



Артериальная гипертензия

Научно-практический рецензируемый журнал

Содержание

- Вклад Г. Ф. Ланга в развитие кардиологии
- Кардиоваскулярные и неврологические последствия COVID-19
- Эффективность медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий
- Риск формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением

Том 31
№ 3, 2025

ТЕМА НОМЕРА:
К 150-летию академика
Г. Ф. Ланга

Учредитель

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



Издатель

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

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (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)

Срожинидина Н. З. (Ташкент)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакагта 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 № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН

в международную базу цитирования
Scopus; в Перечень изданий,
рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией (К1);
в Белый список; в Российский индекс
научного цитирования; в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Ответственный секретарь

Ермилова В. В.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров:

<https://htn.almazovcentre.ru>,

<http://journal.ahleague.ru>,

https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

<https://htn.almazovcentre.ru>

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

18+

Подписка: <http://ahleague.ru>,

по каталогу ГК «Урал-Пресс»:

подписной индекс 36876

<http://ural-press.ru>

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.

Адрес редакции и издателя совпадает:

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

Тел.: 8 (812) 702-37-33

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru

Выход в свет 15.08.2025

Тираж — 1000 экз.

Свободная цена

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

ул. Самойловой, д. 5, Санкт-Петербург,
Россия, 192102

Founder

Almazov National Medical
Research Centre



Publisher

All-Russian
Antihypertensive League

SINCE 1995

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

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus;
in the List of publications recommended
by the High Attestation Commission (K1);
in the White List; in the Russian Citation
Index; in the Russian Science
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year

Director on Marketing Tanicheva A. A.
Executive Secretary Ermilova V. V.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive:

<https://htn.almazovcentre.ru>,
<http://journal.ahleague.ru>,
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Author guidelines

and paper submission:
<https://htn.almazovcentre.ru>

Subscription:

<http://ahleague.ru>,
according to the catalogue
of the Ural-Press Group of Companies:
subscription index 36876
<https://ural-press.ru>
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.

The editorial office and publisher's address is the same:

2 Akkuratov str.,
St Petersburg, 197341 Russia
Phone: 8 (812) 702-37-33
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru

Published on: 15.08.2025
Print run: 1,000 copies
Price: Unrestricted
Printed by: LLC "Print24"
5 Samoylovoy str., St Petersburg,
192102 Russia

EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)
V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

E. I. Baranova (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)	Y. V. Kotovskaya (Moscow)
O. Y. Atkov (Moscow)	R. A. Libis (Orenburg)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)	O. M. Moiseeva (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)	K. Narkiewicz (Poland)
C. L. Bassetti (Switzerland)	D. V. Nebieridze (Moscow)
A. S. Galyavich (Kazan)	S. V. Nedogoda (Volgograd)
O. M. Drapkina (Moscow)	S. N. Orlov (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)	N. N. Petrishchev (St Petersburg)
M. A. Karpenko (St Petersburg)	G. I. Simonova (Novosibirsk)
R. S. Karpov (Tomsk)	N. Z. Srozhidina (Tashkent)
Zh. D. Kobalava (Moscow)	V. N. Khirmanov (St Petersburg)
N. A. Koziolova (Perm)	S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)	A. I. Martynov (Moscow)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)	E. V. Oschepkova (Moscow)
D. V. Duplyakov (Samara)	A. V. Panov (St Petersburg)
L. I. Gapon (Tyumen)	S. A. Shalnova (Moscow)
P. Hamet (Canada)	J. Shapiro (USA)
E. Lakatta (USA)	J. A. Steassen (Belgium)
L. B. Lazebnik (Moscow)	

Содержание

- 188 Баранова Е. И., Кацап А. А.,
Колесник О. С. **Академик Г. Ф. Ланг
и его вклад в развитие кардиологии**
- 199 Хирманов В. Н.
**Георгий Федорович Ланг
(к полуторавековому юбилею)**
- 206 Толкунова К. М., Маликов К. Н.,
Могучая Е. В., Бояринова М. А.,
Ротарь О. П. **Наследие Георгия
Федоровича Ланга. Опыт изучения
здоровья жителей блокадного
Ленинграда как основа для анализа
трансгенерационных влияний
у их потомков**
- 211 Барашкова Е. И., Ионин В. А.,
Калмансон Л. М., Толстикова И. О.,
Берлева К. И., Баранова Е. И.
**Эффективность электрической
и медикаментозной кардиоверсии,
причины раннего рецидива аритмии
у больных с персистирующей
и длительно персистирующей
фибрилляцией предсердий**
- 224 Ионова Ж. И., Беркович О. А.,
Беляева О. Д., Зарайский М. И.
**Варианты гена рецептора витамина D
и экспрессия микроРНК-21,
микроРНК-125а, микроРНК-125b
и микроРНК-214 у больных
ишемической болезнью сердца**

Content

- 188 Baranova E. I., Katsap A. A.,
Kolesnik O. S. **Academician G. F. Lang
and his contribution to the development
of cardiology**
- 199 Khirmanov V. N.
**Georgy Fedorovich Lang (on the occasion
of the sesquicentennial anniversary)**
- 206 Tolkunova K. M., Malikov K. N.,
Moguchaia E. V., Boyarinova M. A.,
Rotar O. P. **The heritage of Georgy
Fedorovich Lang: study of besieged
Leningrad residents as the basis
for transgenerational research**
- 211 Barashkova E. I., Ionin V. A.,
Kalmanson L. M., Tolstikov I. O.,
Berleva K. I., Baranova E. I.
**Comparison of efficacy of pharmacological
and electrical cardioversion and predictors
of early arrhythmia recurrence in patients
with persistent and long-standing persistent
atrial fibrillation**
- 224 Ionova Zh. I., Berkovich O. A.,
Belyaeva O. D., Zaisky M. I.
**Variants of the vitamin D receptor gene
and the expression of microRNA-21,
microRNA-125a, microRNA-125b
and microRNA-214 in coronary heart
disease patients**

Содержание

- 238 Бондарь С. А., Ротарь О. П.,
Бояринова М. А., Могучая Е. В.,
Колесова Е. П., Ерина А. М.,
Васильева Е. Ю., Березина А. В.,
Каронова Т. Л., Конради А. О.
**Структурно-функциональное состояние
сосудов и переносимость физических
нагрузок в отдаленном периоде после
COVID-19**
- 251 Кельмансон И. А., Вторникова Н. И.,
Никитина И. Л. **Риск формирования
артериальной гипертензии
у мальчиков-подростков с ожирением
в зависимости от стадии полового
созревания**
- 265 Масалкина О. В., Козиолова Н. А.,
Белоусов К. И. **Новый способ
диагностики когнитивных нарушений
у больных гипертонической болезнью
с длительным постковидным синдромом**

Content

- 238 Bondar S.A., Rotar O.P.,
Boyarinova M.A., Moguchaya E.V.,
Kolesova E.P., Erina A.M. Vasilyeva E. Yu.,
Berezina A.V., Karonova T.L., Konradi A.O.
**Structural and functional vascular changes
and exercise tolerance at the long-term
follow-up after COVID-19**
- 251 Kelmanson I.A., Vtornikova N.I.,
Nikitina I.L. **Puberty associated
hypertension risk evaluation
in obese male adolescents**
- 265 Masalkina O.V., Koziolova N.A.,
Belousov K.I. **A new diagnostic method
for cognitive impairment in hypertensive
patients with long COVID**



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляю вашему вниманию 3-й номер журнала «Артериальная гипертензия» за 2025 год. Этот номер посвящен юбилейной дате — 150-летию со дня рождения Георгия Федоровича Ланга, одного из основоположников отечественной кардиологии, создателя учения о гипертонической болезни. Надеюсь, что читателям будет интересно познакомиться со страницами биографии этого выдающегося ученого и клинициста, идеи и научные исследования которого во многом определили развитие кардиологии в XX–XXI веках.

Закономерно, что многие статьи номера посвящены проблеме артериальной гипертензии. В обзоре литературы представлен анализ влияния длительного голодания в условиях психоэмоционального стресса блокадного Ленинграда — трансгенерационные кардио-рено-метаболические эффекты у жителей осажденного города и их потомков. В других статьях номера обсуждается риск развития артериальной гипертензии у подростков с ожирением, обосновывается применение нового способа диагностики когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом.

Одна из статей посвящена структурно-функциональному состоянию сосудов в отдаленном периоде после COVID-19,

В одном из фундаментальных исследований определены молекулярно-генетические предикторы, потенциально влияющие на обеспечение организма человека витамином D и на развитие ишемической болезни сердца, в том числе у молодых пациентов.

Для практикующих врачей будет интересна статья о сопоставлении эффективности фармакологической и электрической кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Надеюсь, что представленные в данном номере журнала публикации будут интересны читателям и полезны как с научной, так и с практической точки зрения.

С уважением,

заместитель главного редактора
журнала «Артериальная гипертензия»,
д. м. н., профессор кафедры терапии
факультетской с курсом эндокринологии,
кардиологии с клиникой имени Г. Ф. Ланга,
директор НИИ сердечно-сосудистых
заболеваний НКИЦ
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
Елена Ивановна Баранова

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



Академик Г. Ф. Ланг и его вклад в развитие кардиологии

Е. И. Баранова, А. А. Кацап, О. С. Колесник
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Колесник Ольга Степановна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел./факс: +7(812)338-66-46
E-mail: oleskol@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
04.07.25 и принята к печати 03.08.25.*

Резюме

Статья посвящена 150-летию со дня рождения действительного члена Академии медицинских наук СССР Георгия Федоровича Ланга — выдающегося ученого и клинициста, одного из основоположников отечественной кардиологии. В статье содержатся краткие сведения биографии Георгия Федоровича и отражены основные научные достижения этого ученого и его учеников. Подробно рассказывается об исследованиях Г. Ф. Ланга в области патологий сердца и сосудов: в частности, о его работах по изучению повышенного артериального давления. Г. Ф. Лангом создана нейрогенная теория артериальной гипертензии и выделена особая нозологическая форма — гипертоническая болезнь. Описан рекомендованный Г. Ф. Лангом подход к лечению больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: академик Георгий Федорович Ланг, гипертоническая болезнь

Для цитирования: Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С. Академик Г. Ф. Ланг и его вклад в развитие кардиологии. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):188–198. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2551>. EDN: QSUJBW

Academician G. F. Lang and his contribution to the development of cardiology

E. I. Baranova, A. A. Katsap, O. S. Kolesnik
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Olga S. Kolesnik,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy str.,
St Petersburg, 197022 Russia.
Phone/fax: +7(812)338-66-46
E-mail: oleskol@inbox.ru

*Received 4 July 2025;
accepted 3 August 2025.*

Abstract

The article is dedicated to the 150th anniversary of the birth of the valid member of the Academy of Medical Sciences of the USSR Georgy Fedorovich Lang — an outstanding scientist and practicing physician, one of the founders of Russian cardiology. The article outlines the biography of Georgy Fedorovich and reflects the main scientific achievements of this scientist and his students. The article provides detailed information about G. F. Lang's research in the field of heart and vascular pathologies, in particular, about his work on the study of high blood pressure. G. F. Lang created the neurogenic theory of arterial hypertension and identified a special nosological form — hypertensive disease, synonymic to essential hypertension. The treatment approach in patients with essential hypertension recommended by G. F. Lang is presented.

Key words: academician Georgy Fedorovich Lang, hypertensive disease

For citation: Baranova EI, Katsap AA, Kolesnik OS, Academician GF. Lang and his contribution to the development of cardiology. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):188–198. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2551>. EDN: QSUJBW

Главное, что отличает такого крупного ученого и общественного деятеля отечественной медицины, как Г. Ф. Ланг, — это цельность личности. Он был глубоким мыслителем-материалистом, широко биологически образованным клиницистом, первоклассным врачом-терапевтом, вдумчивым педагогом, крупным организатором науки и здравоохранения, новатором в тех областях, где ему приходилось работать [1].

Б. В. Ильинский

150 лет назад родился выдающийся российский и советский ученый, клиницист, действительный член Академии медицинских наук СССР, заслуженный деятель науки, профессор Георгий Федорович Ланг, всю свою жизнь посвятивший клинической медицине, внесший неопределимый вклад в отечественную науку. Многочисленные исследования Г. Ф. Ланга в области кардиологии, эндокринологии, гематологии и функциональной диагностики не только существенно расширили научные знания

в указанных областях, но и надолго преопределили вектор дальнейших исследований в соответствующих направлениях медицины.

Георгий Федорович родился 28 июля (16 июля по старому стилю) 1875 года в Санкт-Петербурге в семье обрусевшего немца. После окончания St. Petri-Schule, одной из лучших петербургских гимназий, дававших «классическое» образование, в 1884 году он поступил в Императорскую военно-медицинскую академию — ведущее на тот



Георгий Федорович Ланг (1875–1948)

момент в России учебное заведение, занимавшееся подготовкой врачей [2]. Уже с первых курсов обучения в академии Г. Ф. Ланг начал серьезно заниматься научными исследованиями. Результаты своего первого исследования Георгий Федорович опубликовал в «Больничной газете Боткина», будучи студентом IV курса. По окончании в 1899 году Императорской военно-медицинской академии Г. Ф. Ланг получил звание «лекаря с отличием», его имя занесено на мраморную доску почета академии. За особые достижения в учебе в числе десяти лучших выпускников Георгий Федорович был оставлен в Военно-медицинской академии на 3 года «для совершенствования» при кафедре диагностики внутренних болезней, которую в тот период возглавлял профессор М. В. Яновский, ученик С. П. Боткина. С первых дней работы на кафедре Г. Ф. Ланг активно занимался клинической и научной работой и уже через два года (в декабре 1901 года) защитил диссертацию «О диагностическом значении повышения стойкости красных кровяных телец и других изменений крови при раке желудка», а в январе 1902 года Георгию Федоровичу была присвоена ученая степень доктора медицины [3].

В 1903–1904 годах Георгий Федорович посетил Германию и Францию, где работал в ведущих европейских клиниках: В. Креля, Ф. Крауса, Ф. Мюллера, Ф. Видаля, А. Шоффара, а также в знаменитом Пастеровском институте. По действовавшим в то время правилам Г. Ф. Ланг, как выпускник Императорской военно-медицинской академии, находился на военной службе и по возвращении в Россию в конце 1904 года был назначен младшим ординатором Николаевского военного госпиталя. В 1905 году Георгий Федорович был избран приват-доцентом Военно-медицинской академии.

Еще во время работы в госпитале Г. Ф. Ланг продолжил научные изыскания на базе Женского медицинского института в лаборатории физиологической химии, которую возглавлял С. С. Салазкин. По окончании срока военной службы в конце 1906 года Георгий Федорович был избран ассистентом госпитальной терапевтической клиники Женского медицинского института и в это же время поступил на работу в Петропавловскую больницу, где исполнял обязанности ординатора, а затем — заведующего терапевтическим отделением. В 1908 году Георгий Федорович избран приват-доцентом Женского медицинского института.

В 1919 году Г. Ф. Ланг (к этому времени — известный терапевт-клиницист и признанный ученый) был избран профессором факультетской терапевтической клиники Государственного института медицинских знаний (ныне — Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова).

В 1922 году Георгий Федорович по конкурсу был избран заведующим кафедрой и клиникой факультетской терапии Петроградского (в прошлом — Женского, а затем 1-го Ленинградского) медицинского института (ныне — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова). С этого времени и до конца своей жизни, за исключением короткого перерыва в годы Великой Отечественной войны (1942–1944 гг.), профессор Г. Ф. Ланг оставался руководителем клиники и кафедры факультетской терапии. Возглавляя кафедру факультетской терапии, Георгий Федорович одновременно (с 1924 по 1931 г.) занимал должность главного врача клиник 1-го Ленинградского медицинского института, а с 1928 по 1930 год совмещал руководство кафедры с должностью ректора института.

Во время Великой Отечественной войны Г. Ф. Ланг остался в блокадном Ленинграде. Страдая тяжелой формой алиментарной дистрофии, Георгий Федорович находил в себе силы трудиться на кафедре и одновременно работать консультантом в нескольких военных госпиталях. В начале апреля 1942 года Г. Ф. Ланг, уступив настойчивым просьбам коллег и друзей, вместе с семьей был эвакуирован в Москву по Дороге жизни, проложенной по льду Ладожского озера [4]. По прибытии в столицу Георгий Федорович был назначен заведующим пропедевтической терапевтической клиникой 1-го Московского медицинского института и одновременно получил должность консультанта Центрального военного госпиталя.

В Ленинград Г. Ф. Ланг вернулся в конце мая 1944 года и руководил кафедрой факультетской терапии еще почти 4 года. Именно этот период его деятельности стал особенно продуктивным в отношении научной и исследовательской работы, проводимой как самим Г. Ф. Лангом, так и сотрудниками кафедры под его руководством.

В 1934 году Георгию Федоровичу было присвоено звание заслуженного деятеля науки, а в 1945 году он был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР. Также Г. Ф. Ланг был награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, Отечественной войны I степени; медалями «За героическую оборону

Ленинграда» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне».

Г. Ф. Ланг умер 24 июля 1948 года и был похоронен на Серафимовском кладбище в городе Ленинграде.

Обширное наследие Г. Ф. Ланга и учеников его школы поражает широтой научных интересов; исследования под руководством Георгия Федоровича были посвящены проблемам болезней сердца и сосудов, органов дыхания, почек, заболеваний печени и эндокринной патологии. Но прежде всего Г. Ф. Ланг по праву считается одним из основателей кардиологии в России. Ему принадлежит большое число работ по наиболее актуальным проблемам сердечно-сосудистой патологии.

Георгий Федорович и его ученики апробировали и усовершенствовали методы функциональных исследований сердечно-сосудистой системы: определение массы циркулирующей крови, минутного объема кровообращения, скорости распространения пульсовой волны. Основываясь на этих методах, Г. Ф. Ланг предложил клинко-физиологический анализ нарушений кровообращения, явившийся основой представлений о циркуляции крови, актуальный и в наше время. В последующем на кафедре факультетской терапии, которой прежде руководил Г. Ф. Ланг, академиком РАМН профессором В. А. Алмазовым, профессором (в последующем ставшим академиком РАН) Е. В. Шляхто с сотрудниками были проведены исследования центральной и почечной гемодинамики на новом методическом уровне с помощью радионуклидных технологий. Применялись методики оценки чувствительности альфа-адренорецепторов венозного русла кровообращения, методики, позволяющие тестировать барорефлексы. В. А. Алмазову, Е. В. Шляхто, В. А. Цырлину с соавторами принадлежит приоритет в изучении барорефлекса, ими сделано открытие «Закономерность регуляции артериального давления у человека и животных под действием барорецепторного рефлекса».

Особое значение в деятельности Г. Ф. Ланга занимают труды, касающиеся проблемы гипертонической болезни (ГБ). В историю отечественной медицины Георгий Федорович навсегда вошел как создатель учения о ГБ. До Г. Ф. Ланга гипертония не выделялась как особая нозологическая форма, чаще всего высокое артериальное давление объясняли патологией почек (сужением почечных артерий, гломерулонефритом) и трактовали как симптом. Еще в 1922 году Г. Ф. Ланг предположил, что, наряду с почечными формами гипертонии, существует гипертония как особая болезнь, не связанная с первичным поражением почек. Именно Г. Ф. Лангу

принадлежит первенство в создании нейрогенной теории ГБ. В 1922 году Г. Ф. Ланг подробно описал клиническую картину ГБ и обосновал гипотезу о нарушениях нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса как ведущем звене ее патогенеза. В этой работе была впервые сформулирована концепция о ведущих факторах риска развития этого заболевания. К неблагоприятным факторам, способствующим развитию гипертонии, по мнению Георгия Федоровича, наряду с наследственной предрасположенностью, относятся: избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем и поваренной солью, психическое перенапряжение. В этой же работе было указано, что решающим фактором, непосредственно определяющим повышение артериального давления, является повышение тонуса мелких (артериальных) сосудов.

В 1924 году на VII съезде российских терапевтов Г. Ф. Ланг выступил с программным докладом «Патогенез нефросклерозов», в котором привел сопоставления клинико-функциональных и патологоанатомических изменений, возникающих при высоком артериальном давлении. Он обратил внимание делегатов на особую роль нервной системы и ее значение в регуляции сосудистого тонуса при ГБ. Г. Ф. Ланг высказал предположение, что именно высокое артериальное давление приводит к нефросклерозу, а не наоборот, как полагали ранее. Кроме этого, он подчеркнул, что нефросклероз способствует стабилизации гипертонии, делая ее более стойкой. В последующих работах Г. Ф. Ланга были выделены транзиторная, нестабильная и стабильная (нефросклеротическая) стадии болезни и три основных варианта ее течения: почечный, сердечный и мозговой. Сегодня известно, что нефросклероз, хроническая болезнь почек нередко способствуют развитию резистентной артериальной гипертонии.

