural and functional state of the kidneys and retina in middle-aged patients with uncomplicated HTN, receiving combination antihypertensive therapy (AHT) and having office systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure levels < 140 and < 90 mmHg. **Design and methods.** We examined 87 patients (65 males and 22 females, average age $50,5 \pm 4,87$ years) with stage I and II HTN without clinically significant concomitant pathology taking double combined AHT (group average office level of SBP and DBP $134 \pm 12,3$ and $84 \pm 14,5$ mmHg, respectively). For at least the previous 12 months, patients had regularly received voluntary dual combination AHT based on pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. HTN patients underwent a comprehensive assessment of the

structural and functional state of the kidneys and fundus of the eye. To assess the relationships between biomarkers of kidney and retinal damage in the examined individuals within the entire set of studied parameters, correlation analysis and comparative analysis of the same quantitative (renal or retinal) indicators were used in subgroups of individuals divided according to a conditionally selected qualitative characteristic corresponding to the norm or deviation from the norm (value central retinal arterial equivalent (CRAE $\geq$ or $<$ 145 μ m), central retinal venous equivalent (CRVE $\geq$ or $<$ 227 μ m), albumin-creatinine ratio (ACR $\geq$ or $<$ 10 mg/g), foveal avascular zone area (FAZ $\geq$ or $<$ 0,36 mm²). Statistical processing of data was carried out using the Basic Statistics / Tables modules of the application package Statistica for Windows (version 12). The relationship between quantitative renal and retinal indicators was studied using the Pearson r correlation coefficient. Comparative analysis of quantitative parameters within the examined group, conditionally subdivided according to a certain qualitative criterion, was performed using the nonparametric Mann-Whitney U-test. **Results.** CRVE values directly correlated with ACR ($r = 0,30$; $p = 0,037$), FAZ area — with ACR ($r = 0,40$; $p = 0,005$), subfoveal choroidal thickness (SCT) — with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r = 0,45$; $p = 0,001$); CRAE values inversely correlated with serum urea ($r = -0,34$; $p = 0,019$), SCT — with serum creatinine ($r = -0,36$; $p = 0,011$). Patients with ACR $\geq$ 10 mg/g compared with patients with ACR $<$ 10 mg/g were characterized by significantly lower values of the retinal arteriovenous ratio ($0,646 \pm 0,09$ and $0,689 \pm 0,08$, respectively, $p = 0,016$). Patients with FAZ area $\geq$ 0,36 mm² compared with those with FAZ area $<$ 0,36 mm² had higher proteinuria values ($0,101 \pm 0,13$ and $0,075 \pm 0,14$ mg/g, respectively, $p = 0,01$). **Conclusions.** Middle-aged patients with uncomplicated HTN without clinically significant concomitant pathology, receiving double combined AHT, demonstrate significant associations of indicators characterizing the structural and functional state of the kidneys and retinal microcirculation in terms of their preclinical damage.

Key words: hypertension, middle age, dual combination antihypertensive therapy, target organ, kidney, retina, correlation

For citation: Barsukov AV, Yasenovets MV, Borisova EV, Glebova SA, Maltsev DS, Burnasheva MA, Kulikov AN, Grigoriev SG. The relationship between renal and retinal parameters in uncomplicated hypertension in middle-aged people. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(1):94–108. doi:10.18705/1607-419X-2024-2396. EDN: RXFGDV

Введение

Доклиническое повреждение органов-мишеней (ПОМ) при артериальной гипертензии (АГ) ассоциировано с повышенным кардиоваскулярным риском и летальностью. Замедление прогрессирования и даже частичный регресс структурно-функциональных изменений в головном мозге, сердце, почках, сетчатке, центральных и периферических артериях рассматривается как суррогатный маркер эффективности лечебных мероприятий при гипертонической болезни (ГБ). В большинстве случаев опосредованное эссенциальной гипертензией повреждение целевых органов формируется на протяжении длительного времени — нескольких лет и даже десятилетий. Количественные критерии доклинического ПОМ детализированы и представлены в актуальных отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [1–5]. Критерии доклинических изменений в органах-мишенях постепенно уточняются и дополняются, что находит отражение в обновляемых экспертных документах. Внедрение в реальную клиническую практику современных методов визуализации позволяет улучшить детекцию ПОМ у пациентов с АГ [6, 7]. Нефро- и ретинопатия — типичные примеры микрососудистых органных изменений при ГБ. Критерием

доклинического поражения почек считается альбуминурия (суточная экскреция альбумина 30–300 мг или альбумин-креатининовое соотношение (АКС) в разовой утренней порции мочи 30–300 мг/г) или снижение выделительной функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м²) [1, 3, 5]. Об ассоциированном с АГ поражении сетчатки убедительно свидетельствует наличие геморрагий, экссудатов, отека диска зрительного нерва. Вместе с тем начальные офтальмоскопические изменения глазного дна (гипертоническая ангиопатия сетчатки 1–2-й степени по общепринятой классификации Keith–Wagener–Barker [8]) считаются неспецифичными в аспекте оценки значимости влияния АГ на этот орган-мишень [9].

Глаз представляет собой уникальный объект для неинвазивного изучения микроциркуляции, что, безусловно, может быть полезным для риск-стратификации пациентов с АГ. Ставшие доступными в последние годы высокотехнологичные методики изучения глазного дна позволили с большей точностью оценивать особенности микроваскулярных изменений (в частности, сканирующая лазерная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА)) [10]. Калиброметрические со-

судистые показатели (центральный артериальный (ЦАЭС) и венозный (ЦВЭС) эквиваленты сетчатки), ретинальное артериовенозное соотношение (АВС), степень извитости вен и венул сетчатки, площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) — кандидатные (с точки зрения их включения в экспертные рекомендательные документы) индикаторы влияния системной гипертензии на состояние глазного дна как органа-мишени.

Такие биомаркеры, как индекс массы миокарда левого желудочка [6], скорость пульсовой волны [11, 12], лодыжечно-плечевой индекс [13], толщина каротидного комплекса интима-медиа [14, 15], каротидная атеросклеротическая бляшка [16], индекс коронарного кальция [13] у пациента с АГ наряду с традиционными сердечно-сосудистыми факторами могут играть важную дополняющую роль в стратификации суммарного риска.

Имеются многочисленные сообщения о возможности профилактики возникновения и даже достижения регресса некоторых структурно-функциональных изменений органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка, альбуминурии, нарушения выделительной функции почек, толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки и некоторых других детерминант) на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) [17–20]. Представляется очевидным, что доклинические изменения в целевых органах, достигаемые на фоне АГТ, могут носить симультанный характер.

Цель исследования — изучить взаимосвязь показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние почек и сетчатки, у пациентов среднего возраста с неосложненной ГБ, получающих комбинированную АГТ и имеющих офисный уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления < 140 и < 90 мм рт. ст.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 87 пациентов с ГБ I или II стадии, получавших тот или иной произвольный вариант двойной комбинированной АГТ, основанной на фармакологической блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В соответствии с дизайном работы, офисный уровень артериального давления (АД) у участников исследования соответствовал высокому нормальному или нормальному диапазону значений. Стадию ГБ, степень АГ и эффективность контроля заболевания определяли согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям по АГ [1]. Все паци-

енты — участники научного исследования добровольно подписали информированное согласие.

У обследованных лиц с ГБ выполняли следующие лабораторно-инструментальные исследования: биохимический анализ крови (общий холестерин, триглицериды, глюкоза, креатинин с определением рСКФ (мл/мин/1,73 м²) по формуле СКД-EPI [21]; АКС в одноразовой утренней порции мочи; амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД); сканирующая лазерная офтальмоскопия со стандартизацией калиброметрических сосудистых показателей посредством расчета ЦАЭС (мкм) и ЦВЭС (мкм) по модифицированной формуле Парра–Хаббарда–Кнудтсона [22] и расчета АВС по формуле ЦАЭС/ЦВЭС; ОКТА на уровне поверхностного капиллярного сплетения сетчатки с целью определения площади ФАЗ (мм²) и структурная оптическая когерентная томография для измерения субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ, мкм). Площадь ФАЗ оценивали с помощью протокола Angio Retina 6-mm, для анализа использовали значение автоматического измерения ФАЗ. СТХ измеряли вручную на кросс-секционных сканах протокола Cross-line, центрированного в фовеа. Методологию и интерпретацию данных ОКТА и оптической когерентной томографии осуществляли с учетом накопленного собственного опыта и других экспертных оценок [23–27].

Критериями исключения из исследования считали: возраст моложе 45 лет и старше 55 лет, симптоматические гипертензии, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и иные ассоциированные с атеросклерозом заболевания, некоронарогенные заболевания миокарда, заболевания клапанного аппарата сердца, фибрилляцию предсердий и другие нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек (ХБП) IV и V стадии, заболевания органов дыхания с дыхательной недостаточностью > 1 стадии, нарушения функции печени, нарушение тиреоидной функции, сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов, ожирение, острые воспалительные процессы или обострения хронических заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование, а также заболевания и повреждения органа зрения (проникающие ранения глаза в анамнезе, патология век, склеры, роговицы, радужной оболочки, стекловидного тела, катаракта, включая ранее прооперированную, глаукома, миопия высокой степени, дистрофия и отслойка сетчатки, гипертоническая ангиопатия сетчатки 3-й и 4-й стадий по классификации Keith–Wagener–Barker).

В таблице 1 приведена характеристика основных клинико-демографических и лабораторно-инструментальных ренальных и ретинальных по-

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ (n = 87)

Параметр	M ± s.d./%
Возраст, годы	50,4 ± 4,9
Доля мужчин, %	75
ИМТ, кг/м ²	28,5 ± 4,0
Статус курения, % лиц	35
Риск по шкале SCORE2, %	13,25 ± 4,58
Офисное САД, мм рт. ст.	134 ± 12,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	84 ± 14,5
Офисная ЧСС, в 1 мин.	74,7 ± 8,7
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	133 ± 15,4
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	82,6 ± 10,2
Среднесуточная ЧСС, в 1 мин.	71,3 ± 10,6
ОХС, ммоль/л	5,49 ± 1,02
ТГ, ммоль/л	1,79 ± 1,11
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,52 ± 0,99
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	90,9 ± 13,7
рСКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	81,7 ± 12,8
АКС, мг/г	3,76 ± 1,39
Площадь ФАЗ, мм ²	0,298 ± 0,12
СТХ, мкм	318 ± 93,3
ЦАЭС, мкм	139 ± 18,4
ЦВЭС, мкм	214 ± 29,7
Ретинальное АВС, ед.	0,657 ± 0,08
Доля пациентов, получавших комбинацию «ИАПФ + Д», %	51
Доля пациентов, получавших комбинацию «ИАПФ + БКК», %	16
Доля пациентов, получавших комбинацию «БРА + Д», %	18
Доля пациентов, получавших комбинацию «БРА + БКК», %	15

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; SCORE — systemic coronary risk evaluation (суммарная оценка коронарного риска); САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; АКС — альбумин-креатининовое соотношение; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; АВС — артериовенозное соотношение; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; Д — тиазидный (тиазидоподобный) диуретик; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

казателей у участников исследования. Как следует из представленных в таблице 1 данных, участники исследования относились к категории лиц среднего возраста. 75 % из них составляли мужчины, индекс массы тела (ИМТ) превышал норму, но не

достигал критериев ожирения, среднегрупповой уровень офисного САД и ДАД соответствовал категории высокого нормального АД, а среднесуточные значения САД и ДАД, полученные при амбулаторном СМАД, указывали на наличие незначи-

тельной АГ. Частота сердечных сокращений при измерении в офисных условиях была нормальной. Треть пациентов регулярно увлекались табакокурением. Гликемия натощак соответствовала верхней границе нормы. Уровни общего холестерина и триглицеридов незначительно-умеренно превышали норму (с учетом представлений о категории риска у обследованных лиц). В обследованной выборке пациентов расчетный 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (шкала SCORE2) оказался высоким. Сывороточное содержание креатинина и рСКФ по формуле CKD-EPI (с учетом отсутствия структурных изменений в почках) находились в референсном диапазоне значений. Лица с ГБ характеризовались нормальной альбуминурией по показателю АКС в разовой порции мочи [21, 28]. Участники исследования характеризовались нормальными величинами площади ФАЗ, СТХ, ЦВЭС, ретинального АВС, при этом показатель ЦАЭС оказался несколько ниже определенного ранее в нормотензивной средневозрастной популяции диапазона значений [22, 29].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью модулей Basic Statistics / Tables (базовые статистики и таблицы) пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 12). В таблице исходных показателей данные представили как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm s.d.$) или как % от группы. По методу Колмогорова–Смирнова проверили соответствие законов распределения количественных показателей нормальному закону. Анализ признаков, соответствующих нормальному закону, проводили с помощью параметрических методов, а отличных от нормального — с помощью непараметрических методов. Изучение связи между количественными ренальными и ретинальными показателями осуществляли с помощью коэффициента корреляции r Пирсона. Сравнительный анализ количественных параметров в пределах обследованной группы, условно подразделенной по определенному качественному признаку, выполняли с применением непараметрического U -критерия Mann–Whitney. Значимым признавался уровень $p < 0,05$. При обработке и аналитической оценке данных учитывали мнение экспертов в области медико-статистических исследований [30, 31].

Результаты

Ниже приведены результаты корреляционного и сравнительного анализов совокупности изученных ренальных и ретинальных количественных показателей у пациентов с ГБ, имеющих удовлетворительный контроль АГ по данным офисного измерения АД.

В таблице 2 отражены статистически значимые корреляции изученных ренальных и офтальмических показателей в группе обследованных лиц. Сильными считали корреляции при коэффициенте корреляции $r \geq 0,7$, умеренными при $r = 0,3–0,69$, слабыми при $r < 0,3$. Большинство связей оказались слабыми или умеренными. Как следует из таблицы 2, значения ЦВЭС прямо коррелировали с АКС ($r = 0,30$), площадь ФАЗ — с АКС ($r = 0,40$), СТХ — с рСКФ ($r = 0,45$), СТХ — с ретинальным АВС ($r = 0,77$); значения ЦАЭС обратно коррелировали с мочевиной сыворотки ($r = -0,37$), СТХ — с креатинином сыворотки ($r = -0,36$).

На рисунках 1–4 изображены отдельные варианты ассоциаций: между соотношением альбумин/креатинин и площадью ФАЗ, соотношением альбумин/креатинин и ЦВЭС, СТХ и рСКФ по креатинину, СТХ и сывороточным уровнем креатинина в группе пациентов с ГБ.

Для оценки ренально-ретинальных взаимосвязей у обследованных лиц с ГБ в пределах всей совокупности изученных параметров нами также были проведены сравнения одноименных количественных (ренальных или ретинальных) показателей в подгруппах лиц, условно разделенных по качественному признаку. Эти сравнения выполнены с применением непараметрического U -критерия Mann–Whitney.

В данном аспекте нами была отработана гипотеза, что обследованные пациенты с ГБ, условно разделенные на подгруппы по признакам соответствия показателей нормативным диапазонам: ЦАЭС $\geq$ или < 145 мкм; ЦВЭС $\geq$ или < 227 мкм; площадь ФАЗ $\geq$ или $< 0,36$ мм²; СТХ $\geq$ или < 270 мкм; АКС $\geq$ или < 10 мг/г, могут иметь различия при сравнении у них одноименных ренальных или ретинальных показателей. Эти диапазоны нами были выбраны с учетом литературных данных о максимальном соответствии указанных показателей таковым у здоровых людей среднего возраста [22, 27, 28]. Нам не удалось выявить ассоциаций изученных показателей в подгруппах лиц, разделенных по признаку большей и меньшей величины ЦАЭС, ЦВЭС, СТХ. Ниже приведены установленные различия изученных одноименных показателей (с указанием среднего значения и стандартного отклонения): при сравнении значения ретинального АВС у лиц, имеющих АКС ≥ 10 и < 10 мг/г; при сравнении значения АКС у пациентов с площадью ФАЗ $\geq 0,36$ и $< 0,36$ мм². Так, пациенты с АКС ≥ 10 мг/г по сравнению с пациентами с АКС < 10 мг/г характеризовались значительно меньшими величинами ретинального АВС ($0,646 \pm 0,09$ и $0,689 \pm 0,08$ соответственно, $p = 0,016$). У больных с площадью ФАЗ $\geq 0,36$ мм² по сравнению с те-

**ЗНАЧИМЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ РЕНАЛЬНЫХ И РЕТИНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Показатель № 1	Показатель № 2	Коэффициент корреляции r	Значение p
ЦВЭС, мкм	АКС, мг/г	0,30	0,037
ЦАЭС, мкм	Мочевина, ммоль/л	-0,34	0,019
Площадь ФАЗ, мм ²	АКС, мг/г	0,40	0,005
СТХ, мкм	Креатинин, мкмоль/л	-0,36	0,011
СТХ, мкм	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,45	0,001
СТХ, мкм	АВС, ед	0,77	< 0,001

Примечание: ЦВЭС — центральный венозный эквивалент сетчатки; ЦАЭС — центральный артериальный эквивалент сетчатки; ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи; АКС — альбумин-креатининовое соотношение; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; АВС — артериовенозное соотношение.

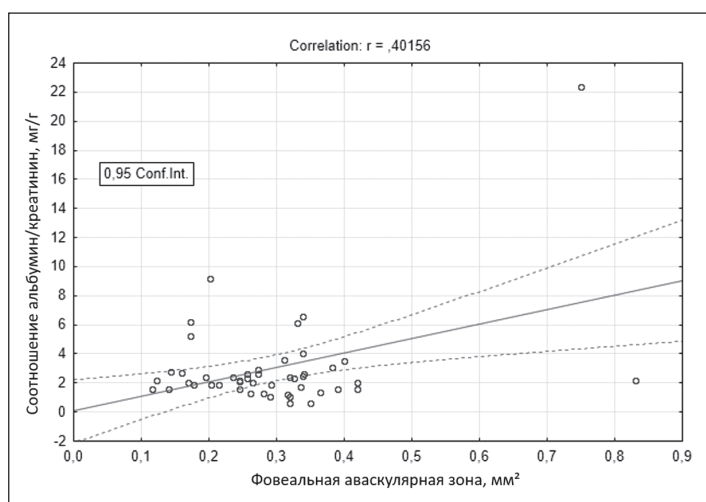


Рисунок 1. Взаимосвязь соотношения альбумин/креатинин и площади фовеальной аваскулярной зоны у пациентов с гипертонической болезнью

Примечание: $r = 0,40$; $p = 0,005$.