Г. Ф. Лангу принадлежит создание в 1947 году классификации ГБ, в которой нашло отражение развитие патогенеза заболевания: было выделено две стадии ГБ — нейрогенная и нефрогенная. Для первой стадии болезни характерно транзиторное повышение артериального давления, а при развитии поражения органов-мишеней происходит стабилизация гипертонии, наступает стойкая необратимая артериальная гипертония. Была также выделена злокачественная форма артериальной гипертонии, характеристика которой практически не изменилась и в настоящее время. В созданной Г. Ф. Лангом классификации можно проследить принципы современного деления ГБ на стадии, выделенные на основании поражения органов-мишеней. В 1951 году

А. Л. Мясников, ученик и соратник Г. Ф. Ланга, предложил классификацию, в которой нашло отражение представление об этиологии и патогенезе повышения артериального давления, стадиях и особенностях клинического течения заболевания. Эта классификация длительное время успешно применялась в нашей стране. Идеи отечественной школы кардиологии представлены в современных классификациях гипертонии. В настоящее время классификация ГБ, опубликованная в 2023 году в рекомендациях Европейского общества гипертонии [5] и в 2024 году — в национальных Клинических рекомендациях «Артериальная гипертония у взрослых» [6] основана не только на уровне АД, но и на наличии факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов, обусловленного гипертонией, и сопутствующих заболеваний, патогенетически ассоциированных с артериальной гипертонией. Развитие учения Г. Ф. Ланга в последние десятилетия характеризуется появлением понятия сердечно-сосудистого риска, позволяющего всесторонне оценивать кардиоваскулярный прогноз больного.

В 20-е годы XX века сотрудники факультетской терапевтической клиники 1-го Ленинградского медицинского института под руководством Г. Ф. Ланга проводили исследования по изучению динамики артериального давления на протяжении суток. Результаты этих изысканий выявили значительные колебания артериального давления, измеренного методом Н. С. Короткова, в течение суток у абсолютного большинства обследованных; были установлены циркадные ритмы артериального давления. Как правило, максимальное снижение артериального давления выявлялось у обследованных в ночные часы. Следует отметить, что в то время отсутствовали автоматические устройства для измерения артериального давления и данные о вариабельности этого показателя были получены при многократном измерении артериального давления (днем и ночью) сотрудниками кафедры с помощью ртутного манометра. В настоящее время нет сомнений, что существует не только вариабельность артериального давления на протяжении суток, но и различные профили артериального давления (“dipper”, “non-dipper”, “night-peaker”), характеризующие циркадные ритмы давления.

Сотрудниками кафедры, руководимой Г. Ф. Лангом, были проведены исследования по многократному измерению артериального давления у пациентов в поликлинике, клинике и домашних условиях. При измерении артериального давления дома самими обследованными или их родственниками у многих были установлены значительно более низкие вели-

чины артериального давления, чем при измерении медицинским персоналом в медицинских учреждениях, и был описан феномен «гипертензии белого халата». В настоящее время не вызывает сомнений, что «гипертензия белого халата» существует и ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем нормотензия.

Многолетние клинические наблюдения за пациентами с высоким артериальным давлением позволили Георгию Федоровичу сформулировать концепцию о том, что ведущая роль в развитии ГБ принадлежит нервно-психическим влияниям, факторам социальной среды. Особое значение в формировании этих воззрений принадлежит наблюдениям за пациентами с гипертензией во время Великой Отечественной войны в блокадном Ленинграде. В сентябре 1941 года вокруг Ленинграда сомкнулось кольцо блокады, резко возросло число больных с артериальной гипертензией, в том числе среди молодых людей, в семьях которых ранее гипертензия не была зарегистрирована. Если с начала зимы 1941 года и до конца 1942 года абсолютное большинство больных поступало в клинику с алиментарной дистрофией, то с начала 1943 года большинство пациентов были госпитализированы с гипертензией, причем преимущественно с ее злокачественной формой. Понимая необычность ленинградской блокадной гипертензии, сотрудники клиники Г. Ф. Ланга, совместно с офтальмологами и патологоанатомами, в неимоверно трудных условиях голода, холода и постоянных бомбежек получили и обобщили уникальные данные не только о клинических проявлениях блокадной гипертензии, но и о ее эпидемиологии. Сотрудниками возглавляемой Г. Ф. Лангом факультетской терапевтической клиники 1-го Ленинградского медицинского института в 1942–1943 гг. было измерено артериальное давление более чем у десяти тысяч жителей блокадного Ленинграда (преимущественно у женщин). Результаты исследований показали, что частота артериальной гипертензии, по сравнению с довоенным уровнем, во всех возрастных группах возросла примерно в 3–4 раза. Значительному увеличению числа больных гипертензией в период блокады Ленинграда могли способствовать многие факторы, однако проведенные исследования позволили сформулировать обоснованное предположение, что основными факторами, влияющими на развитие этой патологии, являются постоянное эмоциональное напряжение и голодание.

Кроме сбора и обобщения данных о гипертензии у жителей блокадного города, также было исследовано артериальное давление у военнослужащих Военно-морской базы Ленинграда и Ладож-

ской флотилии, в том числе и у тех, кто находился непосредственно на переднем крае военных действий. Была выявлена четкая зависимость распространенности артериальной гипертензии у военнослужащих от длительности пребывания на передовой. О возможной роли эмоционального стресса в развитии блокадной артериальной гипертензии свидетельствуют сообщения об остром ее развитии с выраженными клиническими проявлениями после психических травм, таких как разрыв снаряда в операционной и т. п. Клинические проявления блокадной гипертензии имели ряд особенностей, наиболее существенными из которых были быстрая стабилизация артериального давления на высоких показателях, высокий процент исходов в злокачественную артериальную гипертензию и наличие выраженных проявлений сердечной недостаточности. Эти особенности патогенеза и клинических проявлений блокадной артериальной гипертензии, наблюдавшейся в Ленинграде в 1942–1944 гг., объясняются сложившейся в городе обстановкой, когда тысячи людей длительное время жили и работали в экстремальных условиях. Эти клинические наблюдения подтвердили правоту Георгия Федоровича, считавшего, что в основе развития гипертензии лежит «центрогенный» механизм, то есть невроз высших вазомоторных центров. Последующее развитие науки, открытие ренина, синтезируемого почкой, и системы ренин-ангиотензин-альдостерон не противоречат этой концепции, так как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является следствием ишемии почек, возникающей при повышении тонуса мелких артериол, обусловленного активацией симпатической нервной системы. Высокий уровень ангиотензина II и альдостерона способствует дальнейшему повышению артериального давления, а ангиотензина II, в свою очередь, ведет к активации симпатической нервной системы.

Наиболее последовательно неврогенная теория происхождения ГБ, по которой ее первопричиной признается повышенная возбудимость гипоталамических центров, обусловленная нарушением функции коры больших полушарий мозга, была изложена Г. Ф. Лангом в докладе «Гипертоническая болезнь и центральная нервная система» на 4-й сессии Академии медицинских наук СССР, проходившей в Ленинграде в 1948 году. Г. Ф. Ланг считал, что «застойное» возбуждение в корково-подкорковой области порождает формирование прессорных сосудодвигательных реакций.

По итогам многолетнего изучения причин повышения артериального давления Г. Ф. Лангом были обозначены методы лечения ГБ. По мнению Георгия

Федоровича, основной упор следовало делать не на хирургическое вмешательство (что было в дальнейшем полностью подтверждено), а на комплексный подход к лечению указанной патологии. Он полагал, что повышенное артериальное давление почти всегда необходимо пытаться снижать консервативными методами, причем как можно раньше: начиная с проявления первых его подъемов. В этой связи предложенная Г. Ф. Лангом концепция нейрогенного генеза ГБ в существенной степени определила характер изысканий медикаментозных средств ее лечения. В последние десятилетия это положение, высказанное Георгием Федоровичем, полностью подтвердилось: появились и успешно используются в лечении больных ГБ не только препараты центрального действия, но и блокаторы бета-адренергических рецепторов, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Кроме медикаментозных способов лечения ГБ, Георгий Федорович предлагал обращать особое внимание на снижение возбудимости центральной нервной системы, нормализацию сна, возможное устранение неблагоприятных внешних раздражителей, надлежащее трудоустройство больных, вплоть до перемены (в отдельных случаях) профессии. Очень большое значение Г. Ф. Ланг придавал ранней терапии больных с учетом факторов, вызывающих гипертонию, индивидуальных особенностей больных, созданию правильного их отношения к колебаниям кровяного давления и к своему заболеванию, их ранней госпитализации, санаторно-курортному лечению, рациональному режиму жизни и работы. Можно утверждать, что Георгием Федоровичем были заложены основы персонализированной терапии больных ГБ.

Результаты многочисленных научных изысканий Георгия Федоровича Ланга и его сотрудников по проблеме ГБ обобщены в монографии «Гипертоническая болезнь», над которой ученый работал последние годы жизни, и опубликованной уже после смерти Г. Ф. Ланга в 1950 году [7]. Эта работа Г. Ф. Ланга была удостоена Государственной премии I степени.

Последующие исследования, естественно, внесли определенные коррективы и дополнения в установленные Г. Ф. Лангом положения о патогенезе ГБ. Но основные выводы о ведущей роли центральной нервной системы в этиологии и патогенезе ГБ как самостоятельной нозологической единицы, выдвинутые Г. Ф. Лангом и принятые как отечественными, так и зарубежными клиницистами, являются актуальными и сегодня.

Идеи Г. Ф. Ланга о нейрогенной регуляции артериального давления впоследствии нашли отраже-

ние в исследованиях функции симпатoadреналовой системы и роли антигипертензивных препаратов, влияющих на симпатoadреналовую систему, проводившихся на кафедре факультетской терапии совместно с сотрудниками кафедры фармакологии 1-го ЛМИ, руководимой профессором А. В. Вальдманом, впоследствии ставшим академиком РАМН СССР и директором НИИ фармакологии АМН СССР (В. А. Алмазов, А. В. Вальдман, Е. В. Шляхто, Н. П. Маслова, А. В. Шабров, С. В. Недогода, А. О. Конради) [8]. На кафедре факультетской терапии активно исследовались и другие аспекты патогенеза, методы диагностики и способы лечения ГБ и симптоматических артериальных гипертензий. Изучалась активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, калликреин-кининовой системы, натрийуретических и антидиуретических гормонов, циклических нуклеотидов, трансмембранный транспорт натрия, функция эндотелия, механизмы ремоделирования сердца и сосудов, молекулярно-генетические аспекты заболевания у больных с артериальными гипертензиями различного генеза (Е. В. Шляхто, А. О. Конради, В. Н. Хирманов, А. В. Шабров, Л. А. Соколова, Е. И. Баранова, О. О. Большакова, М. Ю. Ситникова) [9–11]. Сотрудникам кафедры принадлежит приоритет изучения в России гендерных особенностей ГБ и клинико-патогенетических особенностей этого заболевания у женщин в постменопаузе (В. А. Алмазов, Н. П. Маслова, Е. И. Баранова, О. О. Большакова) [12].

Проведены многочисленные исследования по разработке принципов персонализированной терапии больных с ГБ (Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Е. И. Баранова, Н. П. Маслова, О. О. Большакова, В. Н. Хирманов, С. В. Недогода). В 80-е годы XX века доказано преимущество комбинированной антигипертензивной терапии в сравнении с монотерапией на первом этапе лечения больных ГБ [13, 14].

В опубликованной в 1950 году монографии «Гипертоническая болезнь» Г. Ф. Ланг указывал на частое сочетание артериальной гипертензии с ожирением и сахарным диабетом. Фактически он одним из первых обратил внимание на сочетание компонентов метаболического синдрома (в то время этот термин еще отсутствовал) [7]. Изучение проблемы патогенеза метаболического синдрома и лечения больных с этой патологией — одно из приоритетных направлений научных изысканий на кафедре факультетской терапии (В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. И. Баранова, О. А. Беркович, О. Д. Беляева, А. В. Березина, В. А. Ионин). В ходе исследований

профессором Я. В. Благосклонной была продемонстрирована роль абдоминального ожирения в развитии сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, при этом подчеркивалась общность патогенеза этих заболеваний. Я. В. Благосклонная обратила внимание, что пациенты с абдоминальным ожирением внешне напоминают больных с синдромом Иценко–Кушинга и нередко имеют схожие метаболические и гемодинамические нарушения (артериальную гипертензию, гипергликемию, дислипидемию). Янина Владимировна подчеркивала, что в развитии абдоминального ожирения, метаболического синдрома и осложнений этих состояний решающее значение имеют возраст и повышенная активность гипоталамуса и системы «адренкортикотропный гормон — кортизол». Совместно с учениками она установила, что при абдоминальном ожирении имеет место небольшое повышение уровня в крови кортизола и суточной экскреции его метаболитов — 17-гидроксикортикостероидов — с мочой по сравнению с больными с глютеофеморальным ожирением. В 1999 году вышла в свет монография В. А. Алмазова, Я. В. Благосклонной, Е. И. Красильниковой «Метаболический сердечно-сосудистый синдром» — итог тридцатилетних наблюдений, установивших связь между ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, гиперлипидемией и сахарным диабетом 2-го типа [15].

В последующие десятилетия на кафедре факультетской терапии продолжились многочисленные исследования сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца, ГБ у женщин в постменопаузе, гипертрофической кардиомиопатии, фибрилляции предсердий) при ожирении и метаболическом синдроме (Е. И. Баранова, О. А. Беркович, О. Д. Беляева, А. Я. Гудкова, А. В. Березина, В. А. Ионин). В XXI веке широкое распространение получили эпидемиологические исследования, в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) принимали активное участие сотрудники кафедры факультетской терапии. Это исследование стало основой детального изучения кардиоваскулярной патологии и факторов ее риска, выявленных в обследуемой популяции Санкт-Петербурга.

Г. Ф. Ланг справедливо считал, что почки играют важную роль в становлении и прогрессировании ГБ посредством задержки либо образования в почке веществ, воздействующих на сосуды непосредственно или опосредованно, меняя нейрогенные механизмы регуляции тонуса артериол. Профессор В. Н. Хирма-

нов детально изучил обмен натрия при ГБ, определил роль множественных почечных артерий в формировании артериальной гипертензии.

Большое внимание в работах Г. Ф. Ланга и его сотрудников уделялось осложнениям ГБ, в частности, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес вызывали биохимические изменения, лежащие в основе изменений сократительной активности миокарда, и состояние гемодинамики. Гемодинамические изменения при сердечной недостаточности изучались учениками Г. Ф. Ланга А. Л. Мясниковым, А. А. Кедровым и Д. М. Абдуллаевым. В клинике Г. Ф. Ланга впервые в СССР был применен строфантин для лечения больных с сердечной недостаточностью. В последующие десятилетия появились новые классы препаратов для лечения пациентов с ХСН, эффективность бета-адреноблокаторов и других классов лекарственных препаратов при ХСН исследовалась на кафедре факультетской терапии и в НМИЦ им. В. А. Алмазова (Е. В. Шляхто, М. Ю. Ситникова).

Поражение сердечной мышцы — еще одно направление кардиологии, которому были посвящены исследования Г. Ф. Ланга и его учеников. Диагностика заболеваний сердца представляет определенные трудности и в наше время, так как клинические проявления патологии сердца часто неспецифичны. Г. Ф. Ланг был одним из первых отечественных кардиологов, оценившим значение электрокардиографии для диагностики патологии миокарда, а не только для уточнения характера нарушений ритма сердца. В монографии, опубликованной в 1936 году «О поражениях сердечной мышцы и об электрокардиографических их проявлениях с биохимической точки зрения», Георгий Федорович показал связь электрокардиографических изменений с определенными биохимическими изменениями в миокарде. Г. Ф. Ланг впервые обратил внимание не только на морфологические, но и на функциональные изменения миокарда, которые можно выявлять при помощи электрокардиограммы. Результат этих исследований — предложенный термин «дистрофия миокарда», которая, по мнению Г. Ф. Ланга, может наблюдаться при целом ряде заболеваний: анемии, сахарном диабете, ревматизме, интоксикациях. По мнению ученика Г. Ф. Ланга, действительного члена Академии медицинских наук СССР, профессора А. Л. Мясникова, выделение данной формы поражения миокарда явилось крупным вкладом в медицину. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что нередко патология миокарда обусловлена семейными и несемейными формами кардиомиопатий. Изуче-

ние этих заболеваний — одно из приоритетных направлений научных исследований на кафедре факультетской терапии (А. Я. Гудкова).

Третье направление исследований Г. Ф. Ланга и его коллег в области кардиологии — атеросклероз и патология коронарных артерий. По инициативе Г. Ф. Ланга и Н. Н. Аничкова на кафедре факультетской терапии в тесном контакте с сотрудниками отдела морфологии Института экспериментальной медицины, которым руководил Н. Н. Аничков, выполнялись пилотные исследования по биохимии и морфологии атеросклероза. В этих исследованиях принимали активное участие сотрудники кафедры Д. М. Гротэль, А. Л. Мясников и Б. В. Ильинский, установившие прямую зависимость между уровнем холестерина в крови и выраженностью атеросклероза [16]. Установлено, что уровень холестерина в крови зависит от функционального состояния печени. Особое значение в происхождении стенозирующего поражения артерий сердца Г. Ф. Ланг и его ученики Б. В. Ильинский (в последующем ставший профессором) и А. Л. Мясников (в последующем ставший действительным членом АМН СССР) придавали атеросклерозу. Патогенетическая роль дислипидемии в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца и атеросклероза иных локализаций в настоящее время общепризнаны.

Г. Ф. Ланг считал, что между атеросклерозом и артериальной гипертензией существует патогенетическая связь. В настоящее время доказано, что при наличии артериальной гипертензии происходит повреждение сосудистой стенки, способствующее проникновению атерогенных липопротеинов в сосудистую стенку. Академик АМН СССР, академик РАМН А. Н. Климов с сотрудниками Института экспериментальной медицины впервые установили, что при атеросклерозе происходит очаговая активация транспорта липопротеинов в стенку артерий.

Патогенез атеросклероза, в том числе его иммунологические аспекты, в последующем изучался академиком АМН СССР, академиком РАМН А. Н. Климовым с сотрудниками Института экспериментальной медицины. Была выполнена серия работ, позволившая сформулировать аутоиммунную теорию патогенеза атеросклероза, зарегистрированную в 1981 году в качестве открытия, получившего международное признание. Позднее А. Н. Климов совместно с сотрудниками Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова академиком РАМН В. А. Алмазовым, профессором И. С. Фрейдлин и ставшими впоследствии профессорами Е. И. Красильниковой

и Е. Г. Сергеевой продолжили исследования в области иммунологии атеросклероза [17].

В руководстве по внутренним болезням описание грудной жабы (стенокардии) приведено в главе о сердечно-сосудистых заболеваниях, обусловленных нарушениями нейрогуморальной регуляции. Г. Ф. Ланг и Д. М. Гротэль в 30-е годы XX века обоснованно полагали, что грудная жаба возникает не только вследствие атеросклеротического сужения венечных артерий, но и в результате временной коронарной недостаточности, одной из причин которой является функциональное сужение коронарных артерий (спазм). В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе ишемии миокарда могут лежать органические (структурные) и функциональные аномалии, существует фиксированная и динамическая коронарная обструкция. В 80-е годы XX века на кафедре продолжено изучение патогенеза ишемической болезни сердца, была доказана роль динамической коронарной обструкции, безболевой ишемии миокарда, значение реперфузионного повреждения миокарда (Л. П. Ермилов, А. В. Панов, Е. М. Нифонтов).

Сотруднику кафедры Г. Ф. Ланга профессору Д. М. Гротэлю в России принадлежит первенство описания электрокардиографических признаков инфаркта миокарда, что явилось принципиально важным для диагностики этого заболевания. В 1940 году Д. М. Гротэлем была опубликована одна из первых в мире монографий, посвященных этому заболеванию, — «Острый инфаркт миокарда» [18]. В последующие десятилетия научные изыскания в области инфаркта миокарда были продолжены. Наиболее значимые страницы в этой области связаны с изучением молекулярно-генетических аспектов ишемической болезни сердца и ее осложнений. Это стало возможным благодаря сотрудничеству (с 1997 года) сотрудников кафедры факультетской терапии, руководимой В. А. Алмазовым, а впоследствии Е. В. Шляхто (О. А. Беркович, Е. Г. Сергеева), с руководителем лаборатории молекулярной генетики человека Ленинградского института ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН профессором Е. И. Шварцем, а впоследствии — с руководителем созданного в СПбГМУ им. И. П. Павлова отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, возглавляемого в настоящее время д. б. н. С. Н. Пчелиной. За годы работы коллективам созданы уникальные банки ДНК больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом и в пожилом возрасте, пациентов с ишемическим инсультом, артериальной гипертензией. Установлены молекулярно-генетические особенности больных,

перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте (до 40 лет), в частности, впервые выявлен сочетанный эффект генов субъединицы IIIa рецептора тромбоцитов и серотонинового транспортера в формировании наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, дана оценка роли гена аполипопротеина А в молекулярной генетике инфаркта миокарда.

Дар научного предвидения, умение проводить научный поиск в наиболее актуальных направлениях, исключительная глубина и тщательность в обобщении фактов — все это позволило профессору, академику РАМН СССР Г. Ф. Лангу создать за сравнительно короткий срок одну из самых плодотворных отечественных терапевтических школ. Среди его учеников — 25 профессоров, 3 академика АМН СССР. В дальнейшем многие ученики и сотрудники кафедры, возглавляемой Георгием Федоровичем, создали свои научные школы. В России хорошо известны кардиологические школы академика АМН СССР А. Л. Мясникова, профессоров М. Я. Арьева, В. А. Вальдмана, И. Е. Ганелиной, Б. В. Ильинского, А. А. Кедрова, Б. П. Кушелевского, Р. Г. Межебовского, И. Т. Теплова и А. Б. Шехназарова. Одной из известнейших терапевтических школ является школа академика АМН СССР М. Д. Тушинского; в области эндокринологии — школа академика АМН СССР В. Г. Баранова. Неоценимый вклад в развитие кардиологии и экспертизы трудоспособности внесла профессор, заслуженный деятель науки РСФСР М. И. Хвиливицкая. Учеником Г. Ф. Ланга был известный специалист в области пульмонологии и один из основателей спортивной медицины в нашей стране — профессор А. Г. Дембо. Достоинейшими продолжателями традиций кафедры факультетской терапии стали профессор Т. С. Истаманова, возглавившая кафедру факультетской терапии университета после смерти Г. Ф. Ланга в 1948 году, академик РАМН, профессор В. А. Алмазов, руководивший кафедрой с 1972 по 1997 год, академик РАН, профессор Е. В. Шляхто, заведовавший кафедрой с 1997 по 2021 год. Сотрудники кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. И. П. Павлова, носящей с 1997 года имя Г. Ф. Ланга, возглавляемой профессором Ю. Ш. Халимовым, продолжают традиции, заложенные основателями отечественной кардиологии.