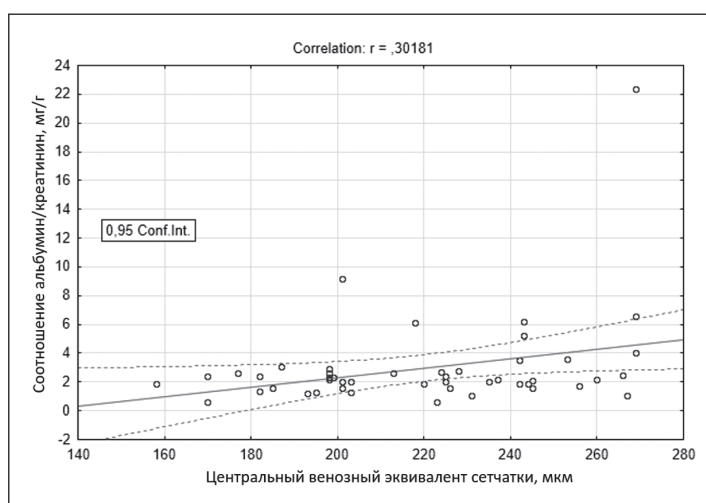


Рисунок 2. Взаимосвязь соотношения альбумин/креатинин и центрального венозного эквивалента сетчатки у пациентов с гипертонической болезнью

Примечание: $r = 0,30$; $p = 0,037$.

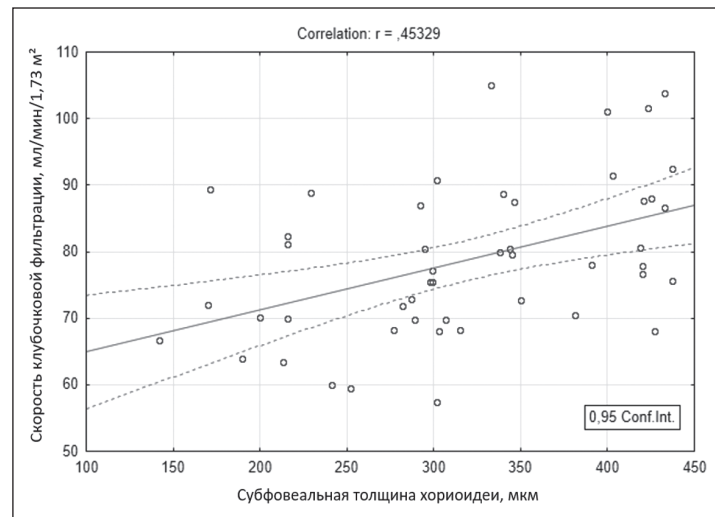


Рисунок 3. Взаимосвязь расчетной скорости клубочковой фильтрации и субфовеальной толщины хориоидеи у пациентов с гипертонической болезнью

Примечание: $r = 0,45$; $p = 0,001$.

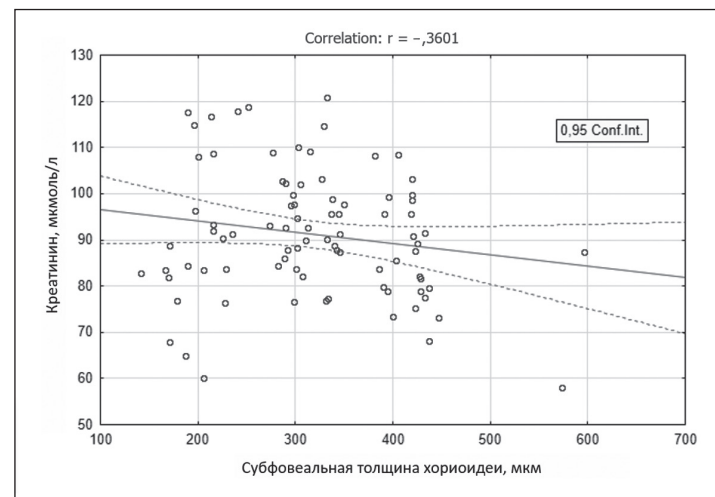


Рисунок 4. Взаимосвязь сыровоточного уровня креатинина и субфовеальной толщины хориоидеи у пациентов с гипертонической болезнью

Примечание: $r = -0,36$; $p = 0,011$.

ми, кто имел площадь ФАЗ $< 0,36$ мм², были выше значения суточной протеинурии ($0,101 \pm 0,13$ и $0,075 \pm 0,14$ мг/г соответственно, $p = 0,01$). На рисунках 5 и 6 показаны сравнения величин ретинального АВС у лиц с АКС $\geq$ или < 10 мг/г, а также величин суточной протеинурии у пациентов с площадью ФАЗ $\geq$ или $< 0,36$ мм² соответственно.

Обсуждение

Таким образом, в результате проведенного корреляционного анализа всей совокупности данных, у пациентов с ГБ (имевших удовлетворительный контроль АГ по данным офисного измерения АД) был обнаружен ряд положительных и отрицательных ассоциаций среди показателей, характеризу-

ющих структурно-функциональное состояние почек и сетчатки как органов-мишеней системной гипертензии, что демонстрирует simultанность их поражения. Примечательно, что в большей части случаев в среднем по группе ренальные и ретинальные показатели находились в референсном диапазоне значений. Так, концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови отрицательно коррелировали со значениями центрального ЦАЭС и СТХ (то есть чем хуже выделительная функция почек, тем уже артериолы сетчатки и тоньше хориоидея), площадь ФАЗ была взаимосвязанной с величиной АКС (то есть чем больше альбуминурия, тем больше ФАЗ на уровне поверхностного сосудистого сплетения сетчатки).

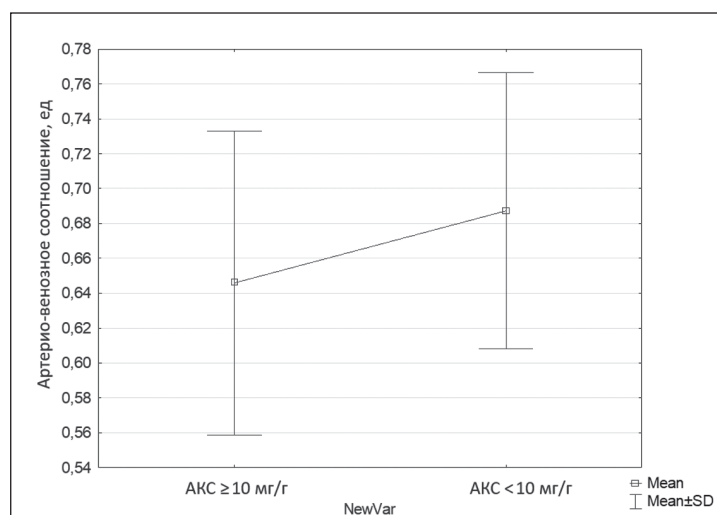


Рисунок 5. Сравнение значений суточной протеинурии у пациентов с гипертонической болезнью, разделенных на подгруппы в зависимости от величины альбумин-креатининового соотношения ($\geq$ или < 10 мг/г)

Примечание: АКС — альбумин-креатининовое соотношение; Mean $\pm$ SD — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

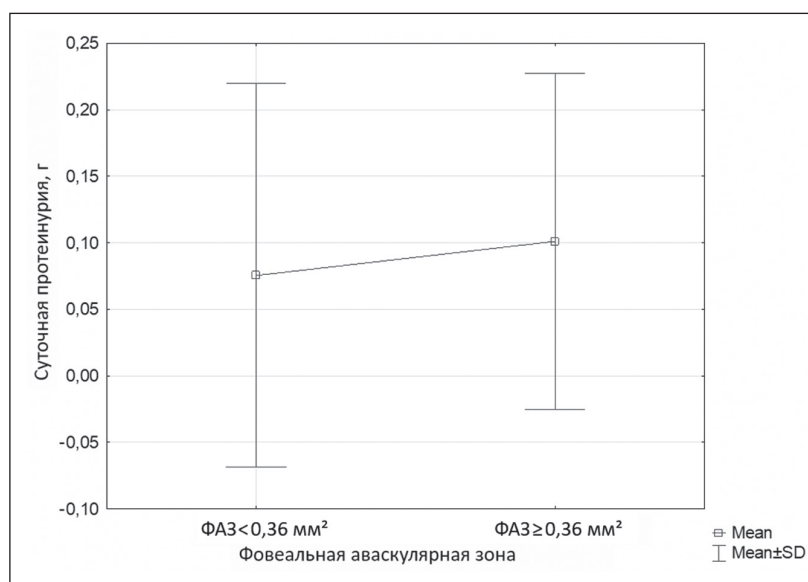


Рисунок 6. Сравнение значений суточной протеинурии у пациентов с гипертонической болезнью, разделенных на подгруппы в зависимости от величины площади фовеальной аваскулярной зоны ($\geq$ или $< 0,36$ мм²)

Примечание: ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона; Mean $\pm$ SD — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Данные сравнительного анализа с применением непараметрического U-критерия Mann–Whitney показали, что превышение условной референсной отметки АКС в разовой суточной порции мочи ≥ 10 мг/г ассоциировано с уменьшением ретинального АВС, а превышение условной референсной границы площади ФАЗ ($\geq 0,36$ мм²) ассоциировано с увеличением суточной протеинурии. В целом результаты корреляционного и сравнительного анализа указали на наличие взаимосвязей почечных

показателей и параметров глазного дна у пациентов с ГБ, получающих комбинированную АГТ.

Взаимосвязь почечной дисфункции и микросудистых изменений глазного дна у пациентов высокого кардиоваскулярного риска является предметом научных дискуссий. Установлено, что ХБП — фактор, потенциально ассоциируемый с ретинальной сосудистой патологией (РСП). Последняя включает ряд глазных заболеваний, поражающих кровеносные сосуды сетчатки, наиболее распространенными

из которых считаются гипертоническая ретинопатия III–IV стадий, окклюзия вен сетчатки, окклюзия артерий сетчатки, диабетическая ретинопатия. На начальных стадиях РСРП часто остается незамеченной. Нередко к моменту установления диагноза с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии, фотографирования глазного дна ОКТА сосудистая ретинопатия уже характеризуется необратимостью повреждений с выявлением на глазном дне твердых экссудатов, микроаневризм, кровоизлияний, локализованного сужения сосудов, артериовенозных перекрестов и ишемических некрозов нервных волокон [32, 33].

Исследование глазного дна с помощью современных визуализирующих технологий предоставляет уникальную возможность для неинвазивной оценки микроциркуляторного русла сетчатки, изменения которого могут указывать на протекающую микрососудистую патологию в других частях тела. В опубликованных на данную тему исследованиях для количественной оценки ретинальной микроциркуляции обычно использовались измерения калибра сосудов сетчатки (ЦАЭС, ЦВЭС, ретинальное АВС), реже изучались площадь ФАЗ, фрактальная размерность и извитость венул глазного дна [34].

В 13-летнем обсервационном исследовании, выполненном в популяции Тайваня (85596 пациентов с ХБП и 85596 пациентов без ХБП), было показано, что новые случаи РСРП чаще регистрировались среди лиц с почечной дисфункцией (скорректированное отношение риска при межкогортном сравнении составило 2,30 [2,16–2,44]). Примечательно, что ХБП оказалась значимым фактором риска развития РСРП независимо от возраста, наличия СД или АГ [35]. Уравнивание когорт с ХБП и без ХБП по возрасту, полу, уровню АД, сывороточной концентрации липидов, коморбидным состояниям сохранило значимость ХБП как фактора риска ретинальной васкулярной патологии.

В другой валидной выборке пациентов ($n = 1860$, средний возраст 62 года, доля лиц с АГ 27%, доля лиц с СД 2-го типа 23%, доля лиц с ССЗ 8%, средняя рСКФ 70 мл/мин/м^2) была установлена ассоциация степени извитости венул сетчатки и снижения выделительной функции почек. Примечательно, что эта связь не зависела от широкого спектра потенциальных факторов, прямо или косвенно влияющих на состояние органов-мишеней (возраст, пол, ИМТ, уровень образования, СД 2-го типа, атеросклеротические ССЗ, статус курения, величина САД, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, прием антигипертензивных препаратов) [34]. В некоторых популяционных исследованиях была обнаружена

корреляция между сужением артериол глазного дна (то есть уменьшением ЦАЭС) и почечной дисфункцией среди пациентов с АГ, у которых рСКФ составляла $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [36–38].

В пилотном исследовании с участием лиц без СД и почечной дисфункции ($n = 80$, средний возраст 47 лет, 51% женщин, 36% лиц с АГ, рСКФ $117 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) была продемонстрирована положительная ассоциация ЦАЭС, ЦВЭС с рСКФ ($r = +0,31$, $p = 0,005$ and $r = +0,30$, $p = 0,006$ соответственно). ЦАЭС и ретинальное АВС обратно коррелировали с АКС ($r = -0,34$, $p = 0,002$; $r = -0,41$; $p = 0,0002$ соответственно). Выявленные взаимосвязи сохраняли свою статистическую значимость даже после учета потенциальных факторов, оказывающих влияние на состояние микроциркуляторного русла сетчатки и почек [39].

В собственном исследовании изменения калибра артериол сетчатки отрицательно коррелировали с экскрецией альбумина с мочой у обследованных нами лиц с ГБ. Известна роль почечного перфузионного давления и, более конкретно, внутрисердечного давления в развитии альбуминурии. В нашей работе не было получено значимых взаимосвязей АД с диаметром ретинальных сосудов и состоянием почечной функции (что может быть обусловлено удовлетворительным контролем заболевания на фоне комбинированной АГТ). Вместе с тем сообщается, что реакция артериол глазного дна на динамику системного АД представляет собой процесс ауторегуляции [40, 41], аналогичный тому, который наблюдается в клубочковых артериолах и направлен на защиту почек от вредного воздействия внутриклубочковой гипертензии [42].

В перекрестном исследовании с участием 126 пациентов с ХБП I–IV стадии было отмечено, что значения ЦАЭС и ЦВЭС прогрессивно снижались по мере ухудшения выделительной функции почек [43]. В общепопуляционном исследовании ARIC, проведенном с участием 10056 человек, исходно уровень креатинина сыворотки оказался не связанным с диаметром сосудов сетчатки, тогда как увеличение креатининемии в динамике 6-летнего наблюдения сопровождалось уменьшением значений ЦАЭС и ЦВЭС [44]. В некоторых других исследованиях не была продемонстрирована значимая взаимосвязь между калибром артериол и венул глазного дна, с одной стороны, и состоянием функционального состояния почек, с другой, среди пожилых лиц высокого сердечно-сосудистого риска [45–48].

Выявленные в нашем и некоторых других исследованиях корреляции калиброметрических показателей сетчатки с функцией почек указывают на общие детерминанты этих доклинических ПОМ.

Твердо доказано, что глаза имеют сосудистые структуры, аналогичные таковым в почках. Более того, сетчатка и мембрана клубочка почки обладают схожими путями развития в антенатальном периоде [49, 50]. В 1836 году Ричард Брайт впервые обратил внимание на связь между заболеванием почек и слепотой [51]. Намного позже в нескольких исследованиях была обнаружена связь ХБП с окклюзией вен сетчатки и диабетической ретинопатией [52, 53]. Кроме того, было показано, что нарушения ретиальной микроциркуляции являются прогностическим фактором в аспекте развития и прогрессирования почечной дисфункции. ХБП и РСП имеют общие сердечно-сосудистые факторы риска (АГ, СД, курение и ожирение) [49, 54].

Наличие патологических микрососудистых изменений в гломерулярном аппарате почек и сетчатке у пациентов с ГБ в определенной мере подтверждает системность субклинического вовлечения органов-мишеней. Сходство морфологии и физиологии микрососудистых элементов почек и глазного дна, почечных мезангиальных клеток и перицитов сетчатки может указывать на единство механизмов, приводящих к ПОМ [49]. Симультианность изменений структурно-функционального состояния почек и глазного дна также может указывать на общность патологических процессов в микроциркуляторном русле. Патологические механизмы ренальной и ретиальной микроваскулопатии включают: нарушение сосудорасширяющего ответа, опосредованного оксидом азота, избыточную продукцию эндотелиальных факторов роста, хроническое низкоинтенсивное воспаление, гемодинамическую дисрегуляцию, нарушение фибринолитической способности, усиленную агрегацию тромбоцитов, активацию перекисного окисления липидов и редокс-чувствительных провоспалительных генных продуктов, накопление конечных продуктов гликирования [55–58].

Универсальным механизмом, связывающим субклинические изменения со стороны функции почек и глазного дна может служить эндотелиальная дисфункция. Этот довод подкрепляется выявленной ранее среди пациентов высокого риска ассоциацией альбуминурии с сердечно-сосудистыми событиями, отражающими системное повреждение эндотелия капилляров с повышенной проницаемостью [59]. У взрослых пациентов с АГ установлена ассоциация между низкой массой тела при рождении и малым диаметром артериол сетчатки, а также уменьшенным количеством почечных клубочков [60–62]. Этот аспект в нашем исследовании не изучался, поэтому влияние массы тела при рождении обследованных лиц на характер ренально-ретиальных

ассоциаций может рассматриваться как гипотетическое. В целом эти многочисленные научные данные могут свидетельствовать об уникальной роли почечной дисфункции в развитии и прогрессировании РСП в спектре других хорошо известных факторов риска ретинопатии.

Изменение калибра артериол и венул сетчатки, микроваскулярных структур почек связано с различными патофизиологическими процессами, которые остаются до настоящего времени не вполне объяснимыми. Наряду с учетом ренального статуса, при интерпретации изменений микрососудистого русла глазного дна у пациентов с АГ следует принять во внимание неоднотипность факторов патогенеза артериолярной вазоконстрикции и веноулярной дилатации. Так, установлено, что меньший калибр артериол сетчатки ассоциирован с более старшим возрастом, более высокими значениями АД в анамнезе, наличием ожирения, развитием СД 2-го типа и ИБС в будущем. Вместе с тем больший диаметр венул сетчатки связан с более молодым возрастом, натошковой гипергликемией или СД 2-го типа, дислипидемией, низкоинтенсивным системным воспалением, курением сигарет; повышенным риском мозгового инсульта и ИБС в будущем [63].