Для того чтобы оценить огромный вклад, который внес Георгий Федорович Ланг в развитие отечественной медицины, достаточно перечислить лишь основные достижения Г. Ф. Ланга и учеников его школы. Это работы по внедрению функционального

физиологического нервизма С. П. Боткина в клинику внутренних болезней, созданные Георгием Федоровичем, представления о системе кровообращения, функционирующей как единое целое, нейрогенная теория гипертонической болезни, классификация и номенклатура болезней системы кровообращения, основополагающие работы в других областях кардиологии, функциональное биохимическое направление в гематологии.

Жизнь Георгия Федоровича является примером самоотверженного служения науке.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Ильинский Б. В. Георгий Федорович Ланг. 1875–1948. Л.: Наука; 1985. 173 с.
- Plyinsky BV. Georgy Fedorovich Lang. 1875–1948. L.: Science; 1985. 173 p. (In Russ.)
- Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Академик Г. Ф. Ланг и его школа. М.: Амипресс, 1999. 104 с.
- Almazov VA, Shlyakhto EV. Academician G. F. Lang and his school. M.: Amipress, 1999. 104 p. (In Russ.)
- Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах: Бородулин В. И. При участии Е. Н. Банзелюка, М. В. Поддубного, А. В. Тополянского. М.: М-Принт, 2021.
- Clinic of internal diseases in the USSR. History in persons: Borodulin VI. With the participation of EN Banzelyuk, MV Poddubny, AV Topolyansky. M.: M-Print, 2021. (In Russ.)
- 50 лет Первого Ленинградского медицинского института имени академика И. П. Павлова / под ред. Н. И. Озерецкого. Л.: МЕДГИЗ, 1947. 451 с.
- 50 years of the First Leningrad Medical Institute named after Academician IP Pavlov / Ed. by NI Ozeretsky. L.: MEDGIZ; 1947. 451 p. (In Russ.)
- Mancia G, Reinhold K, Mattiasc B, Micheld B, Guidoe G, Januszewicz, Andrzejf J, 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 European Renal Association and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertension*. 2023;41(12):1874. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- 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 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград: Медгиз: Ленингр. отд-ние, 1950. 496 с.
- Lang GF. Hypertension. Leningrad: Medgiz. Leningrad Department; 1950. 496 p. (In Russ.)
- Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Барорецепторные рефлексы. Барорецепторная регуляция кровообращения. Л.: Наука: Ленингр. отд-ние, 1988. 142 с.

Waldman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Baroreceptor reflexes. Baroreceptor regulation of blood circulation. L.: Science: Leningrad Department, 1988. 142 p. (In Russ.)

9. Шляхто Е. В., Поляков Е. Л., Шевченко И. А., Камшилова Е. А. Академик РАМН В. А. Алмазов. К 80-летию со дня рождения. СПб.: Студия «НП-Принт», 2011. 304 с.

Shlyakhto EV, Polyakov EL, Shevchenko IA, Kamshilova EA. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences VA Almazov. On the 80th anniversary of his birth. St Petersburg: NP-Print Studio, 2011. 304 p. (In Russ.)

10. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Артериальная гипертензия и почки. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 1999. 295 с.

Almazov VA, Shlyakhto EV. Arterial hypertension and kidneys. St Petersburg: Publishing house of St. Petersburg State Medical University, 1999. 295 p. (In Russ.)

11. Алмазов В. А., Шляхто Е. В., Соколова Л. А. Пограничная артериальная гипертензия. СПб.: Гиппократ, 1992. 189 с.

Almazov VA, Shlyakhto EV, Sokolova LA. Borderline arterial hypertension. St Petersburg: Gippokrat, 1992. 189 p. (In Russ.)

12. Маслова Н. П., Баранова Е. И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: СПбГМУ, 2000. 214 с.

Maslova NP, Baranova EI. Hypertension in women. St Petersburg: St Petersburg State Medical University, 2000. 214 p. (In Russ.)

13. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств. М.: Медицина, 1978. 271 с.

Waldman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Clinical neuropharmacology of antihypertensive drugs. M: Meditsina; 1978. 271 p. (In Russ.)

14. Алмазов В. А., Цырлин В. А., Шляхто Е. В., Маслова Н. П. Антигипертензивные препараты. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1997. 231 с.

Almazov VA, Tsyrlin VA, Shlyakhto EV, Maslova NP. Antihypertensive drugs. St Petersburg: Publishing house of St Petersburg State Medical University, 1997. 231 p. (In Russ.)

15. Алмазов В. А., Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. 202 с.

Almazov VA, Blagosklonnaya YaV, Shlyakhto EV, Krasilnikova EI. Metabolic cardiovascular syndrome. St Petersburg: Publishing house of St Petersburg State Medical University, 1999. 202 p. (In Russ.)

16. Шляхто Е. В., Сорокина Л. А. Страницы истории петербургской кардиологии. СПб: ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова», 2010. 217 с.

Shlyakhto EV, Sorokina LA. Pages of the history of St. Petersburg cardiology. St Petersburg: Federal State Institution "FCSC named after. V.A. Almazova", 2010. 217 p. (In Russ.)

17. Климов А. Н., Никольчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер-пресс, 1995. 297 с.

Klimov AN, Nikulcheva NG. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. St Petersburg: Peter-press, 1995. 297 p. (In Russ.)

18. Гротэль Д. М. Острый инфаркт миокарда. Ленинград: б. и., 1940. 220 с.

Grotel DM. Acute myocardial infarction. Leningrad: b. i., 1940. 220 p. (In Russ.)

Вклад авторов

Е. И. Баранова — идея, руководство и написание исходного текста; А. А. Кацап — сбор материала; О. С. Колесник — участие в доработке текста, финальное редактирование статьи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

E. I. Baranova — concept, supervision and writing of the draft; A. A. Katsap — collection of data; O. S. Kolesnik — manuscript editing, final revision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

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. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru;

Кацап Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2698-7977, e-mail: annakatsap@inbox.ru;

Колесник Ольга Степановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0668-2490, e-mail: oleskol@inbox.ru.

Author information

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru;

Anna A. Katsap, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-2698-7977, e-mail: annakatsap@inbox.ru;

Kolesnik Olga Stepanovna, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-0668-2490, e-mail: oleskol@inbox.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12:929



Георгий Федорович Ланг (к полуторавековому юбилею)

В. Н. Хирманов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Хирманов Владимир Николаевич,
ФГБУ «Всероссийский центр
экстренной и радиационной медицины
им. А. М. Никифорова» МЧС России,
ул. Академика Лебедева, д. 4, корп. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 194044
Тел.: +7 (812) 702–63–47
E-mail: medicine@nrcerm.ru

*Статья поступила в редакцию
01.04.25 и принята к печати 29.04.25.*

Резюме

В юбилейной статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося русского советского ученого, врача и педагога Георгия Федоровича Ланга (1875–1948), одного из основоположников российской кардиологии. Показаны научные достижения ученого, особое место среди которых занимает создание концепции гипертонической болезни — вызванной психической травматизацией и перенапряжением центральной нервной системы болезни нейрогуморального аппарата, регулирующего кровообращение.

Ключевые слова: Георгий Федорович Ланг, гипертоническая болезнь, основоположник российской кардиологии, этиология гипертонической болезни

Для цитирования: Хирманов В. Н. Георгий Федорович Ланг (к полуторавековому юбилею). Артериальная гипертензия. 2025;31(3):199–205. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2503>. EDN: VKOPDJ

Georgy Fedorovich Lang (on the occasion of the sesquicentennial anniversary)

V. N. Khirmanov

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation
Medicine (EMERCOM of Russia), St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir N. Khirmanov,
Nikiforov Russian Center of Emergency
and Radiation Medicine,
4/2 Akademika Lebedeva str.,
St Petersburg, 194044 Russia
Phone: +7 (812) 702-63-47,
E-mail: medicine@nrccrm.ru

*Submitted 1 April 2025;
accepted 29 April 2025.*

Resume

The anniversary article presents the life and creative path of the outstanding Russian Soviet scientist, physician and teacher Georgy Fedorovich Lang (1875–1948), one of the founders of Russian cardiology. The scientific achievements of the scientist are shown, a special place among which is the creation of the concept of hypertensive disease, a disease of the neurohumoral apparatus regulating blood circulation, caused by mental trauma and overstrain of the central nervous system.

Key words: Georgy Fedorovich Lang, hypertensive disease, founder of Russian cardiology, etiology of hypertensive disease

For citation: Khirmanov VN. Georgy Fedorovich Lang (on the occasion of the sesquicentennial anniversary). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):199–205. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2503>. EDN: VKOPDJ

Георгий Федорович Ланг (фото 1) — выдающийся интернист, ученый и врач, педагог и организатор здравоохранения, которому принадлежит историческая роль одного из основоположников отечественной кардиологии. Он родился 16 (28) июля 1875 года в Санкт-Петербурге. Георгию было всего 10 лет, когда его отец, обрусевший немецкий мастерской, умер. Одаренному сыну, несмотря на трудное материальное положение осиротевшей семьи, стараниями матери было дано прекрасное образование. Вначале это была Peters Schule, гимназия немецкой общины в Санкт-Петербурге, — почтенное учебное заведение с давними традициями российской и германской педагогики. Затем — блистательная Императорская Военно-медицинская академия, одна из лучших в России медицинских школ, в которую он поступил в 1894 году.

В те годы в академии, которая вплоть до 1881 года именовалась Императорской Медико-хирургической академией, ведущие кафедры и клиники возглавлялись учениками гениальных ученых — физиолога И. М. Сеченова и терапевта С. П. Боткина, творивших в академии во второй половине XIX века и покинувших ее незадолго до поступления Г. Ф. Ланга. Профессор Иван Михайлович Сеченов, автор революционной книги «Рефлексы головного мозга» (1863), был одним из тех, кто открыл миру путь к познанию закономерностей работы мозга. Профессор Сергей Петрович Боткин основал в России современную клиническую медицину, а именно терапию, стал прародителем многих пограничных с ней специальностей. Характерной чертой мышления в его многочисленной научной школе было рассмотрение заболеваний не как ло-



Фото 1. Георгий Федорович Ланг (1875–1948)

кальных анатомических дефектов, а как страданий всего организма, в котором нарушены регуляторные связи и протекают сложные, взаимосвязанные патологические процессы.

Г. Ф. Ланг окончил академию в 1899 году как «лекарь с отличием» и с занесением его имени на мраморную доску почета. Три следующих года он совершенствовал свои врачебные знания и умения в Alma mater на кафедре диагностики и терапии, унаследовавшей боткинские принципы. Затем, в силу традиционной привилегии, созданной в академии для лучших выпускников, он в 1903–1904 годах работал в лучших клиниках Германии и Франции, которые возглавлялись Фридрихом Краусом (Берлин), Фридрихом Мюллером (Мюнхен), Лудольфом фон Крелем (Тюбинген), Фернаном Видалем и Анатолем Шоффаром (Париж). В Париже он посетил институт Пастера (которым в то время руководил Пьер Эмиль Дюкло). Контакты с зарубежными коллегами Г. Ф. Ланг поддерживал и в дальнейшем, включая первые послереволюционные годы. Следует заметить также, что начальные этапы формирования в качестве ученых самих И. М. Сеченова и С. П. Боткина, а также И. П. Павлова проходили с участием европейских корифеев — Карла Людвига, Иоганнеса Петера Мюллера, Эмиля Генриха

Дюбуа-Реймона, Роберта Вирхова, Людвиг Траубе, Клода Бернара, Армана Труссо, а также лабораторий, институтов и клиник, которые они возглавляли. Происходило сближение европейской и русской научных медицинских школ.

Вскоре после возвращения из заграничной стажировки, начиная с 1905 года и (с небольшими перерывами) до конца жизни Г. Ф. Ланг был связан с Санкт-Петербургским Женским медицинским институтом (позднее его название изменялось: Петроградский медицинский институт, затем Первый Ленинградский медицинский институт имени И. П. Павлова и, наконец, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова). Родоначальный женский медицинский институт был первым в России и единственным в Европе высшим учебным заведением для подготовки врачей из числа женщин, которые в то время в нашей стране еще не имели доступа к образованию вместе с мужчинами. Многие клиники и кафедры в этом новом учебном заведении возглавили непосредственные ученики С. П. Боткина.

Интерес к исследованиям у Г. Ф. Ланга проявился рано, первую научную работу он опубликовал, участь на четвертом курсе академии. Со вре-

менем он превратился в энциклопедически разностороннего ученого, внесшего значительный вклад во многие сферы внутренней медицины (гематология, пульмонология, фтизиатрия, гастроэнтерология, ревматология). Однако в самом центре его внимания оставались болезни сердца и сосудов: эндокардиты и миокардиты, кардиосклероз и сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, ишемическая болезнь сердца, атеро- и артериосклероз, артерииты, а также методы распознавания этих болезней. В 1934 году ученый создал Классификацию и номенклатуру болезней системы кровообращения [1], которая в следующем году была принята после обсуждения на XII Всесоюзном съезде терапевтов. Она остается актуальной и сейчас, несмотря на уточнения ряда прежних понятий и открытие новых, ранее неизвестных болезней.

Особенно весом был вклад Г. Ф. Ланга в описание и объяснение сущности «гипертонической болезни». Он отнес ее в Классификации к разряду болезней «нейрогуморального прибора, регулирующего кровообращение» [1]. Предложенное им название болезни не было переводом-калькой с какого-либо иноязычного термина: оно успешно прижилось в нашей стране, в том числе благодаря убедительности концептуального смысла, который изначально был в него вложен.

Начало изучению Г. Ф. Лангом гипертензии или гипертонии, как тогда ее чаще называли, было положено еще в 1907–1908 годах. В это время, вскоре после описания Н. С. Коротковым метода измерения артериального давления, Г. Ф. Ланг и С. М. Мансветова (одна из первых в нашей стране женщин-врачей) подготовили два важных научных сообщения: «К вопросу о клинической методике определения кровяного давления» и «Об изменении кровяного давления у сердечных больных при расстройстве компенсации». Вначале они были доложены на заседании Общества русских врачей, на котором председательствовал и дал высокую оценку докладам И. П. Павлов. Вскоре тезисы докладов были опубликованы в материалах Общества [2, 3] и в ведущем немецком журнале («Немецкий архив клинической медицины») [4, 5]. Благодаря этому сообщения были замечены, стали цитироваться за рубежом. Так состоялась клиническая презентация российского ноу-хау — метода измерения артериального давления по Н. С. Короткову.

В условиях клиники Г. Ф. Ланг использовал новый метод прежде всего для изучения изменчивости (поведения) артериального давления у здоровых и больных, обращая внимание не только на гипертонию, но и на гипотонию, которую он

отметил, в частности, при холере. Вместе с тем он кропотливо анализировал проблему теоретически, внимательно изучая появлявшиеся научные сведения. В 1922 году он опубликовал обстоятельную статью «О гипертонии» [6]. В этой работе Г. Ф. Ланг дал ясные и аргументированные ответы на вопросы, без определенного результата дискутировавшиеся до того десятилетиями: о соотношении артериосклероза и гломерулосклероза с артериальной гипертонией, отвергнув, по существу, причинную роль названных склерозов в ее генезе, а также о соотношении гипертонии и хронических нефритов, отметив их второстепенность, обычно сопутствующий характер. В связи с этими выводами ученый вновь обратился к вопросу об этиологии заболевания и выдвинул оригинальную концепцию:

«Нельзя сомневаться в том, что повышенная возбудимость центральной нервной системы, свойственная некоторым психоневрозам, может способствовать развитию повышения кровяного давления и поддержке его на высоком уровне. Но едва ли этой причины одной достаточно для развития гипертонии... Уровень кровяного давления регулируется совместным влиянием нервной системы и секретов эндокринных желез» [6].

Что послужило основанием для таких утверждений, точнее — появления этой гипотезы? Прежде всего — собственные клинические наблюдения Ланга-врача и логика размышлений над ними Ланга-ученого, осознававшего недостаточность существовавших объяснений причин и механизмов развития заболевания и испытывавшего потребность найти убедительную альтернативу. Мощным внешним стимулом было создававшееся в то время старшим современником и петербуржцем, гениальным Иваном Петровичем Павловым, учение о высшей нервной деятельности и неврозах.

В том же 1922 году Г. Ф. Ланг возглавил клинику факультетской терапии Петроградского медицинского института. Находясь на этом посту около четверти века (фото 2), он превратил клинику в один из мощных центров терапевтической науки, в котором благополучно развивалась не только кардиология, но и гематология, и эндокринология (фото 3).

Вместе со своими сотрудниками Г. Ф. Ланг много внимания уделял последовательному сбору научных аргументов для обоснования своей гипотезы этиологии гипертонической болезни. Для этого доступно было только клиническое наблюдение. Изучалось поведение артериального давления в разных ситуациях (в покое, включая сон, при физической и психоэмоциональной нагрузке, в том числе при профессиональной активности, при приеме пищи).



**Фото 2. Мемориальная доска на здании клиники факультетской терапии
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова**

Опорой в этом могла служить методология изучения физиологических проблем, в частности, регуляции артериального давления, созданная И. П. Павловым. Работы о вариабельности артериального давления у подопытных животных были выполнены этим ученым в итоге стажировки в институте Карла Людвиг в Лейпциге в 1884–1886 годах [7, 8]. Однако работы И. П. Павлова были оригинальны, во многих отношениях приоритетны: мониторинг артериального давления, зависимость давления от эмоционально-психического статуса и других физиологических особенностей животного.

Г. Ф. Ланг полагал, что «лежащее в основе гипертонической болезни нарушение функции аппарата, регулирующего кровяное давление, происходит прежде всего в коре больших полушарий, а затем в гипоталамических центрах и заключается в состоянии повышенной возбудимости их» [9]. В первой половине прошлого века функциональное состояние подкорковых центров было невозможно фактически оценивать у пациентов, да и в эксперименте у животных тоже. Справедливость этой части

гипотезы удалось подтвердить многие десятилетия спустя усилиями нейрофизиологов, при помощи весьма современных методов [10].

Тем временем в клинике Ланга у пациентов с гипертонической болезнью анализировались тип высшей нервной деятельности, анамнез психической травматизации, выполнялись соответствующие физиологические и фармакологические пробы. Несколько масштабных клинико-эпидемиологических тестов учинила сама история. Еще в 1922 году, в период послереволюционной разрухи, голода, Гражданской войны, в своей статье Г. Ф. Ланг отмечал: «В течение последних лет ... мне пришлось наблюдать много гипертоников ... Теперь давно уже не может быть, конечно, и речи о чрезмерном питании... Зато влияния нарушения внутренней секреции и повышенной психической и нервной возбудимости имеют, по-моему, еще большее патологическое значение для гипертонии, чем думали раньше» [6].

Значительно более суровые испытания суждено было выдержать через два десятилетия во время

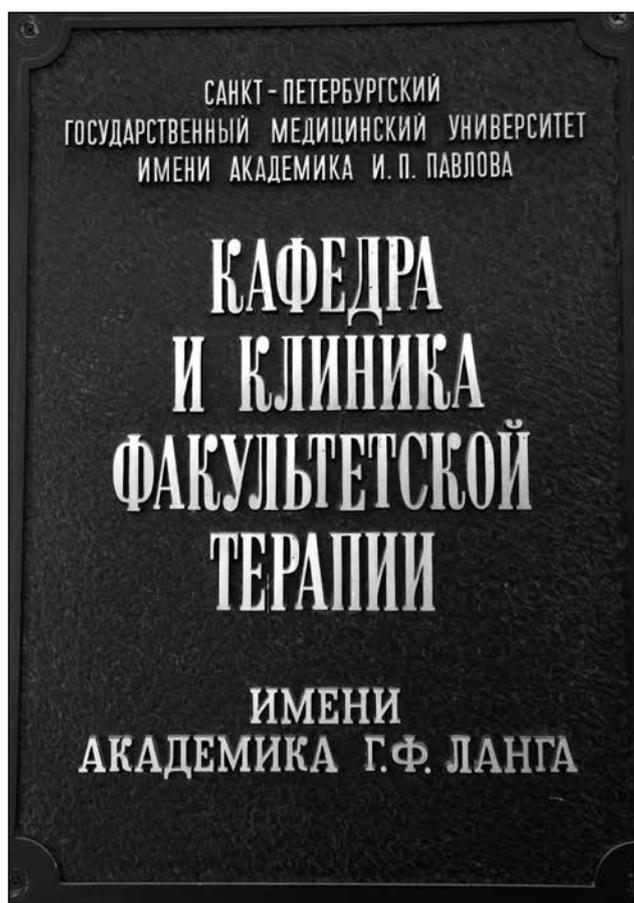


Фото 3. Доска у входа в клинику факультетской терапии имени академика Г. Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Великой Отечественной войны. В блокированном Ленинграде, в действующей армии, в том числе и у линии фронта, в эвакуации из оккупированных врагом территорий сотрудники клиники Г. Ф. Ланга продолжали изучать течение гипертонической болезни. Резюмируя эти научные наблюдения, он написал в своей монографии: «Все ленинградские авторы единодушно отмечают, что психическая травматизация есть решающий фактор развития гипертонической болезни», — и в качестве еще одного аргумента привел анамнез гипертонической болезни, развившейся у него самого во время блокады Ленинграда и последовавшей эвакуации.