С учетом собственных данных и ряда исследований, выполненных другими авторами, следует считать, что рутинное обследование сетчатки должно быть включено в программу диагностического скрининга у пациентов с ХБП, а проявление настоятельности в отношении симптомов и признаков РСП у лиц с почечной дисфункцией следует культивировать как среди пациентов, так и среди врачей актуальных специальностей. Кроме того, понимание связи между структурно-функциональными ренальными и ретиальными изменениями может привести к разработке новых стратегий диагностики и лечения поражения органов-мишеней. Достижения в области методов визуализации сетчатки позволяют эффективно выявлять микроангиопатические изменения глазного дна. Эти инновации открывают серьезные перспективы для оценки того, насколько конкретные анатомические особенности сетчатки и ее микроциркуляторного русла коррелируют с показателями структурно-функционального состояния почек.

Заключение

У пациентов среднего возраста с неосложненной ГБ, получающих комбинированную АГТ, наблюдаются значимые ассоциации показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние почек и микроциркуляторного русла сетчатки. АКС прямо коррелирует с ЦВЭС и пло-

щадью ФАЗ, а СТХ имеет отрицательную взаимосвязь с рСКФ.

Нахождение площади ФАЗ в диапазоне значений $\geq 0,36$ мм² ассоциировано с относительным увеличением АКС, при этом нахождение суточной протеинурии в диапазоне ≥ 10 мг/г ассоциировано с относительным уменьшением ретинального АВС.

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., 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 ZhD, 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. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
6. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2017;35(9):1727–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000001396
7. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dell'Oro R, Seravalle G, Grassi G. White-coat hypertension without organ damage: impact on long-term mortality, new hypertension, and new organ damage. Hypertension. 2022;79(5):1057–1066. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792
8. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci. 1974;268(6):336–345. doi:10.1097/00000441-197412000-00004
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension. 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
10. Барсуков А. В., Ясеновец М. В., Щербаклова К. А., Яковлев В. В., Чумак Б. А., Борисова Е. В. и др. Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы. CardioСоматика. 2022;13(4):213–222. doi:10.17816/CS196005 [Barsukov AV, Yasenovets MV, Shcherbakova KA, Yakovlev VV, Chumak BA, Borisova EV et al. The fundus of the eye as a target organ in hypertension: a review of the literature. CardioSomatics. 2022;13(4):213–222. doi:10.17816/CS196005. In Russian].
11. Ротарь О. П., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Могучая Е. В., Алиева А. С., Орлов А. В. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970 [Rotar OP, Boiarinova MA, Tolkunova KM, Moguchaia EV, Alieva AS, Orlov AV et al. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970. In Russian].
12. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
13. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308(8):788–795. doi:10.1001/jama.2012.9624
14. Парцерняк А. С., Крюков Е. В., Цыган В. Н., Халимов Ю. Ш., Антюхин М. А. Метаболический синдром и атеросклероз у молодых мужчин. Лечение и профилактика. 2021;11(4):5–11 [Parcernyak AS, Kryukov EV, Tsygan VN, Khalimov YSh, Antyukhin MA. Metabolic syndrome and atherosclerosis in young men. Treatment and Prevention. 2021;11(4):5–11. In Russian].
15. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(15):1600–1607. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075
16. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010;31(7):883–891. doi:10.1093/eurheartj/ehp546
17. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS et al., LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA. 2004;292(19):2343–2349. doi:10.1001/jama.292.19.2343
18. Barron AJ, Hughes AD, Sharp A, Baksi AJ, Surendran P, Jabbour RJ et al., ASCOT Investigators. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. Hypertension. 2014;63(2):252–258. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01360
19. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction — a LIFE review. J Electrocardiol. 2014;47(5):630–635. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003

20. Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerds E, Losi MA, Canciello G et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e004152. doi:10.1161/JAHA.116.004152
21. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement.* 2013;3(1):1–150. doi:10.1038/kisup.2012.73
22. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res.* 2003;27(3):143–149. doi:10.1076/ceyr.27.3.143.16049
23. Kulikov AN, Maltsev DS, Burnasheva MA. Improved analysis of foveal avascular zone area with optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(12):2293–2299. doi:10.1007/s00417-018-4139-x
24. Maltsev DS, Kulikov AN, Burnasheva MA, Chhablani J. Percentage choroidal thickness: another view on analysis of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(5):386–391. doi:10.1080/08820538.2019.1636096
25. Burnasheva MA, Maltsev DS, Kulikov AN, Sherbakova KA, Barsukov AV. Association of chronic paracentral acute middle maculopathy lesions with hypertension. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(5):504–509. doi:10.1016/j.oret.2019.12.001
26. Hormel TT, Jia Y. OCT angiography and its retinal biomarkers [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2023;14(9):4542–4566. doi:10.1364/BOE.495627
27. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmologica.* 2019;97(1):7–14. doi:10.1111/aos.13859
28. Johnson DW. Global proteinuria guidelines: are we nearly there yet? *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):89–95. PMID: 21611082
29. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(12):5548–5555. doi:10.1167/iovs.17-22036
30. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2011:318 [Junkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. Mathematical and statistical processing of medical research data, 3rd ed., add. St. Petersburg: VMedA, 2011:318. In Russian].
31. Сыса А. Г., Живицкая Е. П. Статистический анализ в биологии и медицине: учебно-методическое пособие. Минск: ИВЦ Минфина, 2018. 138 с. [Sysa AG, Zhivitskaya EP. Statistical analysis in biology and medicine: educational and methodological manual. Minsk: Information Computing Center of the Ministry of Finance. 2018. 138 p. In Russian].
32. Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R et al.; CRIC Study Group. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(9):1136–1144. doi:10.1001/archophthalmol.2012.1800
33. Amanda N, Long AN, Dagogo-Jack S. The comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(4):244–251. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00434.x
34. O'Neill RA, Maxwell AP, Kee F, Young I, McGuinness B, Hogg RE et al. Association of retinal venular tortuosity with impaired renal function in the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):382. doi:10.1186/s12882-020-02031-0
35. Lin CJ, Tien PT, Lai CT, Hsia NY, Chang CH, Yang YC et al. Chronic kidney disease as a potential risk factor for retinal vascular disease: a 13-year nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15): e25224. doi:10.1097/MD.0000000000002522
36. Sabanayagam C, Shankar A, Koh D, Chia KS, Saw SM, Lim SC et al. Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population. *Am J Epidemiol.* 2009;169(5):625–632. doi:10.1093/aje/kwn367
37. Baumann M, Schwarz S, Kotliar K, Von Eynatten M, Trucksaess AS, Burjhardt K et al. Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(6):428–433. doi:10.1159/000264650
38. Yau JW, Xie J, Kawasaki R, Kramer H, Shlipak M, Klein R et al. Retinal arteriolar narrowing and subsequent development of CKD Stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):39–46. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.382
39. Daien V, Kawasaki R, Villain M, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A et al. Retinal vascular caliber is associated with renal function in apparently healthy subjects. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4):e283–e288. doi:10.1111/aos.12094
40. Lasta M, Polak K, Luksch A, Garhofer G, Schmetterer L. Effect of NO synthase inhibition on retinal vessel reaction to isometric exercise in healthy humans. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):362–368. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01970.x
41. Terai N, Spoerl E, Pillunat LE, Stodtmeister R. The effect of caffeine on retinal vessel diameter in young healthy subjects. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(7):e524–e528. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02486.x
42. Loutzenhisser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. *Circ Res.* 2002;90(12):1316–24. doi:10.1161/01.res.0000024262.11534.18
43. Ooi QL, Tow FK, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY et al. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1872–1878. doi:10.2215/CJN.10291110
44. Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2469–2476. doi:10.1097/01.ASN.0000136133.28194.E4
45. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):214–24. doi:10.1053/j.ajkd.2005.05.005
46. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”. *Kidney Int.* 2013;84(3):622–623. doi:10.1038/ki.2013.243
47. McGowan A, Silvestri G, Moore E, Silvestri V, Patterson C, Maxwell AP et al. Evaluation of the retinal vasculature in hypertension and chronic kidney disease in an elderly population of Irish nuns. *PLoS One.* 2015;10(9):1–14. doi:10.1371/journal.pone.0136434
48. McKay GJ, Paterson EN, Maxwell AP, Cardwell CC, Wang R, Hogg S et al. Retinal microvascular parameters are not associated with reduced renal function in a study of individuals with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2018;8(1):3931. doi:10.1038/s41598-018-22360-3
49. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms,

and pathways. *Kidney Int.* 2014;85(6):1290–1302. doi:10.1038/ki.2013.491

50. Bodaghi B, Massamba N, Izzedine H. The eye: a window on kidney diseases. *Clin Kidney J.* 2014;7(4):337–338. doi:10.1093/ckj/sfu073

51. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hosp Rep.* 1836;1:380–400.

52. Fang LJ, Dong L, Li YF, Wei WB. Retinal vein occlusion and chronic kidney disease: a meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1945–1952. doi:10.1177/1120672120937669

53. Park HC, Lee YK, Cho A, Han CH, Noh JW, Shin YJ et al. Diabetic retinopathy is a prognostic factor for progression of chronic kidney disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2019;14(7): e0220506. doi:10.1371/journal.pone.0220506

54. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7092151. doi:10.1155/2019/7092151

55. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(9):963–975. doi:10.1093/gerona/gdq074

56. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057–1069. doi:10.7150/ijbs.7502

57. Heitmar R, Varma C, De P, Lau YC, Blann AD. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(11):2257–2265. doi:10.1007/s00417-016-3432-9

58. Escoli R, Oliveira R, Santos P, Lobos A. Kidney diseases with ocular involvement: a systematic review. *Port J Nephrol Hypert.* 2018;32:268–278.

59. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):581–590. doi:10.2215/CJN.03190906

60. Kanda T, Murai-Takeda A, Kawabe H, Itoh H. Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2020;43(9):859–868. doi:10.1038/s41440-020-0451-z

61. Liu M, Lycett K, Wong TY, Kerr JA, He M, Juonala M et al. Do body mass index and waist-to-height ratio over the preceding decade predict retinal microvasculature in 11–12 year olds and midlife adults? *Int J Obes (Lond).* 2020;44(8):1712–1722. doi:10.1038/s41366-020-0584-9

62. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63(6):2113–2122. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x

63. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):74–95. doi:10.1016/j.survophthal.2008.10.003

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», ORCID: 0000-0002-1943-9545, e-mail: avbarsukov@yandex.ru;

Ясеновец Мария Владимировна — врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская

академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-1307-6261, e-mail: eremeeva_m@bk.ru;

Борисова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, главный врач АО «КардиоКлиника», профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-0960-9627, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru;

Глебова Светлана Анатольевна — кандидат медицинских наук, руководитель учебного центра АО «КардиоКлиника», ORCID: 0000-0003-1627-587X, e-mail: glebova-sa@kardioklinika.ru;

Мальцев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0001-6598-3982, e-mail: glaz.med@yandex.ru;

Бурнашева Мария Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0001-7384-2223, e-mail: maria.andreevna1@gmail.com;

Куликов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-5274-6993, e-mail: alexey.kulikov@mail.ru;

Григорьев Степан Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», ORCID: 0000-0003-1095-1216, e-mail: gsg_rj@mail.ru.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Senior Lecturer, Hospital Therapy Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Deputy Chief Physician, KardioKlinika, ORCID: 0000-0002-1943-9545, e-mail: avbarsukov@yandex.ru;

Maria V. Yasenovets, MD, Cardiologist, Hospital Therapy Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-1307-6261, e-mail: eremeeva_m@bk.ru;

Ekaterina V. Borisova, MD, PhD, DSc, Chief Physician, KardioKlinika, Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-0960-9627, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru;

Svetlana A. Glebova, MD, PhD, DSc, Head, Training Center of KardioKlinika, ORCID: 0000-0003-1627-587X, e-mail: glebova-sa@kardioklinika.ru;

Dmitrii S. Maltsev, MD, PhD, DSc, Head, Unit of Ophthalmology Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-6598-3982, e-mail: glaz.med@yandex.ru;

Maria A. Burnasheva, MD, PhD, DSc, Ophthalmologist, Ophthalmology Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-7384-2223, e-mail: maria.andreevna1@gmail.com;

Alexey N. Kulikov, MD, PhD, DSc, Head, Ophthalmology Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-5274-6993, e-mail: alexey.kulikov@mail.ru;

Stepan G. Grigoriev, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Center, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-1095-1216, e-mail: gsg_rj@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.12-008.331.1:616.124.2-007.61]-018-07



Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией

О. С. Павлова, Н. В. Ясюкайт, О. А. Барбук,
Т. Л. Денисевич, Н. В. Затолока,
И. И. Русских, М. Г. Колядко
Республиканский научно-практический
центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Контактная информация:

Павлова Ольга Степановна,
Республиканский научно-практический
центр «Кардиология»,
ул. Р. Люксембург, д. 110Б, Минск,
Беларусь, 220036.
E-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
24.01.24 и принята к печати 26.02.24.

Резюме

Цель исследования — выявить ассоциативную связь между показателями воспаления, гематологическими индексами и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 130 пациентов с неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени и неэффективным контролем артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. Всем пациентам проведен клинический осмотр с определением факторов риска, показателей воспаления — высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), гематологических индексов — индекс системного иммунного воспаления (SII), соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности (MHR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), выполнена эхокардиография. **Результаты.** Выявлена положительная корреляция между показателями воспаления, гематологическими индексами и эхокардиографическими признаками ГЛЖ — MHR и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($r = 0,407$; $p < 0,001$), толщиной задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд) ($r = 0,256$; $p = 0,003$), толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) ($r = 0,311$; $p < 0,001$); уровнем вч-СРБ и относительной толщиной стенок (ОТС) левого желудочка (ЛЖ) ($r = 0,283$; $p = 0,002$), ТЗСЛЖд ($r = 0,202$; $p = 0,043$), ТМЖПд ($r = 0,231$; $p = 0,011$); уровнем ИЛ-6 и ТЗСЛЖд ($r = 0,215$; $p = 0,018$); SII и ТМЖПд ($r = 0,230$; $p = 0,009$), ОТС ЛЖ ($r = 0,205$; $p = 0,019$); NLR и ТМЖПд ($r = 0,227$; $p = 0,009$), ТЗСЛЖд ($r = 0,154$; $p = 0,029$), ОТС ЛЖ ($r = 0,206$; $p = 0,016$). Методом множественной линейной регрессии определены независимые факторы, ассоциированные с увеличением ИММЛЖ у пациентов с АГ, которые включали мужской пол ($\beta = 0,201$), окружность талии (ОТ) ($\beta = 0,258$) и MHR ($\beta = 0,236$) ($p = 0,029$). Независимыми факторами увеличения ТЗСЛЖд у пациентов с АГ являлись ОТ ($\beta = 0,354$) и мужской пол ($\beta = 0,266$) ($p = 0,003$); увеличения ТМЖПд — SII ($\beta = 0,254$), ОТ ($\beta = 0,392$) и мужской пол ($\beta = 0,219$) ($p = 0,021$); а увеличения ОТС ЛЖ — вч-СРБ ($\beta = 0,333$) ($p = 0,001$). **Выводы.** У пациентов с неконтролируемой АГ повышение вч-СРБ, ИЛ-6, SII, MHR и NLR ассоциировано с эхокардиографическими критериями ГЛЖ — ИММЛЖ, ТЗСЛЖд, ТМЖПд и ОТС ЛЖ.

Независимыми факторами увеличения ИММЛЖ являлись ОТ, мужской пол и MHR; ТМЖПд — СИ, ОТ и мужской пол; ОТС ЛЖ — вч-СРБ.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, неспецифическое хроническое воспаление, воспалительные маркеры, гематологические индексы и показатели, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, индекс системного иммунного воспаления СИ, соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности MHR, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам NLR, гипертрофия левого желудочка

Для цитирования: Павлова О. С., Ясюкайт Н. В., Барбук О. А., Денисевич Т. Л., Затолока Н. В., Русских И. И., Колядко М. Г. Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(1):108–120. doi:10.18705/1607-419X-2024-2405. EDN: ESHOJP

Association of inflammatory and hematological indices with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients

O. S. Pavlova, N. V. Yasiukaits, O. A. Barbuk,
T. L. Denisevich, N. V. Zatoloka,
I. I. Russkikh, M. G. Kaliadka
Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”,
Minsk, Belarus

Corresponding author:
Olga S. Pavlova,
Republican Scientific and Practical
Centre “Cardiology”,
110B R. Luxemburg str., Minsk,
Belarus, 220036.
E-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com

Received 24 January 2024;
accepted 26 February 2024.

Abstract

Objective. To identify an associative relationship between inflammatory indicators, hematological indices and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with uncontrolled arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We examined 130 patients with uncomplicated essential HTN I–II with ineffective blood pressure (BP) control ($\geq 140/90$ mmHg). All patients underwent a clinical examination with determination of risk factors, indicators of inflammation — high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α), hematological indices — systemic immune inflammation index (SII), the monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), the platelet to lymphocyte ratio (PLR), the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and echocardiography. **Results.** The positive correlations were found between the indicators of nonspecific inflammation and signs of LVH — MHR and left ventricular myocardial mass index (LVMI) ($r = 0,448$; $p < 0,001$), the posterior wall thickness (PWT) of left ventricle (LV) in the diastole ($r = 0,256$; $p = 0,003$), the interventricular septum (IVS) thickness in the diastole ($r = 0,311$; $p \leq 0,001$); the level of hs-CRP and the relative wall thickness (RWT) ($r = 0,283$; $p = 0,002$), PWT of LV in the diastole ($r = 0,202$; $p = 0,043$), IVS thickness in the diastole ($r = 0,231$; $p = 0,011$); the level of IL-6 and the PWT of LV in the diastole ($r = 0,215$; $p = 0,018$); SII and IVS thickness in the diastole ($r = 0,230$; $p = 0,009$), the RWT ($r = 0,205$; $p = 0,016$); NLR and IVS thickness in the diastole ($r = 0,227$; $p = 0,009$), PWT of LV in the diastole ($r = 0,205$; $p = 0,029$), RWT ($r = 0,206$; $p = 0,016$). Using multiple linear regression, independent factors associated with increased LVMI in HTN patients were male sex ($\beta = 0,201$), waist circumference (WC) ($\beta = 0,258$) and MHR ($\beta = 0,236$) ($p = 0,029$). Independent factors for increasing PWT of LV in the diastole in HTN patients were WC ($\beta = 0,354$) and male sex ($\beta = 0,266$) ($p = 0,003$); increase of IVS thickness in the

diastole — SII ($\beta = 0,254$), WC ($\beta = 0,392$) and male sex ($\beta = 0,219$) ($p = 0,021$); and an increase of RWT — hs-CRP ($\beta = 0,333$) ($p = 0,001$). **Conclusions.** In patients with uncontrolled HTN increased levels of hs-CRP, IL-6, SII, MHR and NLR were associated with echocardiographic LVH criteria — LVMI, PWT and IVS thickness in the diastole, RWT. Independent factors for increasing LVMI were WC, male sex and MHR; IVS thickness in the diastole — SII, WC and male; RWT — hs-CRP.