Г. Ф. Ланг умер 24 июля 1948 года. В 1950 году была опубликована фундаментальная монография «Гипертоническая болезнь» [9]. Книга стала итогом четырех десятилетий работы над проблемой, в ней сформулирован вывод: «Не отрицаю значения эндокринных и других факторов в этиологии и патогенезе гипертонической болезни и вполне допускаю, что в отдельных случаях они могут иметь существенное значение... В подавляющем же большинстве случаев в развитии гипертонической болезни решающую роль играет фактор психической трав-

матизации и перенапряжения центральной нервной системы эффектами и эмоциями отрицательного характера» (Г. Ф. Ланг, 1950).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ланг Г. Ф. Классификация и номенклатура болезней сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. 1934;12(1):1–29.
Lang GF. Classification and nomenclature of diseases of the cardiovascular system. *Therapeutic Archive*. 1934;12(1):1–29. (In Russ.)
2. Ланг Г. Ф. и Мансветова С. М. К вопросу о клинической методике определения кровяного давления. В: Труды Общества русских врачей в Санкт-Петербурге, 1907–1908. С. 403–421.
Lang GF and Mansvetova SM. On the issue of the clinical methodology for determining blood pressure. In: Proceedings of the Society of Russian Physicians in St. Petersburg, 1907–1908. P. 403–421. (In Russ.)
3. Ланг Г. Ф. и Мансветова С. М. Об изменении кровяного давления у сердечных больных при расстройстве компенсации. В: Труды Общества русских врачей в Санкт-Петербурге, 1907–1908. С. 442–445.

Lang GF and Mansvetova SM. About changes in blood pressure in heart patients with compensation disorder. In: Proceedings of the Society of Russian Physicians in St Petersburg, 1907–1908. P. 442–445. (In Russ.)

4. Lang G, Manswetowa S. Zur Methodik der Blutdruckmessung nach v. Recklinghausen und Korotkow. Deutsch. *Arch F Klin Med* 1908;94:441.

5. Lang G, Manswetowa S. Zur Frage des arteriellen Blutdruckes bei Herzkranken während der Kompensationsstörung. Deutsch. *Arch F Klin Med* 1908;94:455.

6. Ланг Г. Ф. О гипертонии. В: Архив Государственного клинического института для усовершенствования врачей. Т. 1. Петроград, 1922. С. 6–66.

Lang GF. On hypertension. In: Archive of the State Clinical Institute for Advanced Medical Training. Volume 1. Petrograd, 1922. P. 6–66. (In Russ.)

7. Pawlow J. Ueber die normalen Blutdruckschwankungen beim Hunde. *Pflügers Arch.* 1879;20:215–224. <https://doi.org/10.1007/BF01845077>

8. Pawlow J. Experimenteller Beitrag zum Nachweis des Accommodationsmechanismus der Blutgefäße. *Pflügers Arch.* 1878;16:266–271. <https://doi.org/10.1007/BF01647538>

9. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с.

Lang GF. Hypertension. L.: Medgiz, 1950. 496 p.

10. Шляхто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(5):499–508. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508>

Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Neurophysiological justification of the GF Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(5):499–508. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508>

Вклад автора

В. Н. Хирманов — концепция, написание рукописи, научное редактирование, критический обзор, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, утверждение текста рукописи.

Author contributions

V. N. Khirmanov — general, drafting the manuscript, critical review, manuscript approval

Информация об авторе

Хирманов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологии сердца и сосудов ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России.

Author information

Vladimir N. Khirmanov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Cardiovascular Pathology Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (EMERCOM of Russia), St Petersburg, Russia.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12:929



Наследие Георгия Федоровича Ланга. Опыт изучения здоровья жителей блокадного Ленинграда как основа для анализа трансгенерационных влияний у их потомков

**К. М. Толкунова, К. Н. Маликов, Е. В. Могучая,
М. А. Бояринова, О. П. Ротарь**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Оксана Петровна Ротарь,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
05.06.25 и принята к печати 07.08.25*

Резюме

Данная работа посвящена изучению научного наследия известного отечественного ученого Георгия Федоровича Ланга и анализу его влияния на современное представление о причинах и механизмах кардиометаболических нарушений у жителей блокадного Ленинграда и их потомков. В статье обзорно представлены основные результаты исследования здоровья жителей блокадного Ленинграда в отдаленном периоде. Текущая научно-исследовательская деятельность направлена на изучение механизмов трансгенерационного наследования на примере выборки двух поколений потомков жителей блокадного Ленинграда. В настоящий момент проводится комплексное исследование, направленное на оценку структурных и функциональных характеристик кардио-vasculo-рено-гепато-метаболического континуума у потомков первого и второго поколений жителей блокадного Ленинграда по сравнению с популяционной выборкой жителей Санкт-Петербурга. Современные ученые продолжают развивать идеи Г. Ф. Ланга, используя современные актуальные методы и подходы для разработки научно обоснованных мер профилактического воздействия, снижающих бремя негативного влияния травматического опыта на здоровье следующих поколений.

Ключевые слова: Георгий Федорович Ланг, блокада Ленинграда, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические изменения, трансгенерационное наследование, первичная профилактика

Для цитирования: Толкунова К. М., Маликов К. Н., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ротарь О. П. Наследие Георгия Федоровича Ланга. Опыт изучения здоровья жителей блокадного Ленинграда как основа для анализа трансгенерационных влияний у их потомков. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):206–210. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2539>. EDN: ZRFELW

The heritage of Georgy Fedorovich Lang: study of besieged Leningrad residents as the basis for transgenerational research

**K. M. Tolkunova, K. N. Malikov, E. V. Moguchaia,
M. A. Boyarinova, O. P. Rotar**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Oksana P. Rotar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Tel.: +7 (812) 702-37-56
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Received 5 June 2025;
accepted 7 August 2025*

Abstract

This study examines the scientific contributions of Georgy F. Lang and his relevance to understanding cardiometabolic disorders in survivors of the Leningrad Siege and their offspring. The article provides an overview of key findings from longitudinal studies of Siege survivors conducted by Russian and European research groups. Current investigations focus on elucidating transgenerational inheritance mechanisms through analysis of a two-generation cohort in the survivors' descendants. The comprehensive study is presently aimed to evaluate structural and functional characteristics of the cardio-vascular-renal-hepatic-metabolic continuum in first and second generation descendants of Siege survivors, in comparison to a population-based sample of St Petersburg residents. Contemporary researchers continue developing Lang's theoretical framework by employing modern methodologies to establish evidence-based preventive strategies aimed at mitigating the negative health impacts of traumatic experiences across generations.

Key words: Georgy F. Lang, Leningrad Siege, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, transgenerational inheritance, preventive medicine

For citation: Tolkunova KM, Malikov KN, Moguchaia EV, Boyarinova MA, Rotar OP. The heritage of Georgy Fedorovich Lang: study of besieged Leningrad residents as the basis for transgenerational research. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):206–210. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2539>. EDN: ZRFELW

Георгий Федорович Ланг является значимой фигурой отечественного медицинского сообщества начала XX века. Он подчеркивал важность комплексных подходов, основанных на всестороннем анализе физиологического и биохимического статуса организма, и изучил роль регуляторных механизмов, обеспечивающих согласованную работу всех систем. В 20–30-х годах XX века, когда в области кардиологии и гематологии господствовало изолированное (преимущественно морфологическое) исследование отдельных органов, Г. Ф. Ланг был одним из первых ученых, показавших важность физиолого-биохимического изучения системы кровообращения

как единого, функционального, находящегося в тесном взаимодействии с другими органами и системами сложного нейрогуморального аппарата. Такой прогрессивный подход во многом способствовал определению характера и направлений последующих исследований физиологов, биохимиков, морфологов и других представителей теоретических дисциплин не только в области кардиологии, но и в других областях изучения организма [1].

В период Великой Отечественной войны при наблюдении за жителями блокадного Ленинграда Г. Ф. Лангом был собран большой объем данных о течении алиментарной дистрофии, гипертонии

ческой болезни, атеросклероза и недостаточности кровообращения. Г. Ф. Ланг, несмотря на наличие алиментарной дистрофии, в марте 1942 года выступил на научной конференции эвакогоспиталя фронта с докладом «Сердечно-сосудистая система при алиментарном истощении» и продемонстрировал результаты исследований о взаимосвязи изменений гемодинамики и обмена веществ. Было установлено, что степень тяжести истощения непосредственно коррелирует с развитием стойкой брадикардии, способной трансформироваться в тахикардию даже при минимальной физической активности. Параллельно регистрировалось выраженное снижение систолического артериального давления, что свидетельствовало, по мнению Г. Ф. Ланга, о значительном влиянии энергетического гомеостаза на работу сердца и кровообращение в целом [2].

Рассматривая особый феномен «ленинградской гипертонии», проявившейся во время блокады Ленинграда, профессор Ланг пришел к выводу, что подобное заболевание зачастую возникает под влиянием комбинированного эффекта сильного психоэмоционального потрясения и изменения обмена веществ, затрагивающего нервную систему. Иначе говоря, ключевую роль в развитии этого вида артериальной гипертонии играло длительное нервное перенапряжение, а голод рассматривался как дополнительный травмирующий фактор [3].

Согласно концепции раннего возрастного программирования [4], среда, в которой проходит внутриутробное развитие плода, масса тела при рождении и характер питания в первые годы жизни оказывают значительное влияние на риск развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических отклонений в дальнейшей взрослой жизни. Степень выраженности подобного эффекта зависит как от этапа жизненного цикла, на котором произошло воздействие голода, так и от продолжительности и тяжести самого дефицита питания [5]. Таким образом, работы Г. Ф. Ланга дали большой стимул для дальнейшего изучения течения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических изменений у жителей блокадного Ленинграда в последующие годы мирной жизни для российских и зарубежных авторов. В рамках международного сотрудничества между Каролинским университетом (Стокгольм, Швеция) и Российской академией медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия) команда исследователей провела обследование жителей блокадного Ленинграда в 1975–1977 годах с проспективной оценкой смертности до 1999 года. Было продемонстрировано, что у мужчин, перенесших голодание в пубертатном периоде, отмечались более высокие показатели артериального давления, а также повышенная смер-

тность от ишемической болезни сердца и инсульта. Повышенная смертность была обусловлена артериальной гипертензией, но не другими социальными и биологическими факторами [6].

В 90-х годах XX века в рамках международного сотрудничества Медицинской школы Лондонского университетского колледжа (Лондон, Великобритания) и Института акушерства и гинекологии имени Д. О. Отто (Санкт-Петербург, Россия) была обследована выборка жителей Ленинграда, разделенная на группы в зависимости от периода перенесенного голодания. Было продемонстрировано отсутствие прямой связи между голоданием во внутриутробном/раннем детском периодах жизни и последующими метаболическими расстройствами, такими как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия и заболевания сердечно-сосудистой системы у взрослых [7].

Большой вклад в изучение особенностей здоровья жителей блокадного Ленинграда в начале 1990-х годов был сделан под руководством профессора Л. П. Хорошиной на базе Госпиталя для ветеранов войн, как с помощью лабораторно-инструментального обследования, так и по результатам патоморфологических исследований. Было установлено, что женщины, подвергшиеся воздействию экстремальных условий блокады до 11 лет, значительно чаще сталкивались с развитием артериальной гипертонии и гипертрофии левого желудочка по сравнению с контрольной группой [8]. У жителей блокадного Ленинграда было зарегистрировано значимое возрастание риска развития терминальной стадии хронической болезни почек, в отличие от контрольной популяции [9]. Также обнаружено наличие медленно прогрессирующей микроангиопатии на фоне возрастного ремоделирования капилляров гломерул, сопровождающегося уменьшением количества структурно сохраненных нефронов без клинически манифестированных симптомов поражения почек, сахарного диабета либо артериальной гипертонии [10].

Исследование выживших жителей блокадного Ленинграда в старшем возрасте проводилось коллективом авторов на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в период с 2009 по 2011 год. Были продемонстрированы значимо более низкие антропометрические характеристики (рост и масса тела) и более высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности у 305 человек, переживших блокаду Ленинграда, по сравнению с контрольной группой жителей Санкт-Петербурга аналогичного возраста и пола, родившихся вне блокадного города [11]. Кроме того, при изучении фенотипов сосудистого старения у жителей блокадного Ленинграда было показано, что в течение жизни

кумулятивный эффект благоприятного образа жизни (поведенческих и социально-экономических факторов) может сформировать благоприятную индивидуальную траекторию сердечно-сосудистого здоровья, даже несмотря на имеющееся воздействие крайне неблагоприятных факторов окружающей среды в раннем возрасте [12].

Дефицит питания в ранние периоды оказывает существенное влияние на различные органы и системы организма не только на уровне индивидуума, но может проявляться в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний в последующих поколениях. Трансгенерационное наследование представляет собой биологический механизм, посредством которого факторы окружающей среды, воздействующие на предшествующее поколение, оказывают влияние на развитие и функционирование организмов последующих поколений вне рамок классического генетического наследования [13]. В 1993 году под руководством профессора Б. М. Рачкова выполнено масштабное медицинское наблюдение за жителями блокадного Ленинграда и их детьми. Респонденты характеризовались высоким риском возникновения патологий костно-мышечной, сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической и респираторной систем организма [14]. Спустя годы нашей командой исследователей в 2020–2022 годах было проведено лабораторно-инструментальное обследование двух поколений потомков выживших жителей блокадного Ленинграда. При сравнении с сопоставимой по полу и возрасту контрольной группой у потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировались значимо более высокий уровень креатинина и более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации в пределах референсных значений без значимых различий в распространенности артериальной гипертензии и сахарного диабета. Полученные нами данные свидетельствуют о значимом расхождении в структуре рациона питания между потомками жителей блокадного Ленинграда и контрольной группой: у первых отмечается повышенное употребление красного мяса наряду с более низким потреблением рыбы и соли. Вполне вероятно, что среди потомков людей, которые испытывали голод на ранних этапах развития, наблюдается независимый эффект импринтинга пищевого поведения [15, 16].

В настоящее время мы продолжаем проспективное наблюдение потомков и проводим следующий этап комплексного исследования, направленный на оценку структурных и функциональных характеристик кардио-vasculo-рено-гепато-метаболического континуума у потомков первого и второго поколений жителей блокадного Ленинграда. Результаты исследования окажутся полезными для разработки

эффективных мер первичной профилактики и реабилитации лиц, подверженных риску кардиометаболических заболеваний в Санкт-Петербурге и других российских регионах с аналогичными историческими условиями.

Работы Г. Ф. Ланга создали фундамент для последующего изучения широкого круга вопросов, касающихся сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и дисфункции внутренних органов у жителей блокадного Ленинграда, а также их потомков. Современные ученые продолжают развивать идеи Г. Ф. Ланга, используя современные технологии и подходы, такие как клеточная биология, биохимия, генетика и биоинформатика, для раскрытия тонких механизмов передачи сигналов между поколениями.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кедров А. А. Георгий Федорович Ланг. 1875–1948. М.: Наука, 1985. 178 с.
Kedrov AA. Georgiy Fedorovich Lang 1875–1948. M.: Nauka, 1985. 178 p. (In Russ.)
2. Ланг Г. Ф. Клиника алиментарной дистрофии. Труды Первой терапевтической конференции; 1943. 145 с.
Lang GF. Clinic of Alimentary Dystrophy. Proceedings of the First Therapeutic Conference; 1943. 145 p. (In Russ.)
3. Ланг Г. Ф. Этиопатогенез гипертонической болезни. Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны. *Гипертоническая болезнь*. 1943. С. 5–22.
Lang GF. Etiopathogenesis of hypertensive disease. In book: The work of doctors in Leningrad during the years of the Patriotic war. *Hypertensive disease*. 1943. 5–22. (In Russ.)
4. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. The impact of early nutrition on the ageing trajectory. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(2):289-301. <https://doi.org/10.1017/S002966511300387X>
5. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens*. 2008;26(6):1200–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fcc36e>
6. Sparén P, Vågerö D, Shestov DB, Plavinskaja S, Parfenova N, Hoptiar V, et al. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study. *Br Med J*. 2004;328(7430):11. <https://doi.org/10.1136/bmj.37942.603970.9A>
7. Stanner SA, Bulmer K, Andrés C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Br Med J*. 1997;315(7119):1342–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7119.1342>
8. Хорошинина Л. П., Гончар Н. О. Неблагоприятные социальные условия в детстве и болезни в старости. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2018;1(13):192–197.
Khoroshinina LP, Gonchar NO. Adverse social conditions in childhood and diseases in old age. *Health is the Foundation of Human Potential: Problems and Solutions*. 2018;1(13):192–197. (In Russ.)
9. Хорошинина Л. П., Агеенко Е. М., Новикова В. П., Хочинская О. Ю., Жаворонкова Н. В., Кочергина Т. А. и др. Особенно-

сти соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*. 2005;6(1):223–226.

Khoroshinina LP, Ageenko EM, Novikova VP, Khochin-skaya OYu, Zhavoronkova NV, Kochergina TA, et al. Features of somatic diseases in elderly people who experienced prolonged periods of starvation during childhood. *Bulletin of Saint Petersburg State Medical Academy named after II Mechnikov*. 2005;6(1):223–226. (In Russ.)

10. Хорошинина Л. П., Рыбакова М. Г., Ягмуров О. Д., Нутфулина Г. М., Арьев А. Л., Агеенко Е. М. и др. Гистологические и морфометрические характеристики аутопсийной почечной ткани пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда. *Нефрология*. 2002;6(2):53–57. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-53-57>

Khoroshinina LP, Rybakova MG, Yagmourov OD, Nutfulina GM, Ariev AL, Ageenko EM, et al. Histological and morphometrical characteristics of the autopsy renal tissue of elderly humans who survived the Leningrad siege in childhood. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2002;6(2):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-53-57>

11. Rotar O, Moguchaia E, Boyarinova M, Kolesova E, Khromova N, Freylikhman O, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens*. 2015;33(9):1772–9; discussion 1779. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000640>

12. Rotar O, Boyarinova M, Moguchaya E, Tolkunova K, Kolosov N, Rezapova V, et al. Case report: supernormal vascular aging in Leningrad siege survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:843439. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.843439>

13. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol*. 2008;25(1):2–6. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.09.001>

14. Тульский И. В., Багров Г. И. Блокадный синдром Рачкова. СПб.: Невская жемчужина, 2006. 194 с.

Tulsky IV, Bagrov GI. Blokadnyj sindrom Rachkova. [Rachkov syndrome of the siege of Leningrad]. SPb.: Nevskaya zhemchuzhina, 2006. 194 p. (In Russ.)

15. Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaia E, Boyarinova M, Kolesova E, Erina A, et al. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad siege survivors. *Sci Rep*. 2023;13(1):11188. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37119-8>

16. Толкунова К. М., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Колесова Е. П. и др. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5474. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5474>

Tolkunova KM, Usoltsev DA, Moguchaia EV, Boyarinova MA, Erina AM, Kolesova EP, et al. Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5474. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5474>

Вклад авторов

К. М. Толкунова — сбор, анализ и интерпретация данных; К. Н. Маликов — сбор, анализ и интерпретация данных; Е. В. Могучая — сбор данных, окончательное утверждение рукописи для публикации; М. А. Бояринова — сбор данных, окончательное утверждение рукописи для публикации; О. П. Ротарь — участие в сборе и анализе данных, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации. Все авторы прочли, одобрили финальную версию

и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

K. M. Tolkunova — collection, analysis and interpretation of data; K. N. Malikov — collection, analysis and interpretation of data; E. V. Moguchaia — data collection, final approval of the manuscript for publication; M. A. Boyarinova — data collection, final approval of the manuscript for publication; O. P. Rotar — participation in data collection and analysis, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Толкунова Кристина Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центра персонифицированной медицины», ORCID: 0000-0002-2083-0947, e-mail: kristimix@yandex.ru;

Маликов Кирилл Николаевич — младший научный сотрудник НИЛ интервенционной хирургии НЦМУ «Центра персонифицированной медицины», ORCID: 0000-0003-4896-1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центра персонифицированной медицины», ORCID: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37119-8>, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Бояринова Мария Анатольевна — научный сотрудник НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центра персонифицированной медицины», ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: maria.boyarinova@mail.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, ведущая НИЛ популяционной генетики НИО метаболических нарушений и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центра персонифицированной медицины», ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

Author information

Kristina M. Tolkunova, MD, PhD, Researcher, Research Department of Metabolic Disorders Risks and Personalized Prevention, Research Laboratory of Population Genetics, WCRC for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2083-0947, e-mail: kristimix@yandex.ru;

Kirill N. Malikov, MD, Junior Researcher, Research Department of interventional surgery, WCRC for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4896-1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Ekaterina V. Moguchaia, MD, Junior Researcher, Research Department of Metabolic Disorders and Personalized Prevention, Research Laboratory of Population Genetics, WCRC for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0838-5390, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Maria A. Boyarinova, MD, Researcher, Research Department of Metabolic Disorders and Personalized Prevention, Research Laboratory of Population Genetics, WCRC for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: maria.boyarinova@mail.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of the Research Department of Metabolic Disorders and Personalized Prevention, Research Laboratory of Population Genetics, WCRC for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.318:616.12-008.313.2



Эффективность электрической и медикаментозной кардиоверсии, причины раннего рецидива аритмии у больных с персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий

Е. И. Барашкова, В. А. Ионин, Л. М. Калмансон, И. О. Толстикова, К. И. Берлева, 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:
Барашкова Елизавета Ивановна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: lisafya22@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
03.05.25 и принята к печати 09.06.25.*

Резюме

Цель исследования — сопоставить эффективность медикаментозной кардиоверсии, выполненной с применением препарата кавутилид, с эффективностью электрической кардиоверсии у больных с персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и установить предикторы раннего рецидива аритмии. **Материалы и методы.** В исследование включено 104 пациента с персистирующей или длительно персистирующей фибрилляцией предсердий, которым выполнялась медикаментозная (препаратом кавутилид) или электрическая кардиоверсия. Проспективное наблюдение проводилось в течение 1 недели. **Результаты.** Группы больных, которым выполнялась электрическая или медикаментозная кардиоверсия, были сопоставимы по исходным клиническим и эхокардиографическим параметрам. Эффективность медикаментозной кардиоверсии с помощью препарата кавутилид была сопоставима с эффективностью электрической кардиоверсии (50/59 (84,7%) и 41/45 (91,1%), $p = 0,331$). Предикторами отсутствия восстановления синусового ритма являются: длительность текущего эпизода персистирующей ФП и кардиоверсии в анамнезе. Частота раннего рецидива аритмии в группе медикаментозной и электрической кардиоверсии была сопоставима (17/50 (34%) и 11/41 (26,8%), $p = 0,461$). У больных с ранним рецидивом ФП отмечено более выраженное увеличение левого и правого предсердий. Наиболее значимым предиктором раннего рецидива ФП является большее значение индекса объема левого предсердия, методом ROC-анализа установлено пороговое значение этого показателя (50,5 мл/м²), увеличивающее риск рецидива аритмии в 2,34 раза. **Заключение.** Эффективность медикаментозной кардиоверсии препаратом кавутилид сопоставима с эффективностью электрической кардиоверсии. Предикторами отсутствия восстановления синусового ритма являются: длительность текущего эпизода ФП и кардиоверсии в анамнезе. Увеличение индекса объема левого предсердия более 50,5 мл/м² повышало риск рецидива аритмии в течение 1-й недели после кардиоверсии в 2,34 раза.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, электроимпульсная терапия, кавутилид, рецидив

Для цитирования: Барашкова Е. И., Ионин В. А., Калмансон Л. М., Толстиков И. О., Берлева К. И., Баранова Е. И. Эффективность электрической и медикаментозной кардиоверсии, причины раннего рецидива аритмии у больных с персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):211–223. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2519>. EDN: MTTYSL

Comparison of efficacy of pharmacological and electrical cardioversion and predictors of early arrhythmia recurrence in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation

E. I. Barashkova, V. A. Ionin, L. M. Kalmanson,
I. O. Tolstikov, K. I. Berleva, E. I. Baranova
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elizaveta I. Barashkova,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy str.,
St Petersburg, Russia 197022.
E-mail: lisafya22@gmail.com

Submitted 3 May 2025,
accepted 9 June 2025.

Abstract

Objective. To compare the efficacy of pharmacological cardioversion with cavutilide and electrical cardioversion in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation (AF), and to identify predictors of early arrhythmia recurrence. **Design and methods.** The study included 104 patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation who underwent pharmacological (cavutilide) or electrical cardioversion. Prospective follow-up was conducted for 1 week. **Results.** The groups of patients undergoing electrical or pharmacological cardioversion were comparable by baseline clinical and echocardiographic parameters. The efficacy of pharmacological cardioversion with cavutilide was comparable to that of electrical cardioversion (50/59 (84,7%) vs. 41/45 (91,1%), $p = 0,331$). Predictors of failure to restore sinus rhythm included: duration of the current episode of persistent AF and prior cardioversion. The rate of early arrhythmia recurrence in the pharmacological and electrical cardioversion groups was comparable (17/50 (34%) vs. 11/41 (26,8%), $p = 0,461$). Patients with early AF recurrence demonstrated more pronounced enlargement of the left and right atria. The most significant predictor of early AF recurrence was a higher left atrial volume index (LAVI), with a ROC analysis-derived threshold value of 50,5 mL/m², associated with the 2,34-fold increase in the risk of arrhythmia recurrence. **Conclusion.** The efficacy of pharmacological cardioversion with cavutilide is comparable to that of electrical cardioversion. Predictors of failure to restore sinus rhythm include the duration of the current AF episode and prior cardioversion. Left atrial volume index exceeding 50,5 mL/m² is associated with the 2,34-fold increase in the risk of arrhythmia recurrence within 1 week after cardioversion.

Keywords: atrial fibrillation, cardioversion, electrical cardioversion, cavutilide, arrhythmia recurrence

For citation: Barashkova EI, Ionin VA, Kalmanson LM, Tolstikov IO, Berleva KI, Baranova EI. Comparison of efficacy of pharmacological and electrical cardioversion and predictors of early arrhythmia recurrence in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):211–223. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2519>. EDN: MTTYSL

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных аритмий сердца, встречаемость которой неуклонно увеличивается вследствие старения населения, большой распространенности факторов риска и коморбидных заболеваний, повышения осведомленности населения, а также появления новых технологий для выявления аритмии [1]. Согласно данным глобального исследования бремени болезни, в 2019 году в мире ФП имели 59,7 млн человек [2].

В основе формирования фибрилляции и трепетания предсердий лежит несколько патофизиологических процессов [3]. Триггерная активность способствует формированию возвратных волн возбуждения в предсердиях. Под влиянием генетических факторов, оксидативного стресса, хронического субклинического воспаления и фиброза происходит электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий, формируется «предсердная миопатия», что способствует прогрессированию аритмии. Формирование предсердного субстрата приводит к трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую, а затем и в длительно персистирующую форму аритмии, при этом роль триггерной активности снижается [3].

Европейским обществом кардиологов в 2024 году предложена новая стратегия ведения пациентов с ФП — AF-CARE, в которой литера С означает управление сопутствующими заболеваниями и факторами риска, А — профилактику инсульта и системных эмболий, R — уменьшение симптомов путем контроля частоты сердечных сокращений и ритма, E — динамическое наблюдение за пациентами [1]. Метаанализ 18 исследований показал преимущество тактики контроля ритма над контролем частоты сердечных сокращений в снижении рисков неблагоприятных исходов [4]. Согласно данным крупного исследования, более трети пациентов на момент выявления аритмии имели персистирующую форму ФП [5]. Для планового восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП рекомендовано выполнение электрической или медикаментозной кардиоверсии, в том числе антиаритмическим препаратом III класса кавутилидом [6].

Электроимпульсная терапия (ЭИТ) характеризуется высокой эффективностью (около 90%) при восстановлении синусового ритма и небольшой частотой нежелательных явлений. Вместе с тем частота рецидива ФП после выполнения процедуры в течение первого месяца достигает 21% и увеличивается до 60% в последующие месяцы наблюдения [7]. Известно, что удержание синусового ритма в те-

чение 6 месяцев после электрической кардиоверсии ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов [8]. Однако выполнение ЭИТ ассоциировано с риском развития брадиаритмий, гипотонии, а также может осложняться развитием неблагоприятных явлений, связанных с применением препаратов для внутривенной тотальной анестезии [9].

Кавутилид — антиаритмический препарат III класса, подавляющий выходящий ток калия и снижающий входящий ток кальция в клетки, что приводит к удлинению фазы реполяризации потенциала действия и увеличивает рефрактерный период, преимущественно в предсердиях, в наибольшей степени в области муфт легочных вен — основного источника эктопической активности при ФП [10]. Препарат не оказывает существенного влияния на автоматизм синусового узла, не замедляет скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца. Вводится кавутилид с помощью трех последовательных внутривенных инъекций в дозе 10 мкг/кг с 15-минутным интервалом (максимальная доза 30 мкг/кг). Повторные введения препарата не проводятся в следующих случаях: восстановление синусового ритма, снижение частоты сердечных сокращений менее 50 уд/мин, увеличение длительности QTc более 500 мс, развитие возможных проаритмических эффектов. В исследовании III фазы эффективность кавутилида у пациентов с персистирующей формой ФП составила 84,6% [10,11].

Цель данного исследования — сопоставить эффективность медикаментозной кардиоверсии, выполненной с применением кавутилида, с эффективностью электрической кардиоверсии у больных с персистирующей и длительно персистирующей ФП и установить предикторы раннего рецидива аритмии.

Материалы и методы

В исследование включено 104 пациента с персистирующей и длительно персистирующей ФП в возрасте от 35 до 75 лет. В исследование не включались пациенты с кардиохирургическими вмешательствами в анамнезе, тяжелой клапанной патологией, вторичной АГ (за исключением синдрома обструктивного апноэ во время сна), тиреотоксикозом, тяжелыми нарушениями функции почек (хроническая болезнь почек С5) и печени (цирроз печени, активный гепатит), острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения и активными онкологическими заболеваниями. 45 пациентам была выполнена ЭИТ, 59 пациентам проводилась медикаментозная кардиоверсия. Исследование выполнено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, определены лабораторные показатели (липидный спектр, концентрация глюкозы натощак) и выполнена трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 9 (GE, США). Все пациенты получали терапию антикоагулянтами (прямыми оральными антикоагулянтами или антагонистами витамина К) не менее 3 недель до кардиоверсии. При сомнении в регулярном применении антикоагулянтной терапии больным выполнялась чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбоза левого предсердия. Кардиоверсия выполнялась согласно протоколу отделения реанимации и интенсивной терапии, в котором пациенты наблюдались в течение 24 часов, а в последующем наблюдались в отделении кардиологии. Контрольной точкой считалось возобновление пароксизма ФП длительностью более 30 секунд, зарегистрированного на ЭКГ. Проспективное наблюдение за пациентами проводилось в течение одной недели. В качестве антиаритмической терапии для удержания синусового ритма после кардиоверсии назначались препараты Ic или III классов.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 27.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения, количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде: среднее значение (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. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Также использовались методы многофакторного регрессионного анализа и ROC-анализ для определения пороговых значений. Расчет относительного риска (ОР) также проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу, по исходным антропометрическим, лабораторным и эхокардиографическим показателям (табл. 1).

Эффективность медикаментозной кардиоверсии с помощью препарата кавутилид была сопоставима с эффективностью ЭИТ (50/59 (84,7%) и 41/45 (91,1%), $p = 0,331$). Восстановление синусового ритма наблюдалось у 28/59 (47,5%) больных на фоне однократного болюсного введения кавутилида, у 10/59 (16,9%) пациентов, получивших две дозы препарата и у 12/59 (20,3%) больных, которым введено три дозы кавутилида, у 6/59 (10,2%) пациентов синусовый ритм не был восстановлен после трехкратного введения препарата, у 3/59 (5,1%) введение препарата прекращено в связи с удлинением интервала QTc более 500 мсек (рис. 1). Развития



Рисунок 1. Эффективность медикаментозной кардиоверсии препаратом кавутилид

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ,
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ,
КОТОРЫМ ПРОВОДИЛАСЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ИЛИ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КАРДИОВЕРСИЯ**

Данные		Электрическая кардиоверсия n = 45	Медикаментозная кардиоверсия n = 59	Статистическая значимость, p
Возраст, годы		61,6 ± 8,5	61,6 ± 9,8	p = 0,990
Пол, муж/жен, n		35 (59,3%) / 24 (40,7%)	32 (71,1%) / 13 (28,9%)	p = 0,299
Персистирующая/длительно персистирующая ФП, n		39 (86,7%) / 6 (13,3%)	45 (76,3%) / 14 (23,7%)	p = 0,183
Общая длительность ФП, мес.		12 (8–45)	13 (8–40)	p = 0,971
Длительность текущего эпизода ФП до кардиоверсии, мес.		7 (5–10)	8 (5–11)	p = 0,335
Кардиоверсии в анамнезе, n		10 (22,2%)	16 (27,1%)	p = 0,568
Курение, n		14 (31,1%)	20 (33,9%)	p = 0,859
ИМТ, кг/м ²		29,4 (25,3–31,9)	31,5 (27,0–35,1)	p = 0,074
Окружность талии, см	мужчины	101,8 ± 13,4	105,6 ± 13,6	p = 0,079
	женщины	98,7 ± 14,7	92,9 ± 12,2	p = 0,231
Метаболический синдром, n		30 (66,7%)	38 (64,4%)	p = 0,975
Число компонентов метаболического синдрома		2,7 ± 1,1	3,0 ± 1,0	p = 0,105
Артериальная гипертензия, n		36 (80%)	53 (89,8%)	p = 0,157
Нарушения углеводного обмена, n		13 (28,8%)	23 (38,9%)	p = 0,388
Дислипидемия, n		42 (93,3%)	58 (98,3%)	p = 0,191
Хроническая сердечная недостаточность, n		36 (80%)	45 (76,3%)	p = 0,829
Тромбоэмболические осложнения (инсульт, ТИА), n		4 (8,9%)	5 (8,5%)	p = 0,941
Патология легких, n		7 (15,6%)	10 (16,9%)	p = 0,849
ХБП, n		15 (33,3%)	16 (27,1%)	p = 0,638
СНА ₂ DS ₂ VASc, баллы		3,2 ± 2,0	3,0 ± 1,7	p = 0,508
Общий холестерин, ммоль/л		4,2 ± 1,1	4,3 ± 1,1	p = 0,802
ЛПНП, ммоль/л		2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9	p = 0,752
ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,2	p = 0,329
	женщины	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,4	p = 0,895
ТГ, ммоль/л		1,5 ± 0,8	1,6 ± 1,1	p = 0,520
Глюкоза, ммоль/л		5,9 ± 1,3	5,9 ± 1,0	p = 0,846
Диаметр ЛП, мм		48,0 (46,5–51,0)	50,0 (47,0–52,5)	p = 0,108
Объем ЛП, мл		101,0 (85,0–118,5)	110,0 (90,0–130,0)	p = 0,100
Индекс объема ЛП, мл/м ²		49,5 (43,2–58)	52,0 (47,0–62,0)	p = 0,151

Данные		Электрическая кардиоверсия n = 45	Медикаментозная кардиоверсия n = 59	Статистическая значимость, p
Объем ПП, мл		91 (75–96)	95 (75–100,5)	p = 0,253
Индекс объема ПП, мл/м ²		46 (32–52)	42,5 (36–48)	p = 0,286
ФВ ЛЖ, %		51,0 (44,5–59,5)	55,0 (50,5–58,0)	p = 0,107
TAPSE, мм		19 (16–22)	19 (16–21)	p = 0,599
Толщина эпикардальной жировой ткани, мм		4,0 (2,8–5,5)	4,2 (3,5–6,4)	p = 0,287
иММ ЛЖ, г/м ²	мужчины	98,5 (86–115)	103,5 (87,5–117)	p = 0,612
	женщины	96 (83–108)	92 (84–102)	p = 0,649
ААТ после эффективной кардиоверсии Ic / III класс, n		16 (39%) / 25 (61%)	21 (42%) / 29 (58%)	p = 0,941

Примечание: TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; ААТ — антиаритмическая терапия; иММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; ЛП — левое предсердие; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МС — метаболический синдром; ПП — правое предсердие; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТГ — триглицериды; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек.

иных состояний, ограничивающих повторное введение кавутилида, у участников исследования зарегистрировано не было.

Восстановление синусового ритма при ЭИТ у 35/45 (77,8%) больных достигалось однократным разрядом, 2/45 (4,4%) пациентам понадобилось повторное применение электрической кардиоверсии, а 4/45 (8,9%) больным — трехкратное применение разряда, у 4/45 (8,9%) пациентов синусовый ритм не был восстановлен после трехкратного разряда (рис. 2).

Для определения предикторов отсутствия эффекта кардиоверсии дальнейший анализ проводился между группой больных с отсутствием эффекта и группой пациентов с эффективной кардиоверсией. Различий по возрасту, коморбидной патологии и эхокардиографическим показателям, а также в распределении по полу получено не было. У пациентов с неэффективной кардиоверсией отмечена большая длительность текущего эпизода ФП и статистически значимо чаще встречались эффективные кардиоверсии в анамнезе (табл. 2).

В многофакторную модель прогнозирования отсутствия эффекта от кардиоверсии включены антропометрические, клинические, лабораторные и эхокардиографические параметры. Методом поэтапного исключения установлено, что длительность текущего эпизода ФП перед кардиоверсией и наличие в анамнезе успешных кардиоверсий были ассоциированы с отсутствием эффекта кардиоверсии (табл. 3).

Выполненный ROC-анализ позволил установить пороговое значение текущего эпизода длительности ФП до кардиоверсии — 8,5 месяцев (рис. 3). Установлено, что при длительности текущего эпизода аритмии до кардиоверсии 8,5 месяцев и более риск отсутствия восстановления синусового ритма повышается в 3,2 раза (ОР — 3,192, 95% ДИ 1,051–9,698, p = 0,029).

В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение одной недели для выявления предикторов раннего рецидива аритмии. Частота рецидива аритмии в группе медикаментозной и электрической кардиоверсии была сопоставима (17/50 (34%) и 11/41 (26,8%), p = 0,461). Для верификации предикторов раннего рецидива аритмии анализ проводился между больными с рецидивом аритмии и пациентами с сохраняющимся синусовым ритмом в течение первой недели. У больных с ранним рецидивом ФП отмечалось более выраженное увеличение левого и правого предсердий (табл. 4).

Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что индекс объема левого предсердия (ЛП) является наиболее значимым предиктором прогноза раннего рецидива ФП после кардиоверсии (Бета — 0,063, ОШ = 1,065, 95% ДИ 1,023–1,109, p = 0,002). С помощью ROC-анализа установлено пороговое значение индекса объема ЛП — 50,5 мл/м² (рис. 4). Увеличение индекса объема ЛП более 50,5 мл/м² повышало риск раннего рецидива аритмии (в течение первой недели после кардиоверсии)

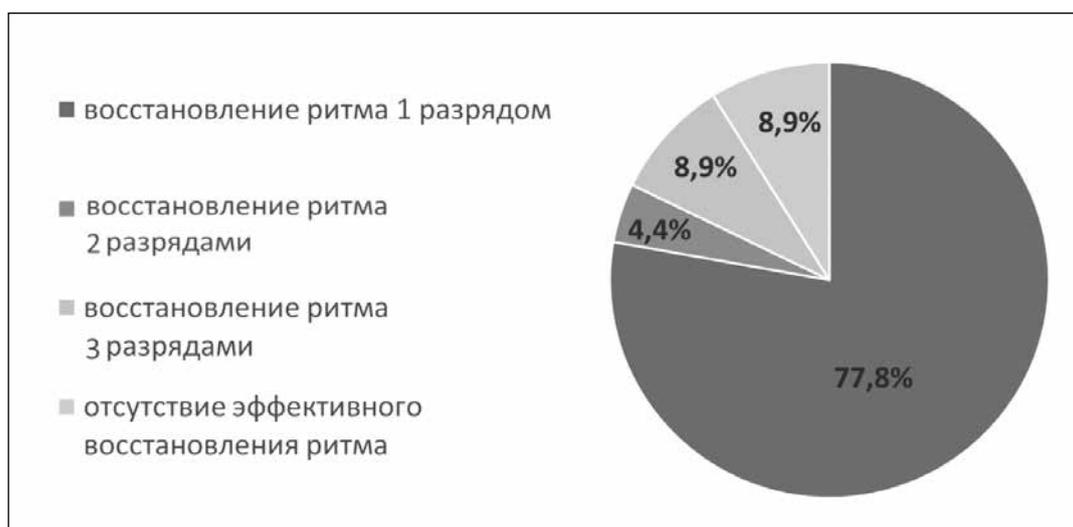


Рисунок 2. Эффективность электрической кардиоверсии

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ЭФФЕКТИВНОЙ И НЕЭФФЕКТИВНОЙ КАРДИОВЕРСИЕЙ

Данные	Эффективная кардиоверсия n = 91	Неэффективная кардиоверсия n = 13	Статистическая значимость, p	
Возраст, годы	61,9 ± 8,9	59,3 ± 9,5	p = 0,324	
Пол, муж/жен, n	56 (61,5%) / 35 (38,5%)	11 (84,6%) / 2 (15,4%)	p = 0,090	
Персистирующая/длительно персистирующая ФП, n	8 (61,5%) / 5 (38,5%)	76 (83,5%) / 15 (16,5%)	p = 0,060	
Общая длительность ФП, мес.	12 (7,5–40)	20 (10–72)	p = 0,141	
Длительность текущего эпизода ФП до кардиоверсии, мес.	7 (4–10)	10 (7–13)	p = 0,013	
Кардиоверсии в анамнезе, n	18/91 (19,8%)	8/13 (61,5%)	p = 0,003	
Курение, n	29/91 (31,9%)	5/13 (38,5%)	p = 0,765	
ИМТ, кг/м ²	30,0 (26,5–33,5)	32,5 (25,4–36,2)	p = 0,435	
Окружность талии, см	мужчины	107,8 ± 12,4	105,6 ± 12,1	p = 0,275
	женщины	98,7 ± 14,7	92,9 ± 12,2	p = 0,231
Метаболический синдром, n	59/91 (64,8%)	9/13 (69,2%)	p = 0,510	
Число компонентов метаболического синдрома	2,9 ± 1,0	2,9 ± 0,7	p = 0,855	
Артериальная гипертензия, n	76/91 (83,5%)	13/13 (100%)	p = 0,115	
Нарушения углеводного обмена, n	34/91 (37,4%)	2/13 (15,4%)	p = 0,103	
Дислипидемия, n	87/91 (95,6%)	13/13 (100%)	p = 0,581	
Хроническая сердечная недостаточность, n	72/91 (79,1%)	9/13 (69,2%)	p = 0,422	

Данные		Эффективная кардиоверсия n = 91	Неэффективная кардиоверсия n = 13	Статистическая значимость, p
Общий ХС, ммоль/л		4,2 ± 1,1	4,3 ± 1,5	p = 0,730
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,3 ± 1,0	2,3 ± 1,0	p = 0,959
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	p = 0,532
	женщины	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	p = 0,675
ТГ, ммоль/л		1,5 ± 1,0	1,6 ± 1,0	p = 0,933
Глюкоза, ммоль/л		5,9 ± 1,1	5,7 ± 1,3	p = 0,416
Диаметр ЛП, мм		54,0 (49,0–58,5)	51,0 (47,0–59,0)	p = 0,848
Объем ЛП, мл		105,0 (90,0–125,0)	110,0 (100,0–125,0)	p = 0,384
Индекс объема ЛП, мл/м ²		51,0 (44,5–61,0)	52,0 (46,0–58,0)	p = 0,817
Объем ПП, мл		85,0 (74,5–100,0)	94,0 (80,0–105,0)	p = 0,185
Индекс объема ПП, мл/м ²		42,0 (36–48)	43,0 (40–47)	p = 0,403
ФВ ЛЖ, %		51,0 (44,5–59,5)	55,0 (50,5–58,0)	p = 0,906
TAPSE, мм		19 (16–22)	20 (18–22)	p = 0,368
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм		5,0 (2,8–6,1)	5,5 (3,3–6,6)	p = 0,599
иММ ЛЖ, г/м ²	мужчины	99 (87–118)	106 (87,5–130)	p = 0,775
	женщины	88 (83–100)	98 (86–109)	p = 0,612

Примечание: TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; иММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; ЛП — левое предсердие; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МС — метаболический синдром; ПП — правое предсердие; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТГ — триглицериды; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТА ОТ КАРДИОВЕРСИИ

Факторы	Бета	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость, p
Длительность текущего эпизода ФП до кардиоверсии, мес.	0,082	1,085	1,011–1,164	0,023
Кардиоверсии в анамнезе	1,903	6,709	1,843–24,426	0,004

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ФП — фибрилляция предсердий.