Key words: essential hypertension, nonspecific chronic inflammation, inflammatory markers, hematological indices, high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, systemic immune inflammation index SII, monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio MHR, neutrophil-to-lymphocyte ratio NLR, left ventricular hypertrophy

For citation: Pavlova OS, Yasiukaitis NV, Barbuk OA, Denisevich TL, Zatuloka NV, Russkikh II, Kaliadka MG. Association of inflammatory and hematological indices with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):108–120. doi:10.18705/1607-419X-2024-2405. EDN: ESHOJP

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным хроническим заболеванием с поражением органов-мишеней и развитием тяжелых осложнений, которые значимо влияют на инвалидизацию населения и сердечно-сосудистую смертность во всем мире. В Беларуси заболеваемость АГ составила 13541,4 на 100000 взрослого населения в 2022 году, а в структуре впервые выявленных случаев большую часть (54,4%) занимают осложненные формы с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями [1].

Согласно современным представлениям о патогенезе эссенциальной АГ, значимая роль в ее развитии и клиническом течении принадлежит низкоинтенсивному неинфекционному воспалению, механизмы развития которого до конца не установлены [2, 3]. В патофизиологии АГ воспаление может играть роль за счет сложного взаимодействия между повышением уровня ангиотензина II, активированными иммунными клетками и оксидативным стрессом [4–6]. Активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы модулирует функцию моноцитов/макрофагов [5]. Доказано участие толл-подобных рецепторов в воспалении, связанном с АГ, которые экспрессируются Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, дендритными клетками и другими соматическими клетками, такими как эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов [4]. Активированные иммунные клетки мигрируют к органам-мишеням, таким как артерии (особенно периваскулярная клетчатка и адвентиция), почки, сердце и мозг, где они высвобождают эффекторные цитокины, что приводит к снижению биодоступности оксида азота, усилению экспрессии эндотелина-1 и рецепторов 1-го типа к ангиотензину II с последующим нарушением вазодилатирующей функции эндотелия [6]. Хроническое иммунное воспаление усиливает активность фермента НАДФН-оксидазы — основного источника свободных радикалов в иммунных клетках и сосудистой

стенке, что способствует развитию окислительного стресса, дисфункции митохондрий, клеточного повреждения и апоптоза.

Получены данные ряда исследований, что медиатор воспаления С-реактивный белок (СРБ) и высокочувствительный СРБ (вч-СРБ), такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), участвуют в развитии и прогрессировании АГ [7–9]. Метаанализ 21 исследования (А. Jayedi и соавторы, 2019), в том числе 14 проспективных, продемонстрировал зависимость риска развития АГ от повышения уровня маркеров воспаления в крови (СРБ, вч-СРБ, ИЛ-6) [7]. Относительный риск развития АГ возрастал в 1,2–1,5 раза в линейной зависимости, в том числе у пациентов с низким и средним сердечно-сосудистыми рисками. По данным исследования F. Carbone и соавторов (2019), было показано, что более высокая эффективность антигипертензивной терапии независимо была связана с исходно более низким уровнем вч-СРБ (менее 2 мкг/мл) у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, что может также указывать на значимую роль неспецифического воспаления в поддержании повышенного уровня артериального давления (АД) [10].

В последние годы появились доказательства прогностической значимости в кардиологии новых гематологических показателей и индексов, определяемых по показателям общего анализа периферической крови, таких как индекс системного иммунного воспаления SII (systemic immune-inflammation — количество тромбоцитов, умноженное на количество нейтрофилов, разделенное на количество лимфоцитов), MHR (monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio — соотношение количества моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)), PLR (platelet to lymphocyte ratio — количество тромбоцитов, разделенное на количество лимфоцитов) и NLR (neutrophil to lymphocyte ratio — количество ней-

трофилов, разделенное на количество лимфоцитов). Данные показатели могут использоваться в качестве простого информативного параметра системного воспаления и иммунного ответа на различные инфекционные и неинфекционные триггеры, а также при прогнозировании неблагоприятных исходов заболеваний, в том числе у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–19]. Данные о связи гематологических индексов с развитием и прогрессированием АГ на текущий момент свидетельствуют о том, что SII, PLR, MHR и NLR могут быть использованы в качестве прогностических маркеров у пациентов с АГ [20–22].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при АГ является независимым неблагоприятным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, аневризмы аорты, сердечной недостаточности, желудочковых аритмий), внезапной смерти и общей смертности [23–27]. Во Фрамингемском исследовании увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) при эхокардиографии (ЭхоКГ) было связано с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности в 1,7 и 1,5 раза у мужчин, в 2,1 и 2,0 раза у женщин [24]. В проспективном семилетнем наблюдении Cardiovascular Health Study была доказана независимая роль ГЛЖ в развитии коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности и инсульта [25]. ГЛЖ в исследовании EUROSTROKE ассоциирована с двукратным увеличением риска инсультов и четырехкратным увеличением риска фатальных инсультов [26]. Связь воспалительных маркеров (СРБ, вч-СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17A) и ГЛЖ доказана в нескольких исследованиях E. Rosello-Lleti и соавторов (2009), Y. Zan и соавторов (2022), T. Cui и соавторов (2022), W. Song и соавторов (2023), как у пациентов с эссенциальной АГ [28], в том числе пожилых [29], так и у пациентов с предгипертензией и обструктивным апноэ во время сна [30–31], гематологических индексов — с ремоделированием миокарда ЛЖ только у пациентов с острым инфарктом миокарда [14]. Особую актуальность представляют собой пациенты с неконтролируемой АГ и ГЛЖ, поскольку, помимо того, что неэффективное лечение заболевания значительно влияет на прогрессирование поражения сердца, роль неспецифического воспаления в данном патологическом процессе у данной категории пациентов высокого риска мало изучена.

Таким образом, учитывая актуальность проблемы и немногочисленность имеющихся результатов исследований, **целью данной работы** являлось выявление связи между показателями воспаления, гематологическими индексами и ГЛЖ у пациентов с неконтролируемой АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 130 человек с эссенциальной АГ (65 женщин и 65 мужчин). Включались пациенты с АГ 1–2-й степени и неэффективным контролем АД с сохранением АГ, соответствующей 1–2-й степени, в возрасте от 18 до 60 лет. В анамнезе все пациенты перенесли нетяжелую форму коронавирусной инфекции COVID-19 в сроке от 6 до 18 месяцев.

Проведение настоящего исследования было одобрено Независимым этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (№ 3 от 25.01.2022). Все участники заполнили информированное согласие на участие в исследовании в письменном виде.

Пациентам выполнялся клинический осмотр со сбором анамнеза и стратификацией риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при АГ. Наличие сопутствующих заболеваний и данные ранее проведенных обследований анализировались по информации из медицинских карт амбулаторного больного. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ, хронические и острые формы ишемической болезни сердца, перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт, острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца, миокардит, острые воспалительные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тиреотоксический узловой зоб, воспалительные заболевания щитовидной железы, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет, ожирение 3-й степени (индекс массы тела (ИМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$), онкологические заболевания.

Пациентам во время клинического осмотра проводилось офисное измерение АД и пульса после пятиминутного отдыха в положении сидя, с использованием манжеты на обеих руках, соответствующей по размеру окружности плеча, трехкратно с интервалом в одну минуту с автоматической оценкой средних значений полученных результатов с помощью тонометра WatchBP Office (Швейцария). Ожирение оценивалось при ИМТ $> 29,9 \text{ кг/м}^2$ по формуле Кетле (масса тела (кг)/рост², (м)), а абдоминальное ожирение — при увеличении окружности талии (ОТ) более 102 см у мужчин и 88 см у женщин.

Всем пациентам проводилась регистрация электрокардиограммы на аппарате «Интекард-3» (Беларусь) по общепринятой методике; суточное мониторирование АД с использованием портативного регистратора Watch BP03 (Швейцария); ЭхоКГ на аппарате Philips EPIQ (Нидерланды) с использованием датчика с частотой сканирования от 1 до

5 МГц, которое включало последовательное сканирование сердца во всех стандартных позициях по короткой и длинной осям, с использованием двухмерного (В-режима), одномерного (М-режима) и доплеровских режимов. Эхокардиографические признаки ГЛЖ определяли по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $> 102 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 88 \text{ г/м}^2$ у женщин в В-режиме, оценивалась толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖд) $\geq 11 \text{ мм}$ и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) $\geq 11 \text{ мм}$ у мужчин и ТЗСЛЖд $\geq 10 \text{ мм}$, ТМЖПд $\geq 10 \text{ мм}$ у женщин, относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ $\geq 0,43$ ($2 \times \text{ТЗСЛЖд}$, разделенная на конечно-диастолический размер ЛЖ) [32].

Лабораторные исследования включали:

1) общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением скорости оседания эритроцитов, расчетом индексов SII, MHR, PLR, NLR;

2) биохимический анализ крови с определением креатинина, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС ЛПВП, триглицеридов, мочевой кислоты, вч-СРБ (автоматический анализатор Architect Plus c4000 (Abbott, США), выполнялся по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США));

3) Определение концентрации ИЛ-1 β (нормальное значение менее 11 пг/мл), ИЛ-6 (нормальное значение менее 10 пг/мл), ИЛ-8 (нормальное значение менее 10 пг/мл), ФНО- α (нормальное значение менее 6 пг/мл) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (Вектор-бест, Россия).

Статистические методы

Проверку нормальности распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Взаимосвязь показателей исследовали методами корреляционного и регрессионного анализов. Вычисляли парный коэффициент корреляции Пирсона (r_p) (для переменных, распределение которых не отличалось от нормального), ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) (для переменных, значения которых не соответствовали распределению Гаусса), точечно-бисериальный коэффициент корреляции (r_{pb}) (для оценки связи бинарного признака с количественным показателем). Силу связи переменных определяли по шкале Чеддока. Для выявления комплекса переменных, ассоциированных с показателями ГЛЖ у пациентов с АГ, применяли методы множественной линейной

регрессии. В качестве зависимой (результатирующей) переменной выступали следующие количественные показатели: ИММЛЖ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд, ОТС ЛЖ. Выбран прямой пошаговый метод включения показателей в регрессионную модель. Для каждой переменной, вошедшей в итоговую линейную регрессионную модель, рассчитывали коэффициент частной регрессии (b), стандартизованный коэффициент (β) и дисперсионно-инфляционный фактор (VIF). Проверку на гетероскедастичность регрессионных остатков осуществляли с применением теста Голдфелда–Квандта. Качество полученных моделей оценивали по величине F-критерия, коэффициенту детерминации R^2 , характеру распределения регрессионных остатков.

Результаты

Средний возраст обследуемых пациентов составил $52,15 \pm 6,78$ года, медиана длительности АГ — 9,5 (4,0–15,0) лет. В изучаемой группе у 12 пациентов АГ соответствовала 1-й степени, у 118 — соответствовала 2-й степени. Среди участников исследования только 68 пациентов (52%) отметили, что ежедневно принимали антигипертензивные препараты в составе комбинированной или монотерапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 32 пациента (24,61%), блокаторы рецепторов ангиотензина — 21 пациент (16,15%), бета-адреноблокаторы — 14 пациентов (10,77%), блокаторы кальциевых каналов — 19 пациентов (14,61%), диуретики — 19 пациентов (14,61%), а также 7 пациентов (5,38%) принимали статины. У обследованных пациентов с АГ наиболее часто отмечались увеличение ОТ (90,76%), дислипидемия (83,08%) и гипергликемия (75,39%) (табл. 1, 2). Результаты проведенного эхокардиографического обследования пациентов с АГ приведены в таблице 3. Признаки ГЛЖ по превышению ИММЛЖ выявлены у 67 пациентов с АГ (53,04% от общего числа обследуемых), из них 36 женщин и 31 мужчина.

Результаты корреляционного анализа показателей воспаления, гематологических индексов с признаками ГЛЖ у пациентов с АГ представлены в таблице 4.

Методом множественной линейной регрессии с прямым пошаговым включением переменных, включающих возраст, пол пациента, ХС ЛПНП, триглицериды, уровень глюкозы и мочевой кислоты в крови, ИМТ, ОТ, уровень систолического АД и диастолического АД офисного и в течение суток, длительность АГ, показатели воспаления и гематологические индексы (концентрация вч-СРБ, ИЛ-1- β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и SII, NLR, MHR, PLR, MLR), определены независимые факторы, ассоци-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Пациенты с АГ (n = 130)
Возраст, годы	52,15 ± 6,78
Длительность АГ, годы (25–75 %)	9,50 (4,00–15,00)
Ежедневный прием антигипертензивных препаратов, n (%)	68 (52,30)
Курение, n (%)	29 (22,30)
Офисное САД, мм рт. ст.	145,20 ± 15,30
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,40 ± 11,26
ЧСС, уд/мин	72,77 ± 10,90
ИМТ, кг/м ²	30,89 ± 4,89
Ожирение, n (%)	79 (60,76)
ОТ у женщин, см (25–75 %)	100,00 (90,25–109,5)
ОТ у мужчин, см (25–75 %)	104,50 (99,00–115,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	118 (90,76 %)

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

ированные с эхокардиографическими критериями ГЛЖ у пациентов с АГ. Совокупность независимых факторов, ассоциированных с увеличением ИММЛЖ у пациентов с АГ, включала пол пациента, ОТ и значения МНР (табл. 5). Наибольший вклад в вариабельность ИММЛЖ вносили такие факторы, как показатель абдоминального ожирения — ОТ ($\beta = 0,258$) и индекс МНР ($\beta = 0,236$), наименьший — мужской пол ($\beta = 0,201$). Для полученной модели коэффициент детерминации $R^2 = 0,293$, общий вклад комплекса показателей, включенных в итоговую модель, в дисперсию значений ИММЛЖ — 29,3 %. Величина F-критерия — 4,93, что соответствовало уровню значимости $p = 0,029$. Независимыми факторами увеличения ТЗСЛЖД у пациентов с АГ, согласно полученному уравнению линейной регрессии, являлись ОТ ($\beta = 0,354$) и мужской пол ($\beta = 0,266$) (табл. 6). Их общий вклад в дисперсию значений ТЗСЛЖД составил 25,7 % ($R^2 = 0,257$). Величина F-критерия — 9,517, что соответствовало уровню значимости $p = 0,003$. Комплекс независимых факторов, ассоциированных с увеличением ТМЖПД у пациентов с АГ, включал индекс системного иммунного воспаления СИ, ОТ и мужской пол (табл. 7). В наибольшей степени изменчивость ТМЖПД была связана с ОТ ($\beta = 0,392$). Вклад остальных переменных в дисперсию ТМЖПД равнозначен. Доля дисперсии ТМЖПД, объяснен-

ная с помощью комплекса выделенных факторов, составила 27,9 % ($R^2 = 0,279$). Для построенной модели $p = 0,021$ (F-критерий равен 5,518). У пациентов с АГ величина ОТС ЛЖ была ассоциирована только с одним независимым фактором — уровнем вч-СРБ в крови ($F = 12,87$; $p = 0,001$) (табл. 8). Его вклад в вариабельность значений ОТС ЛЖ составил 11,1 % ($R^2 = 0,111$). Во всех полученных регрессионных моделях значения рассчитанных факторов инфляции дисперсии (VIF) < 2 , что свидетельствовало об отсутствии мультиколлинеарности влияющих переменных и подтверждало их независимость.

Обсуждение

Выполнение настоящего исследования позволило определить положительную связь между маркерами воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6), гематологическими индексами (СИ, МНР и NLR) и показателями ГЛЖ (ИММЛЖ, ТЗСЛЖД, ТМЖПД, ОТС ЛЖ) у пациентов с неконтролируемой АГ, а независимыми факторами увеличения ИММЛЖ являлись ОТ, мужской пол и МНР; ТМЖПД — СИ, ОТ и мужской пол; ТЗСЛЖД — ОТ и мужской пол; ОТС ЛЖ — вч-СРБ.