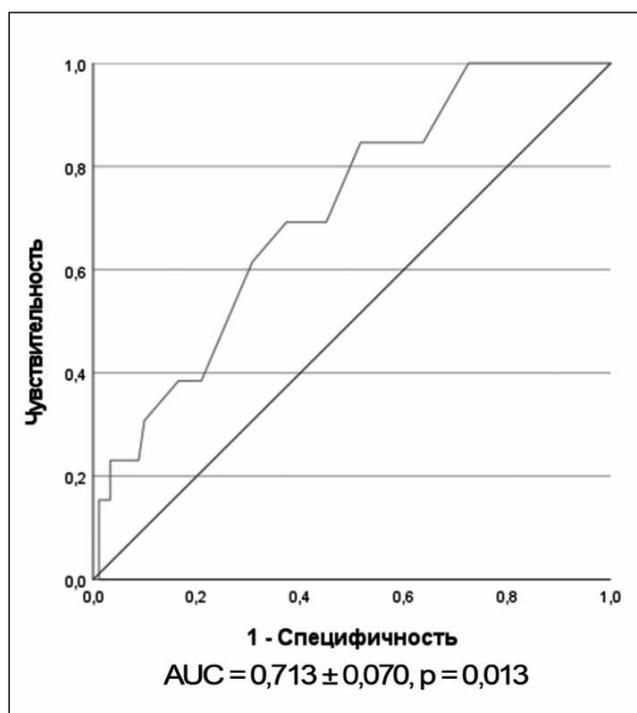


Рисунок 3. ROC-кривая длительности текущего эпизода фибрилляции предсердий до кардиоверсии

Примечание: AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой; ROC (Receiver Operating Characteristic) — рабочая характеристика приемника.

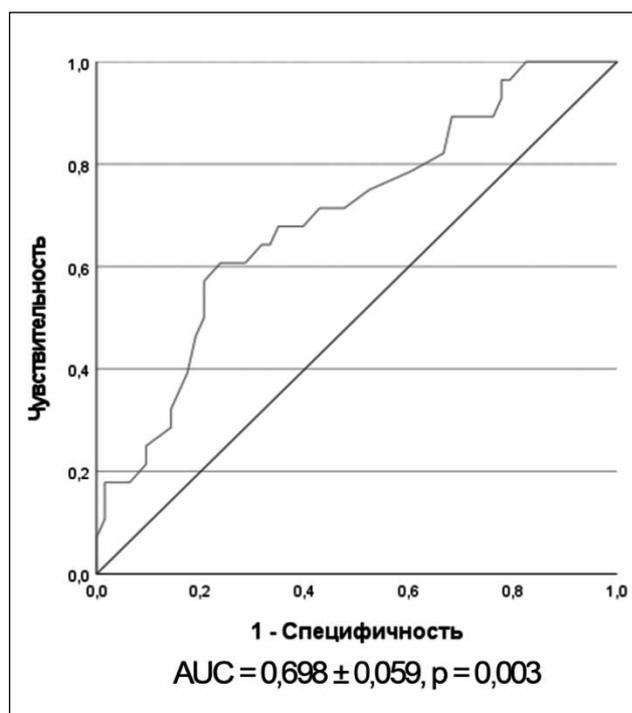


Рисунок 4. ROC-кривая индекса объема левого предсердия

Примечание: AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой; ROC (Receiver Operating Characteristic) — рабочая характеристика приемника.

Таблица 4

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ОТСУТСТВИЕМ И НАЛИЧИЕМ РЕЦИДИВА АРИТМИИ В ТЕЧЕНИЕ 1 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ КАРДИОВЕРСИИ

Данные	Отсутствие рецидива аритмии n = 63	Рецидив аритмии n = 28	Статистическая значимость, p	
Возраст, годы	60,9 ± 8,4	64,2 ± 10,1	p = 0,118	
Пол, муж/жен, n	41 (65,1%) / 22 (34,9%)	15 (53,6%) / 13 (46,4%)	p = 0,298	
Персистирующая/длительно персистирующая ФП, n	53 (84,1%) / 10 (15,9%)	23 (82,1%) / 5 (17,9%)	p = 0,814	
Общая длительность ФП, мес.	12 (7–42)	11,5 (8–22)	p = 0,727	
Длительность текущего эпизода персистирующей ФП до кардиоверсии, мес.	6 (4–9,5)	8 (5,5–11)	p = 0,118	
Кардиоверсии в анамнезе, n	12/63 (19,0%)	6/28 (21,4%)	p = 0,792	
Курение, n	21/63 (33,3%)	8/28 (28,6%)	p = 0,516	
ИМТ, кг/м ²	30,0 (26,6–32,9)	30,8 (26,4–34,2)	p = 0,491	
Окружность талии, см	мужчины	99,1 ± 12,8	109,1 ± 14,5	p = 0,255
	женщины	97,1 ± 14,5	91,5 ± 12,4	p = 0,881
Метаболический синдром, n	39/63 (61,9%)	20/28 (71,4%)	p = 0,380	

Данные		Отсутствие рецидива аритмии n = 63	Рецидив аритмии n = 28	Статистическая значимость, p
Число компонентов метаболического синдрома		2,8 ± 1,1	3,1 ± 0,9	p = 0,142
Артериальная гипертензия, n		51/63 (81%)	25/28 (89,3%)	p = 0,323
Нарушения углеводного обмена, n		23/63 (36,5%)	11/28 (39,3%)	p = 0,800
Дислипидемия, n		60/63 (95,2%)	27/28 (96,4%)	p = 0,798
Хроническая сердечная недостаточность, n		47/63 (74,6%)	25/28 (89,3%)	p = 0,112
СНА ₂ DS ₂ -VASc, баллы		3,0 ± 1,9	3,6 ± 1,9	p = 0,139
Общий ХС, ммоль/л		4,3 ± 1,0	4,1 ± 1,1	p = 0,591
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9	p = 0,983
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	p = 0,679
	женщины	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	p = 0,343
ТГ, ммоль/л		1,6 ± 1,1	1,5 ± 0,8	p = 0,602
Глюкоза, ммоль/л		5,9 ± 1,1	5,9 ± 0,9	p = 0,810
Диаметр ЛП, мм		47,0 (44,5–51,0)	51,0 (49,5–53,5)	p = 0,005
Объем ЛП, мл		100,0 (85,0–116,0)	120,0 (94,5–142,5)	p = 0,002
Индекс объема ЛП, мл/м ²		49,0 (43,0–56,0)	58,5 (48,5–64,5)	p = 0,003
Объем ПП, мл		80,0 (73,5–94,0)	90,0 (77,5–112,5)	p = 0,036
Индекс объема ПП, мл/м ²		40,0 (35,5–47,0)	45,5 (38,5–50,0)	p = 0,043
ФВ ЛЖ, %		53,0 (48,0–58,5)	55,0 (50,0–58,0)	p = 0,107
TAPSE, мм		19 (17–21)	19 (16–24)	p = 0,745
Толщина эпикардальной жировой ткани, мм		5,0 (2,8–6,9)	5,5 (3,3–6,6)	p = 0,447
иММ ЛЖ, г/м ²	мужчины	96,5 (87–112)	110(82–125)	p = 0,187
	женщины	88 (83–103)	94(83–100)	p = 0,749
ААТ после кардиоверсии Ic / III класс, n		32 (50,8%) / 31 (49,2%)	18 (64,3%) / 10 (35,7%)	p = 0,233

Примечание: TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; ААТ — антиаритмическая терапия; иММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; ЛП — левое предсердие; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МС — метаболический синдром; ПП — правое предсердие; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТГ — триглицериды; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек.

в 2,34 раза (ОР — 2,34, 95% ДИ 1,151–4,758, p = 0,012).

Обсуждение

При пароксизмальной форме ФП синусовый ритм нередко восстанавливается спонтанно, на фо-

не медикаментозной терапии либо при применении ЭИТ. При персистирующей и длительно персистирующей форм ФП ситуация иная — нередко врачи выбирают тактику контроля частоты сердечных сокращений и не предпринимают попытки для контроля ритма, что не вполне оправдано, так как

сохранение синусового ритма способствует предупреждению ремоделирования предсердий, снижает вероятность развития хронической сердечной недостаточности и уменьшает риск кардиоэмболических осложнений [4]. Появление нового антиаритмического препарата кавулитид открывает новые перспективы для лечения пациентов с персистирующей формой ФП [6].

В нашей работе установлено, что эффективность медикаментозной кардиоверсии с помощью внутривенного введения отечественного препарата кавутилид сопоставима с эффективностью ЭИТ. Полученные данные согласуются с результатами проспективного рандомизированного исследования, выполненного Н. Ю. Мироновым и соавторами (2018), в котором эффективность медикаментозной и электрической кардиоверсии не различалась (93,3% и 90%) и отмечался благоприятный профиль безопасности — не было зарегистрировано развития неотложных состояний, клинически значимых желудочковых нарушений ритма, асистолии более трех секунд [12]. В нашей работе у 56% пациентов синусовый ритм был восстановлен после однократного введения кавутилида, что также согласуется с результатами многоцентрового ретроспективного исследования [13].

Согласно литературным данным, эффективность кардиоверсии зависит от продолжительности ФП, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, дилатации предсердий, а также применения антиаритмической терапии. Повышение эффективности ЭИТ достигается путем предшествующего применения антиаритмических препаратов. Число рецидивов аритмии можно снизить при назначении антиаритмической терапии препаратами Ic или III класса [14]. Метаанализ показал, что коррекция артериальной гипертензии и метаболического синдрома, а также назначение антиаритмической терапии перед кардиоверсией повышают ее эффективность [15]. По нашим данным, отсутствие эффекта от кардиоверсии ассоциировано с большой длительностью текущего эпизода ФП до кардиоверсии и наличием кардиоверсий в анамнезе, что, по всей видимости, связано с развитием предсердной миопатии.

Известно, что степень атриомегалии является предиктором рецидива аритмии. По данным некоторых исследований, диаметр ЛП более 40 мм ассоциирован с более высоким риском рецидива аритмии в течение года после ЭИТ у пациентов с персистирующей формой ФП [16]. Установлено, что увеличение индекса объема ЛП повышает риск рецидива ФП после успешной электрической кардиоверсии в 4 раза [17]. По данным другого иссле-

дования, увеличение индекса объема ЛП на 1 мл/м² увеличивает риск рецидива ФП после кардиоверсии на 6%, при этом наибольшее значение имеет индекс объема левого предсердия, а не абсолютное значение объема ЛП [18]. Однако данный метаанализ включал пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП [18], данные пороговых значений эхокардиографических показателей, влияющих на прогнозирование рецидива ФП, у пациентов с персистирующей формой ФП ограничены. В нашем исследовании установлено, что у больных с персистирующей и длительно персистирующей ФП значение индекса объема ЛП более 50,5 мл/м² ассоциировано с повышением риска раннего рецидива аритмии (в течение первой недели после кардиоверсии) в 2,34 раза.

Следовательно, эффективность кардиоверсии и частота ранних рецидивов аритмии зависят от длительности текущего эпизода персистирующей ФП перед кардиоверсией, наличия кардиоверсий в анамнезе и параметров, характеризующих ремоделирование левого предсердия.

Выводы

1. У пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП эффективность медикаментозной кардиоверсии антиаритмическим препаратом кавутилид сопоставима с эффективностью электрической кардиоверсии.

2. Предикторами отсутствия эффекта от кардиоверсии у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП являются большая длительность эпизода аритмии до кардиоверсии и наличие кардиоверсий в анамнезе.

3. При длительности персистирующей ФП до кардиоверсии более 8,5 месяцев риск отсутствия эффекта кардиоверсии повышается в 3,2 раза.

4. Ранний рецидив аритмии у больных с персистирующей ФП после электрической и медикаментозной кардиоверсии с применением кавутилида ассоциирован с увеличением индекса объема левого предсердия более 50,5 мл/м².

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>

2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *JACC*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

3. Chung MK, Refaat M, Shen WK, Kutyla V, Cha YM, Di Biase L, et al. Atrial fibrillation: JACC Council perspectives. *JACC*. 2020;75(14):1689–1713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.025>

4. Zafeiropoulos S, Doundoulakis I, Bekiaridou A, Farmakis IT, Papadopoulos GE, Coleman KM, et al. Rhythm vs rate control strategy for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2024;10(7):1395–1405. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.03.006>

5. Middeldorp ME, Sandhu RK, Mao J, Gencer B, Danik JS, Moorthy V, et al. Risk factors for the development of new-onset persistent atrial fibrillation: subanalysis of the VITAL study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2023;16(12):651–662. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.123.012334>

6. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>

Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>

7. Águila-Gordo D, Jiménez-Díaz J, Negreira-Caamaño M, Martínez-Del Río J, Ruiz-Pastor C, Sánchez Pérez I, et al. Usefulness of risk scores and predictors of atrial fibrillation recurrence after elective electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2024;29(1):e13095. <https://doi.org/10.1111/anec.13095>

8. HaACT, Stewart J, Klein G, Roy D, Connolly S, Koren A, et al. Impact of electrical cardioversion on quality of life for patients with symptomatic persistent atrial fibrillation: is there a treatment expectation effect? *Am Heart J*. 2020;226:152–160. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.004>

9. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JE, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *EP Europace*. 2013;15(10):1432–5. <https://doi.org/10.1093/europace/eut106>

10. Юричева Ю. А., Миронов Н. Ю., Дзаурова Х. М., Соколов С. Ф., Голицын С. П., Владзяновский В. В. и др. Накопленный опыт и новые перспективы применения антиаритмического препарата кавутид. *PMЖ*. 2023;9:40–46.

Yuricheva YuA, Mironov NYu, Dzaurova KhM, Sokolov SF, Golitsyn SP, Vlodyanovskiy VV, et al. Current experience and new prospects for the use of the antiarrhythmic drug — cavutilide. *RMJ*. 2023;9:40–46. (In Russ.)

11. Майков Е. Б., Юричева Ю. А., Миронов Н. Ю., Соколов С. Ф., Голицын С. П., Розенштраух Л. В. и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический архив*. 2015; 87(1):38–48. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587138-48>

Maikov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh)*. 2015;87(1):38–48 (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587138-48>

12. Миронов Н. Ю., Владзяновский В. В., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Голицын С. П., Розенштраух Л. В. и др. Про-

спективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664–669. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>

Mironov NYu, Vlodyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. part i: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664–669. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>

13. Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Владзяновский В. В., Соколов С. Ф., Дзаурова Х. М., Голицын С. П. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(2):193–199. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>

Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KM, Golitsyn SP, et al. Safety and effectiveness of pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: results of multicenter trial. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193–199 (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>

14. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020;22(8):1149–1161. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa057>

15. Charitakis E, Dragioti E, Stratinaki M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, et al. Predictors of recurrence after catheter ablation and electrical cardioversion of atrial fibrillation: an umbrella review of meta-analyses. *Europace*. 2023;25(1):40–48. <https://doi.org/10.1093/europace/euac143>

16. Umeojiako WI, Dali M, Lewis M, Chan T, Nageye F, Gladmanet J, et al. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation in the era of catheter ablation: a real-world observational study. *Eur J Arrhythmia Electrophysiol*. 2022;8(1):25–9. <https://doi.org/10.17925/EJAE.2022.8.1.25>

17. Thangjai S, Yodsuan R, Kewcharoen J, Trongtorsak A. Left atrial volume index associated with recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion: meta-analysis and systematic review. *JACC*. 2021;77(18). [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(21\)01632-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(21)01632-6)

18. Raniga D, Goda M, Hattingh L, Thorning S, Rowe M, Howes L. Left atrial volume index: a predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion — a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024;51:101364. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101364>

Вклад авторов

Барашкова Е. И. — разработка дизайна исследования, сбор, статистическая обработка, интерпретация данных, написание текста рукописи; Ионин В. А. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Калмансон Л. М. — сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование текста рукописи; Толстиков И. О. — сбор, статистическая обработка, интерпретация данных, редактирование текста рукописи; Берлева К. И. — сбор, статистическая обработка, интерпретация данных, редактирование текста рукописи; Баранова Е. И. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование

текста рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

Barashkova E. I. — research design, data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript writing; Ionin V. A. — research design, manuscript writing; Kalmanson L. M. — data collection, analysis, data interpretation, manuscript editing; Tolstikov I. O. — data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript editing; Berleva K. I. — data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript editing; Baranova E. I. — study conception and design, scientific editing of the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Барашкова Елизавета Ивановна — аспирант 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: 0000-0002-7888-4374, e-mail: lisafya22@gmail.com;

Ионин Валерий Александрович — доктор медицинских наук, доцент 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: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Калмансон Лев Михайлович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5991-0015, e-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com;

Толстиков Илья Олегович — 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: 0009-0009-3834-8559, e-mail: iotolstikov2121@yandex.ru;

Берлева Ксения Игоревна — студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0009-0007-4063-9350, e-mail: kseniiaberleva@gmail.com;

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

Elizaveta I. Barashkova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7888-4374, e-mail: lisafya22@gmail.com;

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

Lev M. Kalmanson, MD, Assistant, Head, Anesthesiology and Intensive Care № 5, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-5991-0015, e-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com;

Ilya O. Tolstikov, MD, Resident, Department of Therapy # № 2, Pavlov University, ORCID: 0009-0009-3834-8559, e-mail: iotolstikov2121@yandex.ru;

Ksenia I. Berleva, 5th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0009-0007-4063-9350, e-mail: kseniiaberleva@gmail.com;

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

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:577.161.2:612.172.1



Варианты гена рецептора витамина D и экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 у больных ишемической болезнью сердца

Ж. И. Ионова¹, О. А. Беркович¹,
О. Д. Беляева¹, М. И. Зарайский²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионова Жанна Игоревна,
кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
15.04.25 и принята к печати 01.07.25.

Резюме

Актуальность. Защитные эффекты витамина D в отношении атерогенеза реализуются за счет рецепторов витамина D (VDR). Варианты rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК. МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 связываются с 3' регуляторным доменом гена *VDR* и влияют на экспрессию белка VDR. **Цель исследования** — оценить уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 вариантами гена *VDR*. **Материалы и методы.** Генотипы гена *VDR* определены у 766 больных ИБС и у 336 человек без ИБС (группа сравнения) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Экспрессия микроРНК определялась методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Генотипы *ff*, *Ff* и аллель *f* гена *VDR* (rs10735810) чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,001$, $p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно). Носительство генотипа *ff* (rs10735810) гена *VDR* ассоциировано с повышением риска развития ИБС (отношение шансов (ОШ) = 1,80; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 1,30÷2,50, $p = 0,0004$). Генотип *aa* гена *VDR* (rs797532) и *bb* генотип гена *VDR* (rs1544410) встречались чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,008$ и $p = 0,001$). Наличие генотипов *aa* и *bb* гена *VDR* было связано с повышением риска развития ИБС (ОШ = 1,50; 95 % ДИ: 1,11÷2,02, $p = 0,008$, ОШ = 1,77; 95 % ДИ: 1,35÷2,32, $p = 0,001$ соответственно). Уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови выше у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Экспрессия микроРНК-125а была выше у курящих пациентов, чем у некурящих (59,85 (21,69; 73,06) условных единиц экспрессии (УЕЭ) и 32,00 (4,59; 67,85) УЕЭ соответственно; $p = 0,04$). У больных ИБС, имеющих *Tt* генотип гена *VDR* (rs731236), экспрессия микроРНК-214 выше, чем у носителей *tt* генотипа гена *VDR* ($p = 0,03$). У больных ИБС с *aa* генотипом гена *VDR* (rs797532) экспрессия

микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови выше, чем у пациентов с *AA* генотипом гена *VDR* ($p < 0,05$). Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови больных ИБС, носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410), выше, чем у имеющих *BB* генотип гена *VDR* ($p < 0,05$). **Заключение.** МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21, генотипы *aa*, *ff*, *bb* гена *VDR* (rs797532, rs10735810 и rs1544410 варианты) представляют собой перспективные маркеры ИБС. Варианты гена *VDR* могут оказывать влияние на уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21.

Ключевые слова: рецептор витамина D, ишемическая болезнь сердца, микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21

Для цитирования: Ионова Ж. И., Беркович О. А., Беляева О. Д., Зарайский М. И. Варианты гена рецептора витамина D и экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):224–237. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2513>. EDN: JWMLNF

Variants of the vitamin D receptor gene and the expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in coronary heart disease

Z. I. Ionova¹, O. A. Berkovich¹,
O. D. Belyaeva¹, M. I. Zaraisky²

¹ Pavlov University, St Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zhanna I. Ionova,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Submitted 15 April 2025;
accepted 1 July 2025.

Abstract

Background. The protective effects of vitamin D in relation to atherogenesis are realized by vitamin D receptors (VDR). Variants rs10735810, rs731236, rs1544410 and rs797532 of the *VDR* gene are involved in regulating the stability of its mRNA. MicroRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 bind to the 3' regulatory domain of the *VDR* gene and affect VDR protein expression. **Objective.** To evaluate the expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in coronary heart disease (CHD) patients with rs10735810, rs731236, rs1544410 and rs797532 variants of the *VDR* gene. **Design and methods.** The genotypes of the *VDR* gene were determined in 766 CHD patients and in 336 people without CHD (comparison group) by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction analysis. MicroRNA expression was determined by real-time PCR. **Results.** The *ff*, *Ff* genotypes and the *f* allele of the *VDR* gene (rs10735810) were more often detected in CHD patients than in the comparison group ($p = 0,001$, $p = 0,03$ and $p = 0,047$, respectively). Carriage of the *ff* (rs10735810) genotype of the *VDR* gene was associated with an increased risk of CHD (odds ratio (OR) = 1,80; 95% confidence interval (CI): 1,30–2,50, $p = 0,0004$). The *aa* genotype of the *VDR* gene (rs797532) and the *bb* genotype of the *VDR* gene (rs1544410) were more common in CHD patients than in the comparison group ($p = 0,008$ and $p = 0,001$). The presence of the *aa* and *bb* genotypes of the *VDR* gene was associated with an increased risk of CHD (OR = 1,50; 95% CI: 1,11–2,02, $p = 0,008$, OR = 1,77; 95% CI: 1,35–2,32, $p = 0,001$, respectively). The expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b

and microRNA-21 in the blood are higher in CHD patients than in the control group ($p < 0,001$). The expression of microRNA-125a was higher in smoking patients than in non-smokers (59,85 (21,69; 73,06) conventional units of expression (UE) and 32,00 (4,59; 67,85) UE, respectively; $p = 0,04$). In CHD patients with *Tt* genotype of the *VDR* gene (rs731236), the expression of microRNA-214 is higher than in carriers of the *tt* genotype of the *VDR* gene ($p = 0,03$). In CHD patients with the *aa* genotype of the *VDR* gene (rs797532), the expression of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in the blood is higher than in patients with the *AA* genotype of the *VDR* gene ($p < 0,05$). The expression of microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in the blood of CHD patients, carriers of the *bb* genotype of the *VDR* gene (rs1544410), is higher than in those with the *BB* genotype of the *VDR* gene ($p < 0,05$). **Conclusion.** MicroRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21, genotypes *aa*, *ff* and *bb* of the *VDR* gene (rs797532, rs10735810, and rs1544410 variants), represent promising markers of CHD. Variants of the *VDR* gene can affect the expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21.

Key words: coronary heart disease, vitamin D receptor, microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b, microRNA-214

For citation: Ionova ZhI, Berkovich OA, Belyaeva OD, Zaraisky MI. Variants of the vitamin D receptor gene and the expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in coronary heart disease patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):224–237. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2513>. EDN: JWMLNF

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет одно из ведущих заболеваний, которые, несмотря на профилактические меры, определяют высокий уровень смертности [1]. По данным Росстата, Всемирной организации здравоохранения и Европейского кардиологического общества, несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении, заболеваемость и смертность от ИБС остаются высокими, в том числе и среди людей молодого возраста [2].

У больных ИБС, особенно молодого возраста, помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), важную роль играют генетические факторы [3, 4]. В настоящее время активно изучаются гены системы ядерных рецепторов, к которым относится ген рецептора витамина D (*VDR*) [5]. Установлено, что варианты гена *VDR* могут влиять как на стабильность, активность и коли-

чество белка, так и на экспрессию матричной РНК [6, 7]. Схема гена *VDR* с его известными вариантами представлена на рисунке 1.

Активность экспрессии гена *VDR* модулируется как самим витамином D, так и другими факторами, которые играют ведущую роль в эпигенетических модификациях, в том числе и микроРНК [8].

МикроРНК представляют собой одноцепочечные внутриклеточные молекулы, регулирующие на посттранскрипционном уровне до 30% всех генов. МикроРНК обладают специфической структурой, подобной шпильке, длиной от 19 до 24 нуклеотидов, образуются из более длинных предшественников [9] и при этом не разрушаются РНКазами [10].

На функционирование микроРНК могут влиять изменения структуры генов — полиморфизмы, амплификация, делеция, нарушения процессинга и метилирование [11].

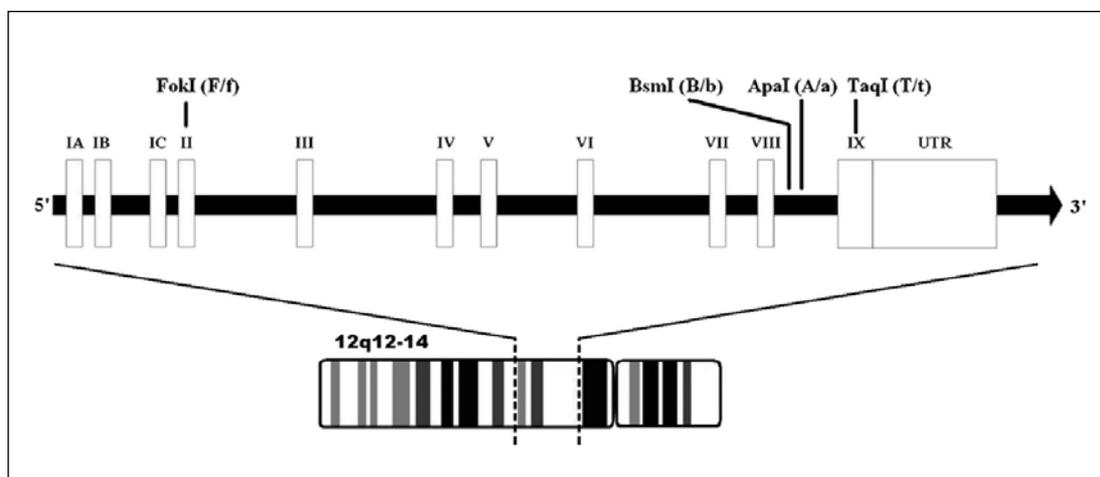


Рисунок 1. Полиморфные сайты гена рецептора витамина D (адаптировано из Gussago C et al., 2016)

Установлено, что некоторые микроРНК могут быть предикторами и диагностическими маркерами ИБС и ее осложнений, участвовать в различных патогенетических механизмах формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки, способствуя активации факторов воспаления и гемокоагуляции [12, 13].

Известно, что сайты связывания микроРНК-125b и микроРНК-125a обнаружены в 3'-нетранслируемой области мРНК VDR [14]. Там же расположены rs731236, rs1544410 и rs797532 варианты гена VDR, которые могут оказывать влияние на взаимодействие микроРНК-125b, микроРНК-125a и гена VDR. Сайты связывания микроРНК-214 и микроРНК-21 также локализованы в 3'-регуляторном домене гена VDR [15] и могут подвергаться влиянию локализованных в этой области одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена VDR.

В связи с этим **целью данного исследования** является оценка уровней экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-21 в плазме крови у больных ИБС с различными вариантами гена VDR (rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 варианты).

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (протокол № 275 от 4 сентября 2023 г.). Проведено комплексное клиническое, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование 766 пациентов с диагнозом ИБС, который подтвержден коронароангиографией, 604 (78,9%) мужчины и 162 (21,1%) женщины, в возрасте от 28 до 85 лет (средний возраст — 61,74 ± 9,28 года). У 332 (43,3%) пациентов заболевание дебютировало с развития ИМ, у 434 (56,7%) человек — со стенокардии.

Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия,

полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз [16].

В группу сравнения включены 336 человек без ИБС, среди них 259 (77,1%) мужчин и 77 (22,9%) женщин, в возрасте от 29 до 85 лет (средний возраст — 60,72 ± 11,59 года). Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Произведена оценка традиционных факторов риска ИБС и получено следующее [16]: гипертоническая болезнь (ГБ) установлена у 722 (94,3%) больных ИБС, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) — у 146 (19,1%) обследованных, ожирение или избыточная масса тела — у 588 (76,8%) человек, отягощенный семейный анамнез по ИБС выявлен у 94 больных (12,3%), на момент включения в исследование курили 402 человека (52,5%). У большинства больных ИБС в анамнезе есть сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) — у 497 (65,9%) больных, из которых у 405 (81,5%) больных отмечался один перенесенный ИМ, у 92 (18,5%) — два и более ИМ, 339 (68,2%) больных перенесли ИМ с зубцом Q.

В группе сравнения семейный анамнез ИБС отмечался у 36 (10,7%) человек, курили 155 (46,1%) обследованных, ГБ выявлена у 171 (50,9%) человека, СД 2-го типа — у 37 (11,0%) обследованных, ожирение или избыточная масса тела — у 191 (56,8%) человека.

Такие традиционные факторы риска ИБС, как ожирение или избыточная масса тела ($p = 0,001$), ГБ ($p = 0,001$) и СД 2-го типа ($p = 0,001$), чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения. Встречаемость курения и отягощенного по ИБС семейного анамнеза и курения не различалась у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) у больных ИБС выше, чем в группе сравнения ($28,22 \pm 4,59$ и $26,50 \pm 6,09$ кг/м² соответственно; $p = 0,001$).

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови выполнялось с использованием набора «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол» (Россия). Типирование вариантов гена VDR проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0,2 мМ. В таблице 1 приведены последовательности праймеров, использованные в данной работе, условия рестрикции и принцип идентификации вариантов гена VDR. Праймеры были синтезиро-

ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный) Температура отжига	Длина фрагмента амплификации Длины фрагментов рестрикции
rs10735810 FokI	T(f) > C(F)	5-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3 5-ATGGA AACACCTTGTCTCTCCCTC-3 62°C	267 п. н. Вариант T: 197+70 Вариант C: 267
rs1544410 BsmI (PctI)	C(b) > A/G/T(B)	5-GAACCATCTCTCAGGCTCCA-3 5-GCGGGGAGTATGAAGGACAA-3 62°C	352 п. н. Вариант C: 110+242 Вариант A/G/T: 352
rs7975232 ApaI	C(a) > A(A)	5-GTACGTCTGCAGTGTGTTGG-3 5-TGAGGGATGGACAGAGCATG-3 59°C	347 п. н. Вариант C: 123+224 Вариант A: 347
rs731236 TaqI	A(T) > G(t)	5-GTACGTCTGCAGTGTGTTGG-3 5-GACAGAGCATGGACAGGGAG-3 57.5°C	338 п. н. Вариант A: 338 Вариант G: 41+297

ваны в «ДНК-синтез» (Москва, Россия), рестриктазы — производства «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия). После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете.

Экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в плазме крови определялась у 129 больных ИБС в возрасте 63,17 ± 8,57 года, среди них 73 (56,6%) мужчины и 56 (43,4%) женщин, выделенных методом случайной выборки из общей группы больных ИБС, включенных в настоящее исследование. В группе сравнения экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в плазме крови была определена у 45 человек сопоставимого возраста (62,09 ± 8,79 года, $p > 0,05$), 25 (55,6%) мужчин и 20 (44,4%) женщин.

После выделения тотальной РНК из плазмы крови экспрессию микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21 и микроРНК-214 определяли методом обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов фирмы «Синтол» и микроРНК-специфических праймеров на амплификаторе DTlite. Уровень экспрессии исследуемых микроРНК вычислен при помощи стандартной процедуры 2-ΔCt.

Статистический анализ проведен при помощи пакетов специализированных компьютерных программ SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Анализ различия частот в незави-

симых группах проведен с помощью метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычислялось отношение шансов (ОШ) с 95-процентным доверительным интервалом (95% ДИ). Для оценки однородности количественных признаков в разных группах использован тест Шеффе для множественных сравнений и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [17]. За критерий статистической значимости полученных результатов принимали общепринятую величину $p < 0,05$ [17].

Результаты

Генотипы *ff*, *Ff* и аллель *f* rs10735810 варианта гена *VDR* чаще встречались у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения ($p = 0,001$, $p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно) (табл. 2). Установлено, что носительство генотипа *ff* (rs10735810) гена *VDR* было ассоциировано с повышением риска развития ИБС, по сравнению с имеющими *F* аллель гена *VDR* (ОШ = 1,80; 95% ДИ: 1,30÷2,50, $p = 0,0004$). Среди больных ИБС было меньше людей, имеющих *FF* генотип гена *VDR*, чем в группе сравнения ($p = 0,001$).

Распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* и встречаемость аллелей *T* и *t* гена *VDR* (rs731236 вариант) не различались у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2), что совпадает с результатами ранее проведенных нами исследований на меньшей выборке [16].

Генотип *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) встречался чаще у больных ИБС, чем у обследованных из

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (*FokI*, *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* ВАРИАНТЫ) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Генотипы и аллели гена <i>VDR</i>	Группы обследованных		р-значение
	Больные ИБС (n = 766)	Группа сравнения без ИБС (n = 336)	
<i>FokI</i> (rs10735810)			
<i>FF</i> генотип (n = 335)	193 (25,2%)	142 (42,3%)	0,001
<i>Ff</i> генотип (n = 504)	367 (47,9%)	137 (40,8%)	0,03
<i>ff</i> генотип (n = 263)	206 (26,9%)	57 (16,9%)	0,001
<i>F</i> аллель	0,49	0,63	0,047
<i>f</i> аллель	0,51	0,37	
<i>TaqI</i> (rs731236) вариант			
<i>TT</i> генотип (n = 357)	247 (32,2%)	110 (32,7%)	0,87
<i>Tt</i> генотип (n = 523)	357 (46,6%)	166 (49,4%)	0,39
<i>tt</i> генотип (n = 222)	162 (21,2%)	60 (17,9%)	0,21
<i>T</i> аллель	0,56	0,57	0,89
<i>t</i> аллель	0,44	0,43	
<i>ApaI</i> (rs797532) вариант			
<i>AA</i> генотип (n = 223)	143 (18,7%)	80 (23,8%)	0,05
<i>Aa</i> генотип (n = 566)	387 (50,5%)	179 (53,3%)	0,40
<i>aa</i> генотип (n = 313)	236 (30,8%)	77 (22,9%)	0,008
<i>A</i> аллель	0,44	0,50	0,40
<i>a</i> аллель	0,56	0,50	
<i>BsmI</i> (rs1544410) вариант			
<i>BB</i> генотип (n = 187)	114 (14,9%)	73 (21,7%)	0,006
<i>Bb</i> генотип (n = 469)	311 (40,6%)	158 (47,0%)	0,048
<i>bb</i> генотип (n = 446)	341 (44,5%)	105 (31,3%)	0,001
<i>B</i> аллель	0,35	0,45	0,15
<i>b</i> аллель	0,65	0,55	

Примечание: р — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения (критерий Хи-квадрат).

группы сравнения (p = 0,008). При проведении статистического анализа показано, что наличие генотипа *aa* гена *VDR* было связано с повышением риска развития ИБС по сравнению с носителями *A* аллели данного гена (ОШ = 1,50; 95% ДИ: 1,11÷2,02, p = 0,008).

Среди больных ИБС больше носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410 вариант), чем в группе сравнения (p = 0,001) (табл. 2). Установлено, что

носительство генотипа *bb* гена *VDR* также было ассоциировано с повышением риска ИБС по сравнению с имеющими *BB* и *Bb* генотипы (ОШ = 1,77; 95% ДИ: 1,35÷2,32, p = 0,001).

Экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125b, микроРНК-125a и микроРНК-21 плазмы крови выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения (p = 0,001) (рис. 2).

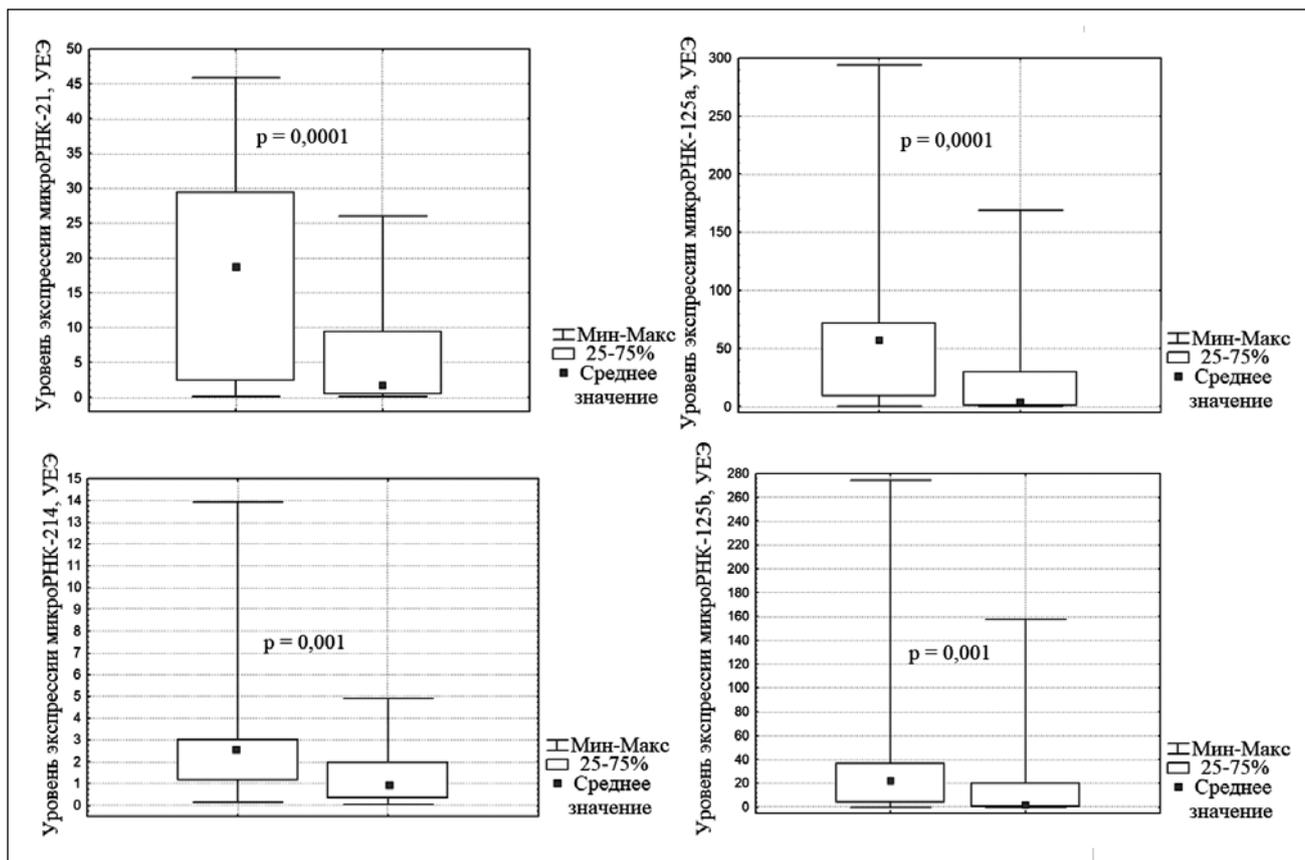


Рисунок 2. Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125б и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и больных без ишемической болезни сердца

Примечание: p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении экспрессии генов микроРНК в группах больных ИБС и сравнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; UEЭ — условные единицы экспрессии; M — среднее значение; $s.d.$ — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.

У курящих больных ИБС уровень экспрессии микроРНК-21 был выше, чем у некурящих (21,90 (7,97; 31,97) и 6,06 (1,15; 27,90) условных единиц экспрессии (UEЭ) соответственно; $p = 0,007$). Экспрессия микроРНК-125а была выше у курящих пациентов, чем у некурящих (59,85 (21,69; 73,06) и 32,00 (4,59; 67,85) UEЭ соответственно; $p = 0,04$). При этом уровни микроРНК-125б и микроРНК-214 не различались у курящих и некурящих пациентов ($p > 0,05$).