Актуальность применения гематологических индексов в кардиологии обусловлена, в первую очередь, полученными результатами ряда крупных исследований. По результатам метаанализа Z. Ye и соавторов (2022), высокий индекс системного иммун-

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Пациенты с АГ (n = 130)
Креатинин, мкмоль/л	76,56 ± 17,80
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,75 ± 16,80
ОХС, ммоль/л	5,84 ± 1,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,18 ± 1,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,35
ТГ, ммоль/л (25–75 %)	1,49 (1,02–1,96)
Дислипидемия (ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л), n (%)	108 (83,08)
Мочевая кислота, мкмоль/л (25–75 %)	379,70 (302,05–441,25)
Гиперурикемия (мочевая кислота > 360 мкмоль/л), n (%)	71 (54,62)
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	6,15 ± 0,79
Гипергликемия (глюкоза > 5,6 ммоль/л), n (%)	98 (75,39 %)
SII, (25–75 %)	426,26 (319,00–576,00)
NLR, (25–75 %)	1,87 (1,45–2,30)
PLR, (25–75 %)	137,00 (101,20–166,15)
MHR, (25–75 %)	0,32 (0,20–0,45)
вч-СРБ, мг/л (25–75 %)	1,39 (0,70–2,40)
ИЛ-1β, пг/мл (25–75 %)	2,06 (1,19–3,30)
ИЛ-6, пг/мл (25–75 %)	2,56 (1,75–3,57)
ИЛ-8, пг/мл (25–75 %)	5,65 (4,10–7,50)
ФНО-α, пг/мл (25–75 %)	0,81 (0,38–1,27)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; SII — индекс системного иммунного воспаления; NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам; MHR — соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

ного воспаления SII ассоциирован с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний — ишемического и геморрагического инсультов, инфаркта миокарда, поражения периферических артерий [18]. Помимо того, в данном мета-анализе было показано, что индекс SII у пациентов в дебюте сердечно-сосудистых заболеваний был значительно выше, чем в общей популяции. В когортном исследовании национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES), проведенном в Соединенных Штатах Америки с включением более 22290 индивидуумов, обнаружено, что риск развития АГ повышался в 1,20 и 1,11 раза

при высоких тертилях уровней SII и NLR соответственно по сравнению с теми, у кого индексы SII и NLR находились в нижних тертилях значений [20]. Также в данном исследовании подгрупповой анализ продемонстрировал, что индекс системного иммунного воспаления SII в большей степени коррелировал с риском развития АГ, в отличие от NLR, и показатель SII может рассматриваться как наиболее предпочтительный маркер системного воспаления при АГ. В проспективном пятилетнем наблюдении пациентов с АГ из этого же обследования NHANES было получено, что более высокий SII был значимо связан с высоким риском смерт-

Таблица 3

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Пациенты с АГ (n = 130)
ТЗСЛЖд, мм	10,81 ± 1,31
ТМЖПд, мм	11,38 ± 1, 50
КДР ЛЖ, мм	51,08 ± 4,94
КСР ЛЖ, мм	32,41 ± 3,82
ОТС ЛЖ	0,43 ± 0,06
ИММЛЖ у женщин в В-режиме, г/м ² (25–75 %)	89,08 (77,92–96,61)
ИММЛЖ у мужчин в В-режиме, г/м ² (25–75 %)	100,74 (86,74–107,66)
Ударный объем, мл	83,30 ± 19,08
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	62,94 ± 4,69
Минутный объем сердца, л/мин	4,99 ± 1,36
Индекс объема ЛЖ, мл/м ²	56,98 ± 10,65
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	28,91 ± 7,57
E/e', (25–75 %)	7,65 (7,95–9,00)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель 1	ОТС ЛЖ		ИММЛЖ, г/м ²		ТМЖПд, мм		ТЗСЛЖд, мм	
Показатель 2	r	p	r	p	r	p	r	p
вч-СРБ, мг/мл	0,283	0,002	0,276	0,758	0,230	0,011	0,202	0,043
ИЛ-1β, пг/мл	0,014	0,897	–0,024	0,818	0,058	0,578	–0,070	0,50
ИЛ-6, пг/мл	0,014	0,890	–0,039	0,707	0,014	0,895	0,215	0,018
ИЛ-8, пг/мл	–0,020	0,844	0,010	0,918	0,029	0,776	0,037	0,711
ФНО-α, пг/мл	–0,015	0,883	–0,008	0,938	0,594	0,570	–0,063	0,541
SII	0,205	0,019	0,485	0,588	0,230	0,009	0,093	0,896
NLR	0,206	0,016	0,087	0,331	0,227	0,009	0,157	0,029
PLR	0,093	0,301	–0,131	0,141	0,073	0,411	–0,112	0,207
MHR	–0,029	0,748	0,407	< 0,001	0,311	< 0,001	0,256	0,003

Примечание: ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; SII — индекс системного иммунного воспаления; NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам; MHR — соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; p — уровень значимости.

Таблица 5

**НЕЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНДЕКСОМ МАССЫ МИОКАРДА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Независимая переменная	Стандартизованный коэффициент β	Коэффициент b	t-критерий	p	VIF
MHR	0,236	$23,975 \pm 7,905$	3,032	0,003	1,143
ОТ, см	0,258	$0,349 \pm 0,125$	2,793	0,006	1,214
Мужской пол	0,201	$7,266 \pm 3,273$	2,22	0,029	1,168

Примечание: MHR — соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности, ОТ — окружность талии. Анализ проведен методом множественной линейной регрессии. $R^2 = 0,169$ ($F = 25,682$, $p < 0,001$).

Таблица 6

**НЕЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТОЛЩИНОЙ ЗАДНЕЙ СТЕНКИ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Независимая переменная	Стандартизованный коэффициент β	Коэффициент b	t-критерий	p	VIF
ОТ, см	0,354	$0,034 \pm 0,008$	4,103	$< 0,001$	1,115
Мужской пол	0,266	$0,690 \pm 0,224$	3,085	0,003	1,115
Константа	—	$7,037 \pm 0,837$	8,412	$< 0,001$	—

Примечание: ОТ — окружность талии. Анализ проведен методом множественной линейной регрессии. $R^2 = 0,257$ ($F = 9,517$, $p = 0,003$).

Таблица 7

**НЕЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТОЛЩИНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ
ПЕРЕГОРОДКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Независимая переменная	Стандартизованный коэффициент β	Коэффициент b	t-критерий	p	VIF
СИ	0,254	$0,002 \pm 0,001$	2,877	0,005	1,068
ОТ, см	0,392	$0,044 \pm 0,01$	4,333	$< 0,001$	1,126
Мужской пол	0,219	$0,639 \pm 0,272$	2,349	0,021	1,193
Константа	—	$5,808 \pm 1,069$	5,432	$< 0,001$	—

Примечание: СИ — индекс системного иммунного воспаления; ОТ — окружность талии. Анализ проведен методом множественной линейной регрессии. $R^2 = 0,279$ ($F = 5,518$, $p = 0,021$).

Таблица 8

**НЕЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ТОЛЩИНОЙ СТЕНОК
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Независимая переменная	Стандартизованный коэффициент β	Коэффициент b	t-критерий	p	VIF
вч-СРБ	0,333	$0,008 \pm 0,002$	3,587	0,001	1
Константа	—	$0,423 \pm 0,007$	58,128	$< 0,001$	—

Примечание: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. Анализ проведен методом множественной линейной регрессии. $R^2 = 0,111$ ($F = 12,87$, $p = 0,001$).

ности от сердечно-сосудистых заболеваний [22]. В другом исследовании X. Sun и соавторов (2017) с участием пациентов с АГ старше 80 лет было показано, что гематологический индекс NLR являлся предиктором смертности от всех причин через 90 дней после поступления в стационар [21]. Согласно данным исследования J. Larman и соавторов (2020), в котором оценивалась частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших некардиальную операцию в зависимости от предоперационных уровней NLR и PLR, оказалось, что более высокие значения данных гематологических индексов имели прямую связь с увеличением частоты общей смертности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, эмболического или тромботического инсульта в течение 30 дней после операции [19]. Схожие исследования проводилось с изучением прогностической роли гематологических индексов NLR и PLR у пациентов с острым инфарктом миокарда [15–17]. Была установлена связь между соотношением уровней NLR и PLR с неблагоприятными исходами (повторным инфарктом миокарда, инсультом, желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков и внутрибольничной летальностью, включая смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов с острым инфарктом миокарда. Высокие уровни NLR и PLR были независимыми факторами риска недостаточной реперфузии миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда, имели связь с вышеперечисленными осложнениями и неблагоприятными событиями. Помимо вышеуказанных данных, еще один гематологический индекс MHR доказал независимую связь со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью среди взрослого населения США (по данным NHANES), при этом риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 21 % при двукратном изменении MHR [33]. Повышенный уровень MHR в ретроспективном исследовании J. Xi и соавторов (2022) был также независимо от других факторов связан с увеличением вероятности формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях в 1,87 раза, а вероятность появления множественных каротидных бляшек увеличилась в 2,9 раза [34].

Определение связи воспалительных маркеров с ГЛЖ у пациентов с АГ изучалось только в нескольких исследованиях. По результатам опубликованной работы исследовательского центра Университетской больницы Ла Фе (Испания), у пациентов с АГ вероятность развития ГЛЖ увеличивалась в 2,6 раза при повышении уровня провоспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α), при этом ФНО- α был наиболее тесно связан с ГЛЖ [28].

В другом исследовании, посвященном определению ассоциации провоспалительных цитокинов с различными типами геометрии ЛЖ, было показано, что вч-СРБ и ИЛ-17A независимо коррелировали с концентрическим ремоделированием; вч-СРБ, ФНО- α и ИЛ-17A — с эксцентрической ГЛЖ и концентрической ГЛЖ у пациентов с первичной АГ [30]. При этом для выявления аномальной геометрии ЛЖ оптимальный диагностический порог вч-СРБ составил 3,04 мг/л (чувствительность 72,1 % и специфичность 81,5 %). При сравнительном анализе данных 458 пациентов с предгипертензией и обструктивным апноэ во время сна было получено, что уровни ИЛ-6 и СРБ были выше в группах с эксцентрической ГЛЖ и концентрической ГЛЖ в сравнении с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ [31]. Отношение шансов выявления эксцентрической ГЛЖ возрастало более чем в 3 раза при увеличении ИЛ-6 и СРБ, а концентрической ГЛЖ — в 2,5 и 3,4 раза соответственно. У пожилых пациентов с АГ была доказана независимая связь между уровнем вч-СРБ и наличием ГЛЖ, а уровень вч-СРБ $\geq 1,25$ мг/л являлся независимым предиктором ГЛЖ [29]. Изучением связи гематологических индексов с ремоделированием миокарда после острого инфаркта миокарда занимались F. Eyyurkosa и соавторы (2022) [14]. Исследование продемонстрировало зависимость неблагоприятного варианта ремоделирования сердца (увеличение конечного диастолического объема ЛЖ на ≥ 12 % через 6 месяцев после острого инфаркта миокарда) от значения гематологического индекса MHR.

Таким образом, данные нашего исследования дополняют вышеуказанные результаты исследований в отношении связи вч-СРБ, ИЛ-6 и ГЛЖ, при этом повышение вч-СРБ было независимо связано с увеличением ОТС ЛЖ у пациентов с неконтролируемой АГ. В проведенном нами исследовании также была выявлена положительная связь между гематологическим индексом MHR и ИММЛЖ, ТЗСЛЖд, ТМЖПд, и независимо от других факторов индекс MHR наряду с мужским полом и ОТ был ассоциирован с увеличением ИММЛЖ. Учитывая, что выполнение общего анализа крови и липидограммы с определением ХС ЛПВП являются рутинными обследованиями у пациентов с АГ, расчет показателя MHR может потенциально рассматриваться в качестве перспективного маркера для выявления повышенной вероятности ГЛЖ. Увеличение уровня индекса системного иммунного воспаления SII было ассоциировано с увеличением ТМЖПд и ОТС ЛЖ. Получены данные о положительной связи между NLR и ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ОТС ЛЖ. Таким образом,

определение данных гематологических индексов может иметь ценность при обследовании пациентов, особенно с неэффективным контролем АД, для выявления групп высокой вероятности развития ГЛЖ.

В полученных нами регрессионных моделях наряду с вч-СРБ и гематологическими индексами MHR и SII показатель висцерального ожирения — ОТ также являлся независимым фактором ГЛЖ у пациентов с АГ. Избыток висцеральной жировой ткани и увеличение ее соотношения к подкожно-жировой клетчатке ассоциированы с развитием АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования, а также повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности [35–37]. При увеличении массы жировой ткани и аккумуляции жира в абдоминальных адипоцитах происходит развитие адипозопатии, что приводит к появлению значимого источника (помимо печени) образования ангиотензиногена и в дальнейшем ангиотензина II. У пациентов с ожирением отмечено повышение активности ангиотензин-превращающего фермента и экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, что стимулирует вазоконстрикцию, патологические процессы развития в сердце гипертрофии и фиброза. Адипоциты продуцируют провоспалительные цитокины — лептин, СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , тем самым способствуя развитию оксидативного стресса и воспаления. При висцеральном ожирении метаболические и воспалительные изменения, окислительный стресс могут являться основными патологическими механизмами, ускоряющими темпы прогрессирования АГ и ГЛЖ [38–39].

Учитывая вышеизложенное, механизмы влияния неспецифического воспаления на развитие и прогрессирование АГ с поражением органов-мишеней, включая ГЛЖ, требуют дальнейшего изучения для определения прогноза и разработки новой стратегии лечения, что будет направлено на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

У пациентов с неконтролируемой АГ повышение вч-СРБ, ИЛ-6, SII, MHR и NLR ассоциировано с эхокардиографическими критериями ГЛЖ — ИММЛЖ, ТЗСЛЖд, ТМЖПд и ОТС ЛЖ. Независимыми факторами увеличения ИММЛЖ являлись ОТ, мужской пол и MHR; ТМЖПд — SII, ОТ и мужской пол; ОТС ЛЖ — повышение вч-СРБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Павлова О. С., Нечесова Т. А., Ливенцева М. М., Коробко И. Ю., Лазарева И. В. Артериальная гипертензия: клиническое руководство. Под ред. Н. П. Митьковской. Минск: Профессиональные издания; 2023. 68 с. [Pavlova OS, Nechesova TA, Liventseva MM, Korobko IYu, Lazareva IV. Arterial hypertension: clinical guidelines. Edited by N. P. Mitkovskaya. Minsk: Professional publications; 2023. 68 p. In Russian].
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
3. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(5):561–576. doi:10.1038/s41423-022-00851-8
4. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127–1164. doi:10.1152/physrev.00031.2016
5. Barhoumi T, Todryk S. Role of monocytes/macrophages in renin-angiotensin system-induced hypertension and end organ damage. *Front Physiol*. 2023;14:1199934. doi:10.3389/fphys.2023.1199934
6. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024. doi:10.1038/s41569-023-00964-1
7. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686–692. doi:10.1136/heartjnl-2018-314216
8. Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(10):582–593. doi:10.1038/ncpneph0283
9. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960. doi:10.1155/2014/406960
10. Carbone F, Elia E, Casula M, Bonaventura A, Liberale L, Bertolotto M et al. Baseline hs-CRP predicts hypertension remission in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(8):e13128. doi:10.1111/eci.13128
11. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):10566. doi:10.1038/s41598-018-28646-w
12. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–488. doi:10.4149/BLL-2021-78
13. Jiang M, Yang J, Zou H, Li M, Sun W, Kong X. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):30. doi:10.1186/s12944-022-01638-6
14. Eyyupkoca F, Yildirim O, Sivri S, Ali-Felekoglu M, Demirtas B, Sait-Altintas M et al. Admission monocyte/HDL ratio predicts adverse cardiac remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Rev Invest Clin*. 2022;74(2):104–112. doi:10.24875/RIC.21000599
15. Maimaiti A, Li Y, Wang YT, Yang X, Li XM, Yang YN et al. Association of platelet-to-lymphocyte count ratio with myocardial reperfusion and major adverse events in patients with acute

myocardial infarction: a two-centre retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e025628. doi:10.1136/bmjopen-2018-025628

16. Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):4892–4899.

17. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573–577. doi:10.1586/14779072.2016.1154788

18. Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:933913. doi:10.3389/fcvm.2022.933913

19. Larmann J, Handke J, Scholz AS, Dehne S, Arens C, Gillmann HJ et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):230. doi:10.1186/s12872-020-01500-6

20. Xu JP, Zeng RX, Zhang YZ, Lin SS, Tan JW, Zhu HY et al. Systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension: a NHANES cross-sectional study. *Hypertens Res*. 2023;46(4):1009–1019. doi:10.1038/s41440-023-01195-0

21. Sun X, Luo L, Zhao X, Ye P, Du R. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):167. doi:10.1186/s12872-017-0595-1

22. Cao Y, Li P, Zhang Y, Qiu M, Li J, Ma S et al. Association of systemic immune inflammatory index with all-cause and cause-specific mortality in hypertensive individuals: results from NHANES. *Front Immunol*. 2023;14:1087345. doi:10.3389/fimmu.2023.1087345

23. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):959–963. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.030

24. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561–1566. doi:10.1056/NEJM199005313222203

25. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopstein HS et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1051–1057. doi:10.1016/s0002-9149(01)01460-6

26. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT, Elwood PC, Malyutina S, Freire de Concalves A et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56 Suppl 1(Suppl 1):i8–13. doi:10.1136/jech.56.suppl_1.i8

27. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141(3):334–341. doi:10.1067/mhj.2001.113218

28. Roselló-Lletí E, Rivera M, Martínez-Dolz L, González Juanatey JR, Cortés R, Jordán A et al. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(4):444–450. doi:10.1038/ajh.2008.369

29. Song W, Zhang C, Tang J, Li Y, Jiao T, Lin X et al. Hyper-sensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):480. doi:10.1186/s12872-023-03509-z

30. Zan Y, Wang J, Wang W, Cui T, Xu K, Li Y et al. Inflammatory cytokines and their correlations with different left ventricular

geometries and functions in PHT patients. *Echocardiography*. 2022;39(12):1589–1600. doi:10.1111/echo.15495

31. Cui T, Wang J, Shui W, Kang C, Zhang Z, Zan Y et al. The relationship of interleukin-6 and C-reactive protein with left ventricular geometry and function in patients with obstructive sleep apnea syndrome and pre-hypertension. *Echocardiography*. 2022;39(2):286–293. doi:10.1111/echo.15305

32. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577–605. doi:10.1093/ehjci/jev076

33. Jiang M, Yang J, Zou H, Li M, Sun W, Kong X. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):30. doi:10.1186/s12944-022-01638-6

34. Xi J, Men S, Nan J, Yang Q, Dong J. The blood monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) is a possible marker of carotid artery plaque. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):130. doi:10.1186/s12944-022-01741-8

35. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens Res*. 2017;40(9):795–806. doi:10.1038/hr.2017.67

36. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta-analysis studies. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(4):25. doi:10.1007/s11886-020-1273-y

37. Dhawan D, Sharma S. Abdominal obesity, adipokines and non-communicable diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105737. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105737

38. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423–444. doi:10.1089/met.2015.0095

39. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E et al. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodeling. *Int J Cardiol*. 2019;274:342–347. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.059

Информация об авторах

Павлова Ольга Степановна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0000-0002-1397-0108, e-mail: olga.s.pavlova@yahoo.com;

Ясюкайт Наталья Викторовна — аспирант Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0009-0008-8100-9328, e-mail: yasiukaits12@gmail.com;

Барбук Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0009-0003-4977-6192, e-mail: barbuk72@mail.com;

Денисевич Татьяна Леонидовна — научный сотрудник Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0000-0001-7817-0331, e-mail: tatiana_leo@mail.ru;

Затолака Наталья Васильевна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0009-0008-1568-9871, e-mail: nzatoloka@mail.ru;

Русских Ирина Ивановна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Ре-

спубликанского научно-практического центра «Кардиология»,
ORCID: 0000-0002-0791-8338, e-mail: ira_russ@tut.by;

Колядко Марина Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая клинко-диагностической лабораторией Республиканского научно-практического центра «Кардиология», ORCID: 0000-0001-6357-2143, e-mail: mkaliadka@vandex.ru.

Author information

Olga S. Pavlova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, ORCID: 0000-0002-1397-0108, e-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com;

Natallia V. Yasiukaits, Graduate Student, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, ORCID: 0009-0008-8100-9328, e-mail: yasiukaits12@gmail.com;

Olga A. Barbuk, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, ORCID: 0009-0003-4977-6192, e-mail: barbuk72@mail.com;

Tatsiana L. Dzenisevich, Researcher, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, ORCID: 0000-0001-7817-0331, e-mail: tatiana_leo@mail.ru;

Natalia V. Zatuloka, MD, PhD, Doctor of the Ultrasound
Diagnostics Department, Republican Scientific and Practical Centre
“Cardiology”, ORCID: 0009-0008-1568-9871, e-mail: nzatuloka@
mail.ru;

Irene I. Russkikh, MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory,
Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”,
ORCID: 0000-0002-0791-8338, e-mail: ira_russ@tut.by.

Maryna H. Kaliadka, MD, PhD, Head, Clinical Laboratory,
Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”,
ORCID: 0000-0001-6357-2143, e-mail: mkaliadka@yandex.ru.

[illegible]

Краткая справочная информация по безопасности — Престанс®

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.
1. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пискина Г.Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции. Кардиология. 2019;59(11):56-65. 2. Gupta A. et al. Lancet. 2018;392(10153):1127-1137. 3. Rothwell P.M. et al. Lancet Neurology. 2010;9:469-480.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

Реклама АО Сервье

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331



Характеристика центрального артериального давления и артериальной ригидности у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью

А. Н. Зенкина, Е. А. Троицкая,
Ж. Д. Кобалава, Е. А. Андреева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Контактная информация:

Зенкина Анна Николаевна,
РУДН,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
Тел.: 8 (495) 134–65–91.
E-mail: asamsonova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
06.12.23 и принята к печати 26.02.24.

Резюме

Цель исследования — охарактеризовать изменения центрального систолического артериального давления (цСАД) и параметров артериальной ригидности (АР) у пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью (СН), в зависимости от фенотипов фракции выброса (ФВ) и изучить их изменения на фоне стабилизации состояния через 6 месяцев. **Материалы и методы.** У пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СН (ОДСН), помимо рутинного обследования, на 3–4-й день госпитализации проводили измерение цСАД и параметров АР методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor). При интерпретации результатов цСАД использовали референсные значения для здоровой популяции. В качестве маркеров повышения АР рассматривали центральное пульсовое давление (ПД) ≥ 50 мм рт. ст., каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) > 10 м/с, отклонение кфСРПВ от индивидуальной нормы и утрату градиента жесткости (ГЖ) (кфСРПВ/каротидно-радиальная (кр)СРПВ ≥ 1). Анализ проводили в подгруппах с ФВ $\geq 50\%$ и $< 50\%$. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** 54 пациента (61 % мужчин, медиана возраста 69,5 (62; 77) лет, медиана ФВ 51 % (межквартильный интервал (IQR) 38; 55 %), медиана N-терминального пропептида натрийуретического гормона В типа (NTproBNP) 623 (500; 1842) пг/мл; СН со сниженной ФВ (СНнФВ) у 37 %, СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) у 13 %, СН с сохранной ФВ (СНсФВ) у 50 %). Исходное периферическое систолическое артериальное давление (САД) в общей группе составило 117,0 (106; 130) мм рт. ст.; цСАД 1109,5 (96; 120) мм рт. ст. Отсутствие контроля АД выявлено у 40 %, гипотония — у 3 %. Повышение цСАД в общей группе отмечено у 33 % (28,5 % при ФВ $\geq 50\%$ и 38,4 % при ФВ $< 50\%$ ($p > 0,05$)), в том числе у 27,1 % при клинической нормотонии. Значимых различий по цСАД и параметрам АР между подгруппами в зависимости от ФВ не выявлено. В целом повышение хотя бы одного маркера АР выявлено у 78,5 %; повышение кфСРПВ > 10 м/с — у 50 %, кфСРПВ выше индивидуальной нормы — у 55,5 %, ПД ≥ 50 мм рт. ст. — у 16,6 %, утрата ГЖ — у 70,3 %. В группе с нормальной кфСРПВ утрата ГЖ отмечена у 48,1 %. Группы с более выраженным застоем по данным биоимпедансного векторного анализа характеризовались меньшими значениями кфСРПВ (9 (6,7; 10,2) против 11,6 (6,9; 15,1) м/с, $p = 0,04$). кфСРПВ

обратно коррелировала с показателем внеклеточной жидкости ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Через 6 месяцев отмечено значимое повышение цСАД, ПД, кфСРПВ и индекса прироста и снижение амплификации ПД в общей группе. **Заключение.** У пациентов, госпитализированных с ОДСН, отмечена высокая частота повышения цСАД, независимо от ФВ и контроля периферического АД. Из маркеров АР чаще всего выявлялись утрата ГЖ и повышение кфСРПВ выше индивидуальной нормы. Пациенты с менее выраженным застоем характеризовались более высокими значениями кфСРПВ. Через 6 месяцев отмечено повышение цСАД и параметров АР.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, центральное систолическое артериальное давление, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны

Для цитирования: Зенкина А. Н., Троицкая Е. А., Кобалава Ж. Д., Андреева Е. А. Характеристика центрального артериального давления и артериальной ригидности у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):121–135. doi:10.18705/1607-419X-2024-2386. EDN: WZYOKL

Central blood pressure and arterial stiffness in patients admitted with acute decompensated heart failure

A. N. Zenkina, E. A. Troitskaya,
Z. D. Kobalava, E. A. Andreeva
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice
Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author:
Anna N. Zenkina,
RUDN University,
61 Vavilova str., Moscow, 1
17292 Russia.
Phone: 8 (495) 134–65–91.
E-mail: asamsonova@inbox.ru

Received 6 December 2023;
accepted 26 February 2024.

Abstract

Objective. To evaluate central systolic blood pressure (cSBP) and arterial stiffness (AS) in patients admitted with acute decompensated heart failure (ADHF) according to different phenotypes of ejection fraction (EF) and to assess their changes after 6 months of stable guideline-directed medical therapy. **Design and methods.** In 54 patients (61 % males, median age 69,5 (62; 77) years, median EF 51 % (interquartile range (IQR) 38; 55 %), median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) 623 (500; 1842) pg/ml; heart failure (HF) with reduced EF in 37 %, HF with mildly reduced EF in 13 %, HF with preserved EF in 50 %), apart from routine tests, we assessed cSBP and AS with applanation tonometry (SphygmoCor). cSBP above individual reference values, central pulse pressure (PP) ≥ 50 mmHg, carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) > 10 m/s, cfPWV above individual reference values, and aortic-brachial stiffness mismatch (stiffness gradient as cfPWV/carotid-radial (cr)PWV) ≥ 1) were considered abnormal. The statistical analysis was performed in the groups with EF ≥ 50 % and < 50 % $p < 0,05$ was considered significant. **Results.** Brachial systolic blood pressure (bSBP) in the whole group was 117 (106; 130) mmHg; cSBP 109,5 (96; 120) mmHg. Uncontrolled blood pressure was observed in 40 %, hypotension — in 3 %. There were no differences between groups according to EF. cSBP elevation was observed in 33 % (28,5 % in EF ≥ 50 % and 38,4 % in EF < 50 %; $p > 0,05$), and in 27,1 % with normal bSBP. There were no significant differences in AS parameters between groups according to EF. Elevation of at least 1 marker of AS was present in 78,5 %, cfPWV > 10 ms — in 50 %, cfPWV above individual reference values — in

55,5%, central PP ≥ 50 mmHg — in 16,6%, high AS gradient — in 70,3%. Abnormal AS gradient was observed in 48,1% of patients with normal cfPWV. Patients with more severe congestion according to bioimpedance vector analysis (BIVA) had lower cfPWV compared to less severe congestion: 9 (6,7; 10,2) vs 11,6 (6,9; 15,1) m/s, $p = 0,04$. There was significant correlation between the amount of extracellular fluid by BIVA and cfPWV ($r = -0,36$, $p < 0,05$). There was significant increase in cSBP, PP, cfPWV and augmentation index and decrease in PP amplification in the whole group after 6 months. **Conclusions.** Patients admitted with ADHF have high frequency of cSBP elevation regardless of EF and blood pressure control. The most common marker of AS increase was cfPWV elevation above individual reference values and abnormal stiffness gradient. Patients with less congestion by BIVA had higher cfPWV. After 6 months there was increase in cSBP and parameters of AS.

Key words: heart failure, acute decompensated heart failure, central systolic blood pressure, arterial stiffness, pulse wave velocity

For citation: Zenkina AN, Troitskaya EA, Kobalava ZD, Andreeva EA. Central blood pressure and arterial stiffness in patients admitted with acute decompensated heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(1):121–135. doi:10.18705/1607-419X-2024-2386. EDN: WZYOKL

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является итогом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, и, несмотря на значительный прогресс в лечении за последние 20 лет, распространенность СН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2%, и она по-прежнему остается одной из основных причин и общей, и сердечно-сосудистой смертности [1–4]. Количественная оценка центрального систолического артериального давления (цСАД) и артериальной ригидности (АР) занимает важное место в диагностике и прогнозировании течения сердечно-сосудистых заболеваний в разных популяциях [5, 6]. Известно, что более высокая жесткость артерий и цСАД, меньшая амплификация пульсового давления (ПД) и более выраженное отражение волн связаны с худшим прогнозом [7]. Основные факторы риска развития СН влияют и на ремоделирование сосудов, однако является ли оно только следствием воздействия этих факторов или усугубляется в результате СН, остается неясным. Единичные исследования, посвященные изменениям мелких и крупных сосудов при СН, дают противоречивые результаты [8–11]. Имеются свидетельства вклада повышенной АР в развитие СН de novo [12], низкую переносимость физических нагрузок при СН, ассоциаций повышения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) [13]. В некоторых исследованиях продемонстрировано повышение параметров АР при СН по сравнению с контрольной группой [14], но изменения жесткости при разных фенотипах фракции выброса (ФВ) изучены недостаточно [15, 16]. Работ, посвященных изучению взаимного влияния параметров ригидности и диастолической функции и вклада повышенной жесткости в прогноз у пациентов с СНсФВ немало, хотя результаты их

неоднозначны [8, 15, 17, 18]. Есть данные о связи повышенной АР с СНсФВ [19, 20]. В отношении СН со сниженной ФВ (СНнФВ) аналогичных исследований значительно меньше: есть данные о более низких значениях ПД и индекса прироста по сравнению с контрольными группами [6], другие параметры ригидности, их ассоциации и влияние на прогноз при низкой ФВ практически не изучены. Очевидно, что острая декомпенсация СН (ОДСН) может приводить к существенным изменениям параметров ригидности [21, 22]. Изучение этих изменений при ОДСН и после стабилизации состояния пациента может представлять интерес для лучшего понимания гемодинамических процессов.

Цель исследования — охарактеризовать изменения цСАД и различных параметров АР у пациентов, госпитализированных с СН, в зависимости от фенотипов ФВ и изучить их изменения на фоне стабилизации состояния через 6 месяцев.

Материалы и методы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом РУДН. Все исследования проводились после подписания информированного согласия пациентом.

В одномоментное поперечное исследование с последующим проспективным наблюдением включено 54 пациента, госпитализированных с ОДСН и наблюдавшихся в Центре сердечной недостаточности ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ». Не включали пациентов с фибрилляцией предсердий, анамнезом инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации за последние 6 месяцев. У всех проводили рутинное обследование в соответствии с рекомендациями по СН (лабораторные, инструментальные данные, расчет балла

по шкале оценки клинического состояния) [23–25], проводили комплексную оценку выраженности застоя, в том числе с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) легких, протокола Venous excess ultrasound score (VexUs), оценки плотности печени при фиброэластометрии, биоимпедансного векторного анализа (БИВА) с прицельной оценкой Z-критерия. Z-критерий — электрический импеданс биологических тканей, который имеет два компонента — активное (R) и реактивное (Xc) сопротивление. Более низкие значения активного и реактивного сопротивления соответствовали большей степени гидратации. Импеданс рассчитывается по формуле $Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$ [26]. Измерение периферического артериального давления (АД) проводили валидированным осциллометрическим прибором. Под отсутствием контроля АД понимали значения САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., под артери-

альной гипотонией — значения систолического АД (САД) < 90 мм рт. ст. [25].

После стабилизации состояния пациента (в среднем на 3–4-й день госпитализации) проводили оценку цСАД и параметров АР методом апланационной тонометрии (SphygmoCor). При интерпретации результатов использовали референсные значения цСАД для здоровой популяции (табл. 1) [27].

Состояние артериального русла оценивали по прямым (кфСРПВ) и косвенным (центральное ПД, градиент жесткости (ГЖ) как отношение кфСРПВ/каротидно-радиальной (кр)СРПВ) маркерам АР. Повышением ригидности считали центральное ПД ≥ 50 мм рт. ст. [28], кфСРПВ > 10 м/с и отклонение кфСРПВ от индивидуальной нормы в зависимости от возраста и САД (табл. 2) [29], повышение индекса прироста, приведенного к частоте сердечных со-

Таблица 1

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА [24]

Пол	Медиана цСАД, мм рт. ст.						
	Возраст, годы						
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Мужской	105	103	103	106	110	114	116
Женский	97	95	98	102	110	114	118

Примечание: цСАД — центральное систолическое артериальное давление.

Таблица 2

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КАРОТИДНО-ФЕМОРАЛЬНОЙ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И КАТЕГОРИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ [25]

Возрастная категория, годы	Категория АД				
	Оптимальное	Нормальное	Высокое нормальное	АГ 1-й степени	АГ 2-й, 3-й степени
< 30	6,0	6,4	6,7	7,2	7,6
30–39	6,5	6,7	7,0	7,2	7,6
40–49	6,8	7,4	7,7	8,1	9,2
50–59	7,5	8,1	8,4	9,2	9,7
60–69	8,7	9,3	9,8	10,7	12,0
≥ 70	10,1	11,1	11,2	12,7	13,5

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

кращений (ЧСС) 75 уд/мин (ИП@ЧСС75), > 25 % [15], а также утрату ГЖ (кфСРПВ/крСРПВ ≥ 1).

Всем пациентам проводилась оценка когнитивной функции по Монреальской шкале (тест МоСа) [30]. Балл менее 26 считался когнитивным снижением.

После выписки из стационара пациенты продолжали амбулаторно наблюдаться в Центре сердечной недостаточности ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ». Через 6 месяцев в рамках амбулаторного визита проведена повторная оценка исследуемых параметров.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. В связи с ненормальным распределением, в описательной части все количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me (IQR)). Значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Значимость различий между качественными признаками описывали по критерию Пирсона χ^2 . Оценку значимости различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Для анализа взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 3. У половины пациентов выявлена СНсФВ (рис. 1). В связи с малым количеством пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) и сопоставимостью их с группой с СНнФВ анализ проводили в подгруппах с ФВ $\geq 50\%$ и $< 50\%$.

Подгруппы, выделенные в зависимости от ФВ, были сопоставимы по большинству клинико-демографических параметров. Преобладали мужчины пожилого возраста, с застоем по обоим кругам кровообращения, III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). У всех в анамнезе артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе чаще при ФВ $< 50\%$. Значимых различий по основным лабораторным параметрам не выявлено, за исключением печеночных трансаминаз, которые были выше у пациентов с ФВ $< 50\%$ (табл. 3). По характеристикам застоя группы также были сопоставимы: количество

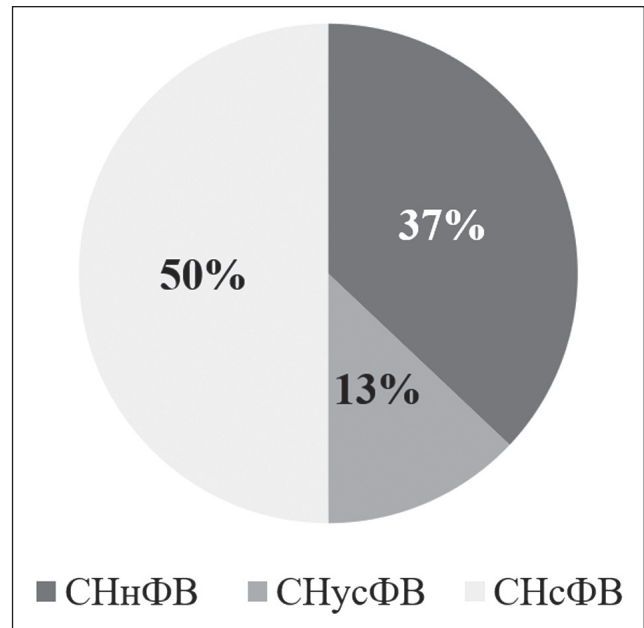


Рисунок 1. Распределение пациентов по величине фракции выброса левого желудочка

Примечание: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

В-линий при ФВ $< 50\%$ 10 (3; 17), при ФВ $\geq 50\%$ 10 (3; 17), плотность печени при фиброэластометрии 7,1 (5,9; 13,2) и 6,1 (4,7; 11) кПа, Z-критерий при БИВА 419,3 (362,0; 519,7) и 416,5 (385,6; 486,1) Ом/м, диаметр нижней полой вены 1,9 (1,6; 2,2) и 2,0 (1,7; 2,2) см соответственно.

До госпитализации 4-компонентную базисную терапию СН в соответствии с рекомендациями получали 2 (4%), при выписке — 21 (40%). В целом на догоспитальном этапе блокаторы ренин-ангиотензиновой системы получали 18 (36%), бета-блокаторы — 21 (42%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 13 (26%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — 2 (4%), при выписке — 84%, 92%, 92% и 48% соответственно. Стартовая доза фуросемида составляла 60 мг (40; 60) мг в/в, максимальная — 80 (60; 100) мг, суммарная — 420 (320; 620) мг. Длительность внутривенной терапии составила 7 (5; 8) дней. Различий между анализируемыми подгруппами по диуретической терапии не было.