Выделена подгруппа пациентов с ранним развитием ИБС, включающая мужчин с возникновением ИБС до 55 лет ($n = 37$) и женщин с развитием заболевания до 65 лет ($n = 32$), и без раннего дебюта ИБС (мужчины с развитием ИБС в 55 лет и старше ($n = 36$) и женщины с возникновением заболевания в 65 лет и старше ($n = 24$)). В группе больных с ранним началом ИБС ($n = 69$) средний возраст на момент включения в исследование был $56,84 \pm 9,30$ года, без раннего начала ИБС ($n = 60$) — $66,77 \pm 6,00$ года.

Уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 выше у больных с ранним дебютом ИБС, чем у пациентов без раннего возникновения ИБС ($p = 0,01$ и $p = 0,045$ соответственно) (табл. 3). Уровни экспрессии микроРНК-125б и микроРНК-125а в плазме крови не различались у больных с дебютом ИБС в различном возрасте (табл. 3).

У больных ИБС, носителей Tt генотипа гена VDR ($rs731236$ вариант) экспрессия микроРНК-214 в плазме крови была выше, чем у носителей генотипа tt гена VDR (2,82 (2,00; 3,07) и 1,68 (0,93; 2,86) UEЭ, $p = 0,03$). При этом экспрессия микроРНК-214 в плазме крови не различалась у больных ИБС, носителей различных генотипов $rs10735810$ варианта гена VDR ($p > 0,05$). Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21 и микроРНК-125б не различалась у больных ИБС с генотипами TT , Tt и tt гена VDR ($TaqI$ вариант), с генотипами FF , Ff и ff гена VDR ($rs10735810$ вариант) ($p > 0,05$).

УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-21, МИКРОРНК-125А, МИКРОРНК-125В И МИКРОРНК-214 В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Группы больных ИБС	Показатели	Уровни экспрессии РНК (УЕЭ)			
		МикроРНК-21	МикроРНК-125а	МикроРНК-125b	МикроРНК-214
Группа больных с ранним развитием ИБС (n = 64)	M ± s. d.	21,27±13,61	54,57±45,71	27,20±23,76	2,81±2,02
	min ÷ max	0,12÷45,85	0,11÷294,07	0,10÷137,19	0,25÷13,00
	Me (LQ; UQ)	21,01 (8,76;34,38)	59,85 (9,85;73,06)	26,90 (8,00;36,61)	2,82 (1,62;3,03)
Группа больных без раннего развития ИБС (n = 65)	M ± s. d.	14,90±14,74	48,33±51,64	22,84±36,95	2,40±2,44
	min ÷ max	0,09÷45,85	0,06÷294,07	0,03÷274,37	0,16÷13,93
	Me (LQ; UQ)	7,97 (1,23;27,86)	43,98 (6,96;68,07)	14,56 (1,41;36,61)	2,41 (0,81;2,98)
p		0,01	0,20	0,06	0,045

Примечание: p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровней экспрессии микроРНК в группах больных ИБС с дебютом заболевания в разном возрасте; ИБС — ишемическая болезнь сердца; M — среднее значение; s. d. — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.

У больных ИБС с генотипом *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 была выше, чем у носителей генотипа *AA* гена *VDR* (20,90 (4,92;34,38) УЕЭ, 62,48 (21,11; 76,48) УЕЭ, 29,19 (6,06; 36,80) УЕЭ, 2,85 (1,68; 3,03) УЕЭ и 7,97 (2,00; 21,90) УЕЭ, 19,06 (5,66; 67,85) УЕЭ, 7,45 (2,83; 22,07) УЕЭ, 1,58 (0,93; 2,83) УЕЭ соответственно; $p < 0,05$).

Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21 и микроРНК-125b у больных ИБС, носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410 вариант), выше, чем у носителей генотипа *BB* гена *VDR* ($p < 0,05$). У больных ИБС с генотипом *bb* гена *VDR* экспрессия микроРНК-125а в плазме крови была выше, чем у имеющих генотип *Bb* гена *VDR* (63,24 (27,86; 76,48) и 26,78 (4,94; 67,62) УЕЭ соответственно; $p = 0,005$) (рис. 3).

Обсуждение

ИБС до сих пор находится в лидирующей позиции в структуре заболеваемости и смертности населения и в России, и во всем мире [18].

Степень влияния генетических факторов на риск развития ИБС полностью не изучена. R. McPherson и соавторы в 2016 году продемонстрировали, что наследуемость ИБС может быть оценена в пределах от 40% до 60% [19], что предполагает существенную роль генетических факторов в этиологии ИБС. Вместе с традиционными факторами риска, такими как курение, избыточная масса тела, гиподинамия и другие, генетические факторы, связанные с предрасположенностью к ИБС, позволяют улучшить алгоритмы первичной и вторичной профилактики, стратификацию риска и индивидуализированного терапевтического подхода.

В связи с этим исследование генетических и эпигенетических факторов предрасположенности к развитию ИБС является актуальной проблемой кардиологии.

Известно, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* представляют значимый фактор риска ИБС, но конкретные механизмы влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на развитие ИБС и ее осложнений полностью не изучены [5]. В настоящий момент в гене *VDR* идентифицировано более 470 полиморфизмов. Однако наиболее часто изучаемыми вариантами

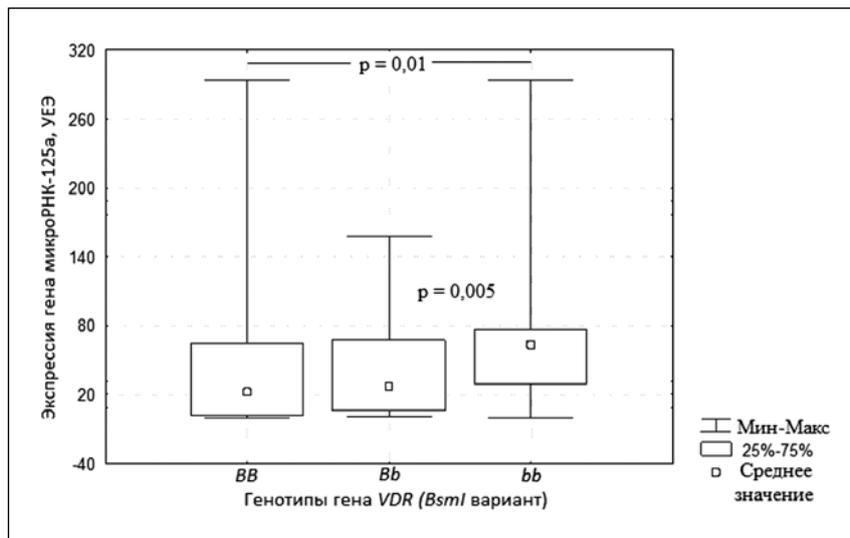


Рисунок 3. Экспрессия микроРНК-125а в плазме крови больных ишемической болезнью сердца с BB, Bb и bb генотипами гена рецептора витамина D (BsmI (rs1544410) вариант)

являются *FokI* (rs2228570), *ApaI* (rs797532), *BsmI* (rs1544410) и *TaqI* (rs731236), часто называемые в честь ферментов рестрикции, с помощью которых они были первоначально выделены. В проведенном нами исследовании произведена оценка распределения генотипов rs10735810, rs731236, rs797532 и rs1544410 вариантов гена рецептора витамина D и уровней экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 у больных ИБС, длительно проживающих в Санкт-Петербурге и в группе сравнения. Распределение генотипов изучаемых в настоящей работе вариантов гена *VDR* соответствовало распределению Hardy–Weinberg, за исключением распределения генотипов rs797532 варианта гена *VDR*, подобное распределение наблюдалось также и в работе M. Abouzid и соавторов, выполненной в 2021 году [20].

Распределение генотипов, изучаемых в данной работе вариантов гена *VDR*, соответствовало распределению генотипов в европейской популяции [21].

Установлено, что rs10735810 вариант гена рецептора витамина D представляет замену тимина на цитозин в первой трансляции иницирующего кодона, что обуславливает замену в последовательности нуклеотидов TGCCTCC[T/C]TCCCTGT). Вариант rs10735810 не связан с другими полиморфными вариантами гена *VDR*, это единственный вариант гена *VDR*, приводящий к двум разным белковым продуктам *VDR* [22].

Показано, что минорная аллель *f* гена *VDR* кодирует белок полной длины из 427 аминокислот, при этом у имеющих аллель *F* трансляция стартует со второго стартового кодона ATG второго экзона.

Следовательно, аллель *F* кодирует укороченный на 3 аминокислоты белок, характеризующийся в 1,7 раза более активной транскрипцией по сравнению с длинным вариантом данного протеина [23].

По полученным данным, *Ff* и *ff* генотипы и аллель *f* гена *VDR* (rs10735810 вариант) чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения. При этом носительство *ff* генотипа гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС. И напротив, среди больных ИБС было меньше людей, имеющих генотип *FF* гена *VDR*, чем в группе сравнения. Z. M. Karam с соавторами (2024) и D. Rajević с соавторами (2021) получили подобные результаты [24, 25]. X. Yan с соавторами в 2022 году проанализировали результаты 30 проведенных исследований и показали, что наличие *f* аллели rs10735810 варианта гена *VDR* связано с повышенным на 27% риском ИБС по сравнению с имеющими *F* аллель прежде всего у европейцев. Авторы подчеркнули выраженную гетерогенность встречаемости разных генотипов rs10735810 варианта гена *VDR* в различных этнических группах и популяциях [5].

В отличие от варианта rs10735810, rs1544410, rs797532 и rs731236, варианты гена *VDR* локализируются в районе с 3'-регуляторного конца гена и не вызывают его структурные трансформации, но обуславливают нестабильность связей в молекулярной структуре гена *VDR*, что может способствовать нарушению структуры двойной спирали ДНК [5] и тем самым влиять на функции белка *VDR*.

В проведенной работе распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* и встречаемость аллелей *T* и *t* гена *VDR* (rs731236 вариант) у больных ИБС и в группе сравнения не различались. Подобные результаты

получены и в других работах [26, 27]. Однако в ряде исследований выявлена связь *tt* генотипа гена *VDR* (rs731236 вариант) с риском ИБС. Так, D. Rajević с соавторами в 2021 году показали, что *tt* генотип гена *VDR* связан с 3-кратным повышением риска ИМ [25]. X. Yan и соавторы (2022) в метаанализе исследований установили, что наличие *t* аллели гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС на 19% [5].

В нашей работе *aa* генотип гена *VDR* (rs797532 вариант) чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения. Нами показано, что риск ИБС у имеющих генотип *aa* гена *VDR* выше, чем у обследованных, имеющих другие генотипы гена *VDR*, что подтверждается результатами проведенного S. Tabaei и соавторами (2021) метаанализа [21]. Однако по результатам метаанализа 30 исследований, проведенного X. Yan с соавторами (2022), показано, что носительство аллеля *a* гена *VDR* ассоциировано с уменьшением риска ИБС на 7%, а наличие *aa* генотипа гена *VDR* — на 13% по сравнению с риском ИБС у имеющих *A* аллель и *AA* генотип [5]. Вероятно, такая противоречивость результатов объясняется этническими особенностями [5, 19]. Следовательно, последующее изучение rs797532 варианта гена *VDR* в разных популяциях на более крупных выборках представляется актуальным.

Нами установлено, что встречаемость *bb* генотипа (rs1544410 вариант) гена *VDR* выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения, при этом наличие генотипа *bb* гена *VDR* связано с увеличением риска ИБС в 1,77 раза. По нашим данным, среди больных ИБС было меньше носителей *BB* и *Bb* генотипов гена *VDR*, чем в группе сравнения. При этом у имеющих *BB* генотип риск ИБС был ниже, чем у пациентов, имеющих другие генотипы *BsmI* варианта гена *VDR*, что также подтверждается результатами ранее проведенных нами исследований на меньшей выборке [16]. Подобные результаты также получены В. Akhlaghi с соавторами (2023) в популяции жителей Северного Ирана [27]. При анализе вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции установлено увеличение риска ИБС на 23% у имеющих аллель *b* по сравнению с носителями аллели *B* гена *VDR*. При этом у имеющих *Bb* и *bb* генотипы риск ИБС был на 20% и 56% выше, чем у имеющих *BB* генотип [27]. X. X. Yan и соавторы в 2022 году в своем метаанализе продемонстрировали, что наличие *b* аллели гена *VDR* связано с увеличением риска ИБС на 15%, носительство генотипа *Bb* гена *VDR* — на 22%, генотипа *bb* — на 29% [5].

Поскольку некоторые микроРНК могут быть предикторами и диагностическими маркерами ИБС

и ее осложнений, в нашей работе определены уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 у больных ИБС и в группе сравнения. Мы показали, что уровни экспрессии данных микроРНК в плазме крови были выше у больных ИБС, чем в группе сравнения. Полученные нами результаты подтверждаются данными G. Siasos и соавторов (2020), показавших, что повышение уровня микроРНК-21 может быть связано с прогрессированием атеросклероза [28]. Подобные результаты были получены Y. E. Torres-Paz и соавторами (2023) [29].

F. Nappi и соавторы (2023) в своем обзоре, посвященном изучению роли микроРНК в развитии сердечно-сосудистой патологии, разделили микроРНК на функционально значимые и незначимые. С этой точки зрения микроРНК-21 относится к функционально значимым микроРНК [30].

A. Holland с соавторами в 2023 году показали, что повышение экспрессии микроРНК-21 при воздействии неблагоприятных факторов может приводить к нарушению генной регуляции и увеличивать риск развития атеросклероза и ИБС [31]. Курение представляет собой известный фактор риска ИБС. По нашим данным, уровень экспрессии микроРНК-21 был выше у курящих больных ИБС, чем у некурящих.

Более того, F. Nappi и соавторы (2023), анализируя результаты работ, посвященных изучению роли микроРНК в развитии ИБС, предположили, что семейство микроРНК-21/590–5р, микроРНК-126 и микроРНК-451 могут выступать в качестве биомаркера нестабильной стенокардии и ИМ [30].

Установлено, что микроРНК-21 стимулирует воспаление и ремоделирование сосудов после имплантации стента, способствуя развитию рестенозов. Таким образом, следующий шаг в изучении микроРНК может включать эксперименты с лекарственными средствами, которые контролируют экспрессию и уровень микроРНК-21 в плазме, и их последующее применение, что может повысить эффективность современных стентов с лекарственным покрытием [32, 33].

Обнаружено, что семейство микроРНК-125 играет важную роль при таких патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, как ИБС, ИМ с последующим развитием фиброза миокарда и апоптозом кардиомиоцитов, повреждение эндотелиоцитов. При этом в условиях различных патофизиологических процессов одни и те же члены семейства микроРНК-125 могут играть различные роли [34].

Z. Zhaolin с соавторами (2019) в исследовании *in vitro* показали, что при контакте эндотелиаль-

ных клеток с окисленными липопротеинами низкой плотности отмечалась повышенная экспрессия микроРНК-125а с подавлением активности гена TET2 и аномальным метилированием ДНК, активацией провоспалительного фактора NF-κB, воспалительной реакцией и последующим пироптозом [35]. Нами установлено, что уровень экспрессии микроРНК-125а в крови выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения, и у курящих больных ИБС, чем у некурящих. Подобные результаты получили M. Jaguszewski с соавторами (2014) в клиническом исследовании. Авторами показано, что уровень экспрессии микроРНК-125а выше у больных с развитием ИМ, чем у здоровых людей [36].

Результаты работ, посвященных исследованию роли микроРНК-125b в патогенезе ИБС, противоречивы. Так, M. Hueso и соавторы в 2021 году установили, что микроРНК-125b способна подавлять обратный транспорт холестерина из макрофагов, опосредованный липопротеинами высокой плотности, как у человека, так и в эксперименте на мышах [37]. S. Vigili de Kreutzenberg и соавторы в 2022 году в группе больных сахарным диабетом описали активацию экспрессии микроРНК-125b вследствие гипергликемии, что сопровождалось кальцификацией коронарных артерий [38]. G. M. Gager и соавторы в 2022 году установили, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), многососудистым поражением коронарного русла и высокой летальностью отмечались повышенные уровни экспрессии микроРНК-125b [39]. По мнению авторов, 125b может быть использована в качестве диагностического маркера при ИМ [39]. Сопоставимые результаты получены в настоящем исследовании. По нашим данным, уровень экспрессии микроРНК-125b был выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения.

В других работах, напротив, продемонстрирован атеропротективный эффект микроРНК-125b. F. Lv с соавторами (2021) показали, что экспрессия микроРНК-125b крови ниже у больных ИБС, чем у здоровых лиц [40]. Y. Zhu и соавторы в 2021 году и Z. Saadatian и соавторы в 2023 году установили, что уровень экспрессии микроРНК-125b был ниже у больных с рестенозом стента, чем у обследованных без рестеноза [41, 42]. Более того, в экспериментальном исследовании «ишемия–реперфузия» показана способность микроРНК-125b оказывать значимый цитопротективный эффект [43]. Согласно данным исследований, микроРНК-125b может ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, подавляя экспрессию белков RASSF1 и KLF3 [44].

По литературным данным, микроРНК-214 связана с развитием ИБС, гипертрофии сердца, ле-

гочной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Воздействуя на различные патогенетические звенья метаболизма миокарда, данная микроРНК потенциально может оказывать как протективное, так и профиброгенное воздействие на миокард, а также способствовать гипертрофии миокарда [45]. S. Eguchi с соавторами в 2019 году показали, что кардиомиоциты захватывают полуживую из стволовых клеток микроРНК-214 путем опосредованного клатрином эндоцитоза при ИМ, что, по мнению авторов, может свидетельствовать об антиапоптотических свойствах микроРНК-214 [46].

В соответствии с рекомендациями Российской кардиологического общества [Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020] и Европейского кардиологического общества [European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice — 2021] нами выделена подгруппа пациентов с ранним развитием ИБС, которая включает мужчин с началом ИБС в возрасте до 55 лет и женщин с дебютом заболевания в возрасте до 65 лет, и без раннего дебюта ИБС (мужчины с началом ИБС в возрасте 55 лет и старше и женщины с дебютом заболевания в возрасте 65 лет и старше). Нами показано, что уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 плазмы крови выше у больных с ранним дебютом ИБС, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте, что подчеркивает клиническую значимость исследования роли данных микроРНК в патогенезе ИБС.

Известно, что генетические изменения в сайтах связывания микроРНК могут влиять на функционирование VDR. Сайты связывания микроРНК-214, микроРНК-125а микроРНК-125b и микроРНК-21 идентифицированы в 3'-нетранслируемой области мРНК VDR [14], где локализованы rs797532, rs1544410 и rs731236 варианты гена *VDR*, которые потенциально могут влиять на взаимодействие изучаемых микроРНК с геном *VDR*, в связи с чем мы исследовали уровни экспрессии изучаемых микроРНК у больных ИБС, носителей различных генотипов гена *VDR*. В литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению экспрессии данных микроРНК у носителей различных генотипов гена *VDR*, что и определяет научную новизну темы нашего исследования.

По полученным нами данным, у больных ИБС с генотипом *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 выше, чем у больных ИБС, имеющих генотип *AA* гена *VDR*. Также и экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21

и микроРНК-125b в плазме крови больных ИБС, носителей генотипа *bb* гена *VDR* (rs1544410 вариант), выше, чем у имеющих генотип *BB* гена *VDR*. Нами установлено, что у больных ИБС, носителей *Tt* генотипа гена *VDR* (rs731236 вариант), экспрессия микроРНК-214 в плазме крови выше, чем у имеющих *tt* генотип гена *VDR*.

Известно, что генетические изменения в сайтах связывания микроРНК могут влиять на уровень их экспрессии, связывание и функционирование. Известно, что rs797532, rs731236 и rs1544410 варианты гена *VDR* могут быть причиной нестабильности связей в молекулярной структуре гена *VDR*, нарушать структуру двойной спирали ДНК [5] и тем самым приводить к компенсаторной сверхэкспрессии изучаемых микроРНК за счет нарушения их взаимодействия с комплементарными сайтами в гене *VDR*.

Таким образом, *VDR* может способствовать либо подавлению, либо повышению экспрессии микроРНК за счет двух механизмов, к которым относятся прямая регуляция транскрипции через последовательности промоторов гена микроРНК или гена *VDR* и косвенная регуляция с помощью других факторов транскрипции. И напротив, микроРНК могут принимать участие в регуляции действия, синтеза и метаболизма витамина D, а также и сами подвергаться влиянию сигналов *VDR* посредством механизмов динамической обратной связи, что может дестабилизировать мРНК и ингибировать трансляцию [15].

Вариант rs10735810 гена *VDR* локализуется во втором экзоне пятого кодона, где сайты связывания исследуемых микроРНК отсутствуют, и не связан с другими изучаемыми в настоящем исследовании rs731236, rs1544410 и rs797532 вариантами гена *VDR* [23]. Действительно, по нашим данным, экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 не различалась у больных ИБС с *FF*, *Ff* и *ff* генотипами гена *VDR* (rs10735810 вариант) ($p > 0,05$), что может быть связано с локализацией данного варианта исследуемого гена вне сайтов связывания исследуемых микроРНК.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что некоторые микроРНК и наличие отдельных вариантов гена *VDR* можно рассматривать как дополнительные факторы риска ИБС, в том числе, и у людей молодого