Характеристика периферического и центрального систолического артериального давления

Подгруппы, выделенные в зависимости от ФВ, были сопоставимы по значениям клинического САД, диастолического АД, ПД и ЧСС. цСАД было

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (n = 54)**

Показатель	Общая группа, n = 54	ФВ < 50 %, n = 27	ФВ ≥ 50 %, n = 27
Мужчины, n (%)	33 (61,1)	26 (59,2)	17 (60,7)
Возраст, годы	69,5 (62; 77)	67,5 (62; 73)	72,0 (64;81)
Избыточная масса тела/ожирение, %	27,7/53,6	57,7/42,3	17,8/64,2
ИМТ, кг/м ²	30,4 (25,7; 36,2)	28,2 (25,2; 35,9)	31,2 (27,3; 38,9)
Курение, n (%)	21 (38,8)	10 (38,4)	11 (39,2)
СД 2-го типа, n (%)	20 (37)	10 (38,4)	10 (35,7)
Ранее диагностированная ХБП, n (%)	8 (14,8)	7 (26,9)	1 (3,5)
ИБС, n (%)	28 (51,8)	16 (61,5)	12 (42,8)
Перенесенный ИМ, n (%)	18 (33,3)	12 (46,1)	6 (21,4)*
ФП, n (%)	10 (18,5)	2 (7,7)	8 (28,5)
СН de novo, n (%)	17 (31,5)	11 (42,3)	6 (21,4)
Длительность СН, годы	2 (1; 5)	1 (1; 4)	2 (0,75; 6)
Стадия СН, Па/Пб, %	14,8/81,5	11,5/88,5	25/75
ФК (NYHA) II/III/IV, %	14,8/81,5/3,7	11,5/84,6/3,9	17,8/78,6/3,6
Тест с 6-минутной ходьбой, м	200 (180; 290)	190 (170; 245)	230 (200; 400)
ШОКС при поступлении, баллы	7 (6; 8)	6,0 (5; 8)	7,0 (6;8)
ФВ ЛЖ, %	51 (38; 55)	37,5 (30; 40)	55 (54; 58)
NTproBNP, пг/мл	623 (500; 1842)	1782,0 (500; 3971)	579,5 (425; 1170)
Балл по шкале МОСА	20,5 (17; 23)	19,5 (16,0; 23,0)	21 (19,0; 23,5)
Когнитивное снижение, n (%)	47 (87)	24 (92,3)	23 (82,1)
Креатинин, мкмоль/л	101 (90; 124)	101,7 (89,9; 128,9)	101 (92,9; 118,8)
СКФ _{СКД EPI} , мл/мин/1,73 м ²	56,2 (47,4; 71,7)	55,3 (47,4; 71,8)	57,5 (47,6; 71,6)
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	6,5 (5; 12)	6,5 (5,5; 26)	6 (0; 12)
Мочевая кислота, мкмоль/л	398,8 (299,5; 490,4)	482,9 (411,9; 516,6)	482,9 (398,8; 546,6)
Общий билирубин, мкмоль/л	16 (12,4; 21,9)	4,4 (2,7; 5,5)	13,3 (11,9; 16,4)
АСТ, Ед/л, Ме (IQR)	21,2 (17,8; 28,1)	25,5 (16,2; 35,5)	19,7 (17,4; 26,1)*
АЛТ, Ед/л, Ме (IQR)	18,1 (13,8; 18,6)	24,6 (16,2; 48,9)	15,6 (12,1; 21,7)*
Глюкоза, ммоль/л, Ме (IQR)	7,2 (6; 9,2)	7,8 (5,8; 10,8)	7,0 (6; 8,8)
ОХС, ммоль/л, Ме (IQR)	3,8 (3,2; 5,0)	3,9 (3,2; 5,1)	3,7 (3,5; 5)

Примечание: ФВ — фракция выброса; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин; *p < 0,05 — значимость различий по критерию Манна–Уитни при сравнении с группой с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

ниже периферического. Различий между подгруппами, выделенными в зависимости от ФВ, не выявлено (табл. 4).

У большинства (57%) отмечен удовлетворительный контроль АД в плечевой артерии. Отсутствие контроля выявлено у 40%, гипотония — у 3%. Перед выпиской отсутствие контроля АД отмечено лишь у 8%, частота гипотонии значимо не изменилась (рис. 2). Распределение по фенотипам АД было сопоставимо по подгруппам с ФВ $\geq$ или $<$ 50%: при поступлении нормотония у 56% пациентов в обеих группах, отсутствие контроля АД — у 37% при ФВ $<$ 50%, у 41% при ФВ $\geq$ 50%; гипотония — у 7% и 3% соответственно. При выписке целевое АД — у 88% и 87%, отсутствие контроля АД — у 14% и 9% соответственно, гипотония — у 3,8% и 4,2% соответственно.

Повышение цСАД в общей группе выявлено у 18 (33%): у 8 (28,5%) при ФВ $\geq$ 50% и у 10 (38,4%) при ФВ $<$ 50% ($p > 0,05$). Среди пациентов с периферической нормотонией повышение цСАД выявлено в 27,1% случаев, среди пациентов с АГ — в 60% случаев. У всех пациентов с гипотонией значения цСАД были в норме. Пациенты с повышением цСАД выше индивидуальной нормы характеризовались более высокими значениями мочевого кислоты и толщиной межжелудочковой перегородки (табл. 6). У пациентов с ФВ $<$ 50% подгруппа с повышением цСАД характеризовалась более высокими частотами хронической болезни почек и впервые возникшей СН. При ФВ $\geq$ 50% — более высоким индексом массы тела и большей длительностью СН (табл. 6). Корреляционный анализ Спирмена не вы-

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА

Показатель	Все (n = 54)	ФВ < 50 % (n = 27)	ФВ $\geq$ 50 % (n = 27)
пСАД, мм рт. ст.	117,0 (106; 130)	116,5 (108; 130)	118 (105; 130)
пДАД, мм рт. ст.	70 (68; 80)	70 (66; 80)	74 (68; 79)
пПД, мм рт. ст.	47 (37; 56)	48 (36; 58)	45 (38; 55)
ЧСС, уд/мин	71 (62; 81)	71 (63; 81)	71 (58; 81)
цСАД мм рт. ст.	109,5 (96; 120)*	109,0 (96; 120)*	110,5 (96; 123)*
цДАД, мм рт. ст.	71,5 (68; 80)	71,5 (66; 80)	72,5 (68; 79)
цПД, мм рт. ст.	35,0 (25; 43)*	32,5 (24; 46)*	36,5 (28; 42)*

Примечание: ФВ — фракция выброса; пСАД — периферическое систолическое артериальное давление; пДАД — периферическое диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; цДАД — центральное диастолическое артериальное давление; цПД — центральное пульсовое давление; * $p < 0,05$ — значимость различий по критерию Вилкоксона при сравнении с периферическим артериальным давлением.

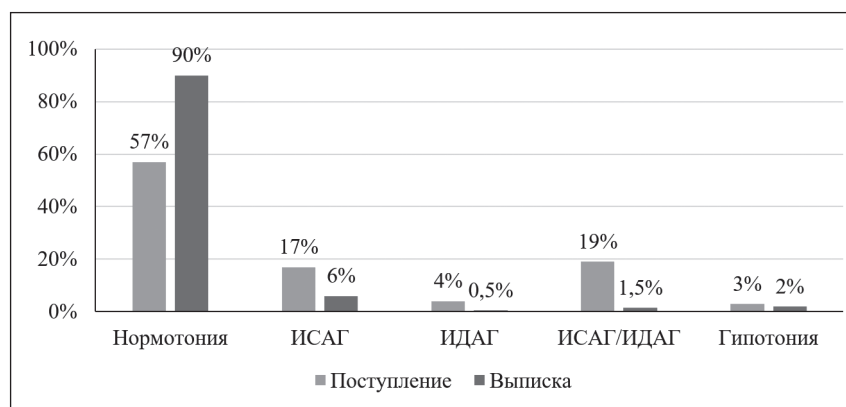


Рисунок 2. Распределение по фенотипам артериального давления в общей группе при поступлении и выписке

Примечание: ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия; ИДАГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	Общая группа	ФВ < 50 %, n = 27	ФВ ≥ 50 %, n = 27
кфСРПВ, м/с	9,8 (6,8; 13)	9,8 (6,8; 13,0)	10,2 (8,4; 13,3)
ИП@ЧСС75, %	20 (13; 33)	20 (13; 33)	20 (13; 31)
ВВОВ, мс	132 (119; 146)	131 (119; 145)	134,5 (124; 146)
Амплификация ПД, мм рт. ст.	129 (120; 146)	129,0 (120; 146)	126 (119; 140)
ГЖ	1,2 (0,9; 1,7)	1,2 (0,9; 1,8)	1,3 (0,9; 1,9)

Примечание: ФВ — фракция выброса; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; ВВОВ — время возврата отраженной волны; ПД — пульсовое давление; ГЖ — градиент жесткости.

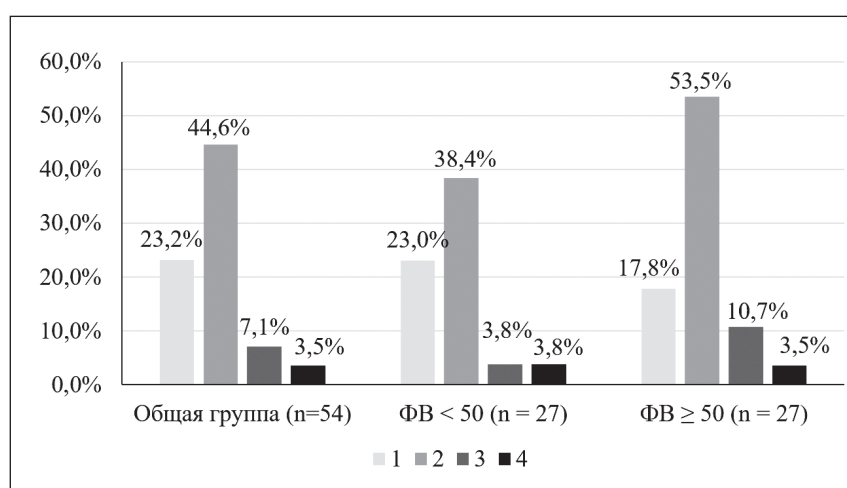


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от количества повышенных маркеров ригидности

Примечание: ФВ — фракция выброса.

явил значимых ассоциаций между цСАД и клинико-лабораторными данными.

Характеристика артериальной ригидности

По медианам параметров АР различий между подгруппами, выделенными в зависимости от ФВ, не выявлено (табл. 5). Повышение хотя бы одного маркера ригидности встречалось у 78,5 % в общей группе: у 69,2 % с ФВ < 50 % и у 85,7 % с ФВ ≥ 50 %. У большинства пациентов независимо от величины ФВ выявлены отклонения от нормы 2 и более показателей ригидности (рис. 3).

Среди изучаемых маркеров АР в целом чаще всего встречалась утрата ГЖ и повышение кфСРПВ выше индивидуальных норм. Отмечено практически полное совпадение частоты повышения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при

разных методах оценки (дискордантность наблюдалась у 3 пациентов: у 2 повышение СРПВ выше индивидуальных норм, но менее 10 м/с, у одного — повышение > 10 м/с, но в пределах референсных значений для данного возраста и АД). Значимых различий в частотах повышения в группах, выделенных в зависимости от ФВ, не выявлено (рис. 4). Показано, что даже в группе с нормальной СРПВ утрата ГЖ встречалась в целом у 48,1 % (у 58,3 % при ФВ ≥ 50 % и у 42,9 % при ФВ < 50 %).

Выявлены единичные различия по частоте сопутствующей патологии и некоторым клиническим и лабораторным показателям при повышении различных параметров АР (табл. 6). У пациентов с повышением хотя бы одного маркера ригидности по сравнению с группой без повышения маркеров отмечен более высокий вес внеклеточной жидкости

Таблица 6

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОВЫШЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ***

цСАД			
Показатель	цСАД $\geq$ нормы	цСАД в норме	p
<i>Общая группа</i>			
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (IQR)	482,9 (398,8; 627,4)	358,6 (296; 481,9)	0,03
ТМЖП, см, Me (IQR)	1,4 (1,2; 1,5)	1,2 (1; 1,4)	0,04
<i>ФВ < 50 %</i>			
ХБП, n (%)	5 (50)	2 (12,5)	0,03
СН de novo, n (%)	7 (70)	4 (25)	0,02
<i>ФВ $\geq$ 50 %</i>			
Длительность СН, годы, Me (IQR)	4,5 (2; 15)	1 (0; 4)	0,03
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	39,4 (39,1; 43,2)	29,4 (24,5; 32,9)	0,02
СРПВ			
	кфСРПВ > 10 м/с	кфСРПВ $\leq$ 10 м/с	
<i>Общая группа</i>			
ОХС, ммоль/л, Me (IQR)	4,6 (3,7; 5,7)	3,7 (3,1; 3,9)	0,02
<i>ФВ $\geq$ 50 %</i>			
ОХС, ммоль/л, Me (IQR)	4,5 (3,7; 5,6)	3,6 (2,9; 3,7)	0,02
ЛПВП, ммоль/л, Me (IQR)	1,3 (1,0; 1,6)	1,0 (0,7; 1,2)	0,030
	кфСРПВ > инд. нормы	кфСРПВ в норме	
<i>ФВ < 50 %</i>			
СД, n (%)	7 (58,3)	3 (21,4)	0,05
<i>ФВ $\geq$ 50 %</i>			
ЛПВП, ммоль/л, Me (IQR)	1,2 (1,0; 1,5)	1,0 (0,7; 1,2)	0,03
ГЖ			
	ГЖ $\geq$ 1	ГЖ < 1	
<i>ФВ < 50 %</i>			
ТГ, ммоль/л, Me (IQR)	1,3 (1,0; 1,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,03
пПД			
	пПД $\geq$ 60 мм рт. ст.	пПД < 60 мм рт. ст.	
<i>Общая группа</i>			
ШОКС, балл, Me (IQR)	8,0 (7; 11)	6,0 (5; 8)	0,04
Когнитивный дефицит**, n (%)	7 (100)	7 (14,8)	0,04
<i>ФВ < 50 %</i>			
ХБП, n (%)	1 (50)	6 (25)	0,05

Примечание: цСАД — центральное систолическое артериальное давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ФВ — фракция выброса; ХБП — хроническая болезнь почек; СН — сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СД — сахарный диабет; ГЖ — градиент жесткости; ТГ — триглицериды; пПД — периферическое пульсовое давление; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ХБП — хроническая болезнь почек; IQR — межквартильный размах; * — представлены только статистически значимые различия; ** — балл по MoCa < 26.

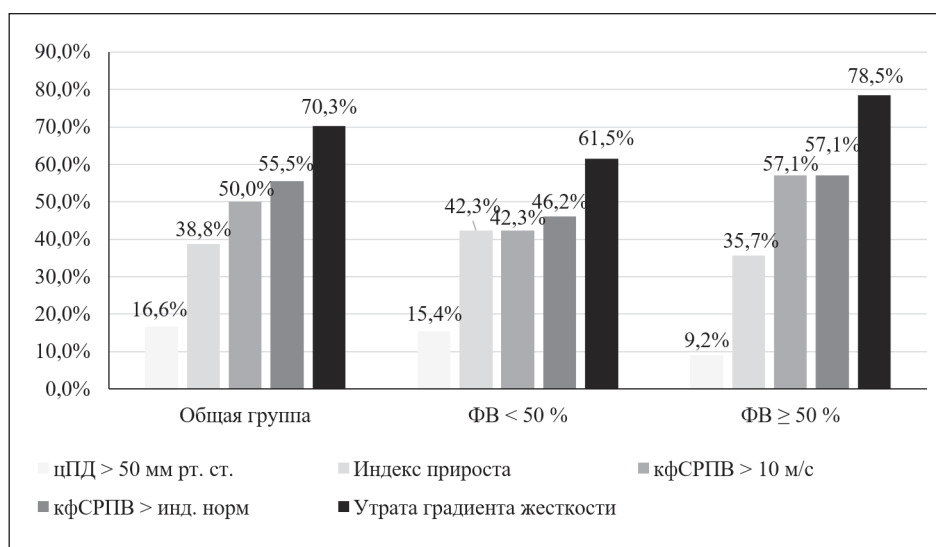


Рисунок 4. Частота повышения маркеров артериальной ригидности в исследуемой группе

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЦПД — центральное пульсовое давление; кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны. Рассчитан индекс прироста, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин.

(5,6 (2,9; 7,5) кг против 2,5 (0,4; 4) кг $p = 0,02$). Показано, что у пациентов с менее выраженным застоем при БИВА значения кфСРПВ и, как следствие, ГЖ, были выше: соответственно 11,6 (6,9; 15,1) против 9 (6,7; 10,2) м/с, $p = 0,04$ и 1,4 (1,0; 2,3) против 1,1 (0,8; 1,4), $p = 0,03$. Отмечена значимая корреляция кфСРПВ с показателем внеклеточной жидкости ($r = -0,36$, $p < 0,05$). В группе с более выраженным застоем на основании протокола VEXUS выявлены более высокие значения ГЖ по сравнению с группой с менее выраженным застоем [31]: 1,3 (0,9; 2,0) против 1,0 (0,7; 1,4), $p = 0,04$. На основании данных ультразвукового исследования легких и фиброэластометрии печени значимых различий по критериям сосудистой жесткости выявлено не было.

По терапевтическим режимам, ФК и стадии СН, характеристикам застоя, кроме указанных выше, различий между группами с нормальными и повышенными значениями маркеров АР и ЦСАД не выявлено. Также не было различий по анализируемым параметрам, кроме указанных выше, между группами, выделенными в зависимости от выраженности застоя, ФК (NYHA), стадий СН, медианы NTproBNP.

Динамика параметров артериальной ригидности через 6 месяцев

Данные по динамике изучаемых показателей через полгода после выписки на текущем этапе получены для 22 человек (табл. 7): исходно ФВ < 50 % у 72,7 %, в динамике — у 42,8 % ($p > 0,05$). В данной группе исходно повышение ЦСАД выявлено у 22,7 %, повышение центрального ПД —

у 9,0 %, кфСРПВ > 10 м/с — у 40,9 %, кфСРПВ выше индивидуальной нормы — у 50 %, утрата ГЖ — у 54,5 %, в динамике — у 36,3 %, 36,4 %, 63,6 %, 68,2 % и 95,5 % соответственно. В динамике отмечено повышение ЦСАД (при отсутствии значимых изменений АД в плечевой артерии), центрального ПД, кфСРПВ и ИП@ЧСС75 и снижение амплификации ПД в общей группе по сравнению с периодом госпитализации (табл. 8). При анализе в подгруппах в зависимости от ФВ данные тенденции подтверждены, однако значимых изменений в динамике не выявлено.

Обсуждение

Особенностью данной работы являлась одновременная оценка ЦСАД и различных маркеров АР разными методами у пациентов с ОДСН во время госпитализации, а затем, через 6 месяцев активного наблюдения, — в Центре сердечной недостаточности ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ» на фоне подбора оптимальной терапии. Продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по показателям АР между подгруппами, выделенными в зависимости от ФВ.

В последние годы появляются работы, посвященные анализу отдельных маркеров ригидности при СН, в особенности при СНсФВ. В работе R. Pietschner с соавторами (2023) отмечено повышение параметров ригидности при СНсФВ < 50 % по сравнению с лицами с отсутствием СН, при этом средние значения кфСРПВ составили $8,6 \pm 2,2$ м/с (что несколько ниже результатов, полученных в нашей работе), ЦСАД — 117 ± 15 мм рт. ст. (несколько

Таблица 7

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В АНАЛИЗ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ (n = 22)

Показатель	Исходно	6 месяцев
Мужчины, n (%)	16 (72,7)	—
Возраст, годы	64 (58; 73)	—
Избыточная масса тела/ожирение, %	36,3/45,3	41/36,4
ИМТ, кг/м ²	28,2 (25,2; 35,9)	28,9 (25,7; 31,7)
Курение, n (%)	11 (50)	—
СД 2-го типа, n (%)	8 (36,3)	—
ХБП, n (%)	5 (22,7)	—
ИБС, n (%)	16 (72,7)	—
ФП в анамнезе, n (%)	1 (9)	—
СН de novo, n (%)	10 (45,5)	—
ФК (NYHA) II/III/IV, %	0/13,6/86,4	18,2/72,8/0
Тест с 6-минутной ходьбой, м	245 (180; 345)	460 (380; 548)
ШОКС при поступлении, баллы	6,5 (5; 9)	2 (1; 2)
ФВ ЛЖ, %	43,5 (34; 52)	43,5 (32; 52,5)
NTproBNP, пг/мл	600 (413,5; 2207)	251 (18,2; 937)*
Фиброскан, кПа	6,8 (4,1; 14,2)	5,4 (3,2; 5,4)
УЗИ легких, В-линии	4,5 (1; 16)	2 (1; 10)
БИВА, Z-критерий	421,4 (369,2; 493,9)	516,3 (445,4; 554,8)
Когнитивное снижение, n (%)	19 (86,4)	17 (77,2)
Креатинин, мкмоль/л	110 (97; 130)	104 (87; 112)
СКФ _{СКД EPI} , мл/мин/1,73 м ²	56 (49; 68)	69 (54; 90)
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	20,5 (5; 54)	18,0 (6; 23)
Мочевая кислота, мкмоль/л	374,1 (295,1; 424,6)	—

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; УЗИ — ультразвуковое исследование; БИВА — биоимпедансный векторный анализ; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; *p < 0,05 — значимость различий по критерию Вилкоксона по сравнению с исходными данными.

выше) и индекса прироста — $21,2 \pm 11,8\%$ (совпадает) [32]. В другой работе средние значения кфСРПВ перед выпиской ($9,9 \pm 3,7$ м/с) аналогичны полученным в нашем исследовании [33]. Еще в одной работе по выявлению маркеров АР при стабильной СН показано, что СНсФВ ассоциирована с более высокими значениями кфСРПВ (10,6 против 8,9 м/с) [34]. В нашей работе значимых различий между аналогичными группами не выявлено, что может быть связано с включением в работу пациен-

тов с ОДСН. Повторный анализ данных через 6 месяцев по завершении исследования всеми пациентами позволит более корректно сопоставлять полученные результаты.

В нескольких работах М. Feola с соавторами изучалась проблема АР у пациентов, госпитализированных с эпизодом ОДСН с разными значениями ФВ. В одну из работ включено 199 пациентов, из них СНсФВ у 34,7%. Средние значения кфСРПВ у пациентов с СНнФВ, СНусФВ и СНсФВ,

**ДИНАМИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ (n = 22)**

Показатель	Исходно	6 месяцев	P
пСАД, мм рт. ст.	116,0 (108; 130)	122 (112; 140)	нз
пДАД мм рт. ст.	72,0 (65; 79)	70,0 (60; 78)	нз
пПД, мм рт. ст.	47,0 (39; 55)	50,0 (44; 60)	нз
цСАД, мм рт. ст.	106,5 (95; 113)	112,0 (104; 127)	0,02
цДАД, мм рт. ст.	73,0 (65; 79)	73,0 (61; 79)	нз
цПД, мм рт. ст.	32,5 (24; 38)	38,5 (32; 46)	0,004
кфСРПВ, м/с	9,0 (6,0; 11,8)	11,4 (8,5; 13,4)	0,04
ИП@ЧСС75, %	17,0 (12; 27)	24,5 (18; 29)	0,05
ВВОВ, мс	131,0 (124; 146)	137,0 (129; 145)	нз
Амплификация ПД, мм рт. ст.	137,0 (121; 146)	126 (121; 136)	0,02
ГЖ	1,0 (0,8; 1,4)	1,6 (1,2; 1,8)	нз

Примечание: пСАД — периферическое систолическое артериальное давление; пДАД — периферическое диастолическое артериальное давление; пПД — периферическое пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; цДАД — центральное диастолическое артериальное давление; цПД — центральное пульсовое давление; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; ВВОВ — время возврата отраженной волны; ПД — пульсовое давление; ГЖ — градиент жесткости; нз — незначимо.

как и в нашей работе, были сопоставимы между собой, составляя соответственно 11,2, 10,9 и 10,7 м/с ($p = 0,46$), значения индекса прироста — 27,5, 23,4 и 29,6% ($p = 0,32$) соответственно. Более высокие значения кфСРПВ и ИП@ЧСС75 у пациентов с СНнФВ и СНусФВ по сравнению с нашими данными можно объяснить большим средним возрастом и более высокими значениями АД у этих пациентов [15].

В упомянутой выше работе F. Fantin и соавторов (2022) показано снижение кфСРПВ от поступления к выписке на фоне оптимизации медикаментозной терапии [33]. В нашей работе исследование в острый период в момент госпитализации не проводилось, в связи с чем подобные закономерности не выявлены. Интересны выявленные ассоциации более высоких значений АР у пациентов с менее выраженным застоем, а также их повышение в стабильном состоянии, причины которого не совсем ясны. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию: тройную — в 72 %, квадритерапию — в 28 % случаев. Известно, что ОДСН ассоциируется с глубокими нарушениями системной гемодинамики, что в том числе может выражаться в снижении клинического АД на фоне декомпенсации и применения рекомендованной терапии. Воз-

можно, эти факторы привели к снижению цСАД и некоторых маркеров АР с последующим их возвращением к исходным величинам через 6 месяцев. Схожие результаты получены в еще одной работе группы M. Feola, в которой были проанализированы параметры АР у 59 пациентов ≥ 65 лет с острой СН (медиана возраста 75 лет) в сравнении с группой здоровых добровольцев ($n = 22$) и группой пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска ($n = 20$). Медиана кфСРПВ у пациентов с СН составила 10,6 м/с, индекс прироста 22 %, цСАД 111 мм рт. ст. Показано, что у пациентов с декомпенсацией СН значения кфСРПВ были ниже по сравнению с группой контроля и пациентами с факторами риска (10,1 против 10,6 против 11,7, $p = 0,01$), значения индекса прироста — ниже, чем у пациентов с факторами риска (22 % против 34 %, $p = 0,001$) [35, 36]. Это в какой-то степени согласуется с полученными нами результатами о меньших значениях параметров ригидности у пациентов в состоянии декомпенсации и выраженного застоя, по сравнению с компенсированным статусом. В то же время в работе A. El Fol с соавторами (2022) выявлены более высокие значения параметров ригидности при декомпенсации СН по сравнению с компенсацией (анализ соответствующих друг другу пар) [22].

В целом данная находка требует дальнейшего изучения. К тому же, пока данные для 6 месяцев доступны меньше чем для половины участников, правильная интерпретация их невозможна. Для полноценного понимания результатов необходимо их сопоставление с данными контрольной группы.

В проанализированных нами литературных источниках подробный анализ частоты повышения АР при использовании различных маркеров не проводился. Полученные результаты подтверждают наличие ремоделирования сосудистой стенки при СН, при этом наиболее часто встречающимся маркером ригидности была утрата ГЖ между каротидно-феморальным и каротидно-радиальным сегментами. Данный показатель продемонстрировал свои возможности в выявлении ранних изменений артериальной стенки при ревматоидном артрите [39] и сахарном диабете 2-го типа [40]. Аналогичные данные получены и в нашей работе, хотя в целом частота утраты ГЖ была несколько ниже, чем в других популяциях.

К основным ограничениям работы относятся небольшая выборка пациентов, отсутствие контрольной группы (в настоящее время в процессе набора) и проспективных данных на всех включенных пациентов (работа продолжается).

Заключение

У госпитализированных пациентов с СН отмечена достаточно высокая частота повышения цСАД, независимо от ФВ и контроля АД в плечевой артерии. У большинства пациентов имелось повышение хотя бы одного маркера АР, а наибольшая частота повышения отмечена для утраты ГЖ и повышения кфСРПВ. Утрата ГЖ выявлена почти у половины пациентов с нормальной кфСРПВ. Меньшая выраженность застоя ассоциирована с более высокими значениями кфСРПВ. Через 6 месяцев на фоне стабильного состояния отмечаются повышение цСАД, центрального ПД, кфСРПВ и ИП@ЧСС75 и снижение амплификации ПД. Полученные данные могут свидетельствовать о низкой информативности оценки АР у пациентов с выраженным застоем и требуют дальнейшего изучения.

Финансирование / Funding

Программы стратегического и академического лидерства РУДН. Приоритет 2030. / RUDN University Strategic and Academic Leadership Programs. Priority 2030.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: Heart Fail.* 2018;6(8):678–685. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006
2. Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4):91–100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014 [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiia.* 2020;60(4):91–100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014. In Russian].
3. Shah KS, Xu H, Matsouka R, Bha DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074
4. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemyeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628. In Russian].
5. Chi C, Liu Y, Xu Y, Xu D. Association between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707162. doi:10.3389/fcvm.2021.707162
6. Parragh S, Hametner B, Bachler M, Kellermair J, Eber B, Wassertheurer S et al. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;190:308–314. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.183
7. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, Beiser A, Larson MG, Seshadri S et al. Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: the Framingham heart study. *Hypertension.* 2022;79(5):1045–1056. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776
8. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(21):2170–2177. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.054
9. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002189. doi:10.1161/JAHA.115.002189
10. Pandey A, Khan H, Newman AB, Lakatta EG, Forman DE, Butler J et al. Arterial stiffness and risk of overall heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, and heart failure with reduced ejection fraction: the Health ABC Study (Health, Aging, and Body Composition). *Hypertension.* 2017;69(2):267–274. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08327
11. Dohaie A, Taghavi S, Amin A, Rahimi S, Naderi N. Does aortic pulse wave velocity have any prognostic significance in advanced heart failure patients? *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(1):35–40. doi:10.15171/jcvtr.2017.05
12. Zheng H, Wu S, Liu X, Qiu G, Chen S, Wu Y et al. Association between arterial stiffness and new-onset heart failure: the Kailuan study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(2):e104–e111. doi:10.1161/ATVBAHA.122.317715
13. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction:

a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291–303. doi:10.1007/s10741-015-9471-1

14. Huang WM, Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Huang CJ, Guo CY et al. Perturbations of pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in patients with acute heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2019;14(8): e0220183. doi:10.1371/journal.pone.0220183

15. Anastasio F, Testa M, Ferreri C, Rossi A, Ruocco G, Feola M. The analysis of arterial stiffness in heart failure patients: the prognostic role of pulse wave velocity, augmentation index and stiffness index. *J Clin Med.* 2022;11(12):3507. doi:10.3390/jcm11123507

16. Kim HL, Chung J, Han S, Joh HS, Lim WH, Seo JB et al. Arterial stiffness and its associations with left ventricular diastolic function according to heart failure types. *Clin Hypertens.* 2023;29(1):8. doi:10.1186/s40885-022-00233-2

17. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2009;15(8):658–664. doi:10.1016/j.cardfail.2009.03.006

18. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, Haiden A, Zweiker R, Rammer M et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(18):1874–1883. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.013

19. Zhang H, Hu W, Wang Y, Liu J, You L, Dong Q et al. The relationship between ambulatory arterial stiffness index and left ventricular diastolic dysfunction in HFpEF: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):246. doi:10.1186/s12872-022-02679-6

20. Ali D, Tran P, Ennis S, Powell R, McGuire S, McGregor G et al. Rising arterial stiffness with accumulating comorbidities associates with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2487–2498. doi:10.1002/ehf2.14422

21. Kim DB, Baek SH, Jang SW, Her SH, Shin DI, Park CS et al. Improvement of arterial stiffness in the transition from acute decompensated heart failure to chronic compensated heart failure. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):358–362. doi:10.1002/clc.22127

22. El Fol A, Ammar W, Sharaf Y, Youssef G. The central arterial stiffness parameters in decompensated versus compensated states of heart failure: a paired comparative cohort study. *Egypt Heart J.* 2022;74(1):2. doi:10.1186/s43044-021-00236-8

23. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 In Russian].

24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131. doi:10.1002/ehf2.2333

25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195

26. Вади́к-Городе́цкая М. В., Толка́чева В. В., Кабелё́ Монто́йа Ф. Э., Сарлы́ков Б. К., Назаров И. С., Галочкин С. А. и др. Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недоста-

точности: клинические ассоциации и прогностическое значение. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(1):42–48. doi:10.32756/0869-5490-2023-1-42-48 [Vatsik-Gorodetskaya M, Tolкачева V, Cabello-Montoya F, Sarlykov B, Nazarov I, Galotchkin S et al. Comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensated heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2023;32(1):42–48. doi:10.32756/0869-5490-2023-1-42-48. In Russian].

27. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 2014;35(44):3122–3133. doi:10.1093/eurheartj/ehu293

28. Park HW, Corban M, Toya T, Ahmad A, Ozcan I, Lerman L et al. Impact of invasive aortic pulse pressure on coronary microvascular endothelial-independent dysfunction and on mortality in non-obstructive coronary artery disease. *Open Heart.* 2022;9(1): e001925. doi:10.1136/openhrt-2021-001925

29. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338–2350. doi:10.1093/eurheartj/ehq165

30. Lu Y, Zhu Y, Ma Y, Li C, Hua R, Zhong B et al. Association of subclinical atherosclerosis and cognitive decline: a community-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022;12(5):e059024. doi:10.1136/bmjopen-2021-059024

31. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R et al. Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020;12(1):16. doi:10.1186/s13089-020-00163-w

32. Pietschner R, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Schiffer M, Achenbach S et al. Is vascular remodelling in patients with chronic heart failure exaggerated? *ESC Heart Fail.* 2023; 10(1):245–254. doi:10.1002/ehf2.14174

33. Fantin F, Giani A, Franconi A, Zoico E, Urbani S, Rossi AP et al. Arterial stiffness, subendocardial impairment, and 30-day readmission in heart failure older patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:918601. doi:10.3389/fcvm.2022.918601

34. Tartièrre JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):213–219. doi:10.1038/sj.jhh.1001965

35. Feola M, Testa M, Ferreri C, Rosso G, Rossi A, Ruocco G. The analysis of arterial stiffness in heart failure patients in comparison with healthy subjects and patients with cardiovascular risk factors. *J Clin Med.* 2019;8(10):1721. doi:10.3390/jcm8101721

36. Feola M. An update on the role of arterial stiffness in heart failure and the treatment of dyslipidemia. *J Clin Med.* 2023;12(9):3270. doi:10.3390/jcm12093270

37. Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, Køber L, Squire IB, Swedberg K et al.; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure MAGGIC. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1106–1114. doi:10.1093/eurheartj/ehu490

38. Regnault V, Lagrange J, Pizard A, Safar ME, Fay R, Pitt B et al. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. *Hypertension.* 2014;63(1):105–111. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02046

39. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Горева Л. А., Кобалава Ж. Д. Несоответствие жесткости аорты и плеча как потенциальный маркер субклинического поражения артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Медицинский журнал РУДН. 2023;27(2):167–181. doi:10.22363/2313-0245-2023-27-2-167-181 [Troitskaya EA, Velmakin SV, Goreva LA, Kobalava Zh D. Aortic-brachial stiffness mismatch as potential marker of subclinical arterial damage in patients with rheumatoid arthritis. RUDN Journal of Medicine. 2023;27(2):167–181. doi:10.22363/2313-0245-2023-27-2-167-181. In Russian].

40. Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д. Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(4):34–38 [Troitskaya EA, Starostina ES, Kobalava Zh D. Prevalence of subclinical damage of peripheral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther. 2017;26(4):34–38. In Russian].

Информация об авторах

Зенкина Анна Николаевна — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева РУДН, ORCID: 0009-0004-0416-2864, e-mail: ASamsonova@inbox.ru;

Троицкая Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института РУДН, ORCID: 0000-0003-1756-7583, e-mail: trelen@yandex.ru;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института РУДН, ORCID: 0000-0003-1126-4282, e-mail: zkobalava@mail.ru;

Андреева Екатерина Алексеевна — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института РУДН, ORCID: 0009-0004-5633-5704, e-mail: katya.andr96@mail.ru.

Author information

Anna N. Zenkina, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine with the Course in Cardiology and Functional Diagnostics Named After V. S. Moiseev, Medical Institute, RUDN University, ORCID: 0009-0004-0416-2864, e-mail: ASamsonova@inbox.ru;

Elena A. Troitskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine with the Course in Cardiology and Functional Diagnostics Named After V. S. Moiseev, Medical Institute, RUDN University, ORCID: 0000-0003-1756-7583, e-mail: trelen@yandex.ru;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Chief, Department of Internal Medicine with the Course in Cardiology and Functional Diagnostics Named After V. S. Moiseev, Medical Institute, RUDN University, ORCID: 0000-0003-1126-4282, e-mail: zkobalava@mail.ru;

Ekaterina A. Andreeva, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine with the Course in Cardiology and Functional Diagnostics Named After V. S. Moiseev, Medical Institute, RUDN University, ORCID: 0009-0004-5633-5704, e-mail: katya.andr96@mail.ru.

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» (наименование издания) Количество комплект на 202__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____ Кому _____ (фамилия, инициалы)												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																											
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>СП</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td>ПВ</td> <td>место</td> <td>тер.</td> <td></td> <td colspan="8"></td> </tr> </table> на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">стои- мость</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">подписки</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">руб.</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">коп.</td> <td colspan="2" rowspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">Количество комплектов</td> <td colspan="3" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">переадресовки</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">руб.</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">коп.</td> </tr> </table> на 202__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____ Кому _____ (фамилия, инициалы)																											СП									ПВ	место	тер.																						стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество комплектов					переадресовки		руб.		коп.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
			СП																																																																																																			
ПВ	место	тер.																																																																																																				
стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество комплектов																																																																																															
	переадресовки		руб.		коп.																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																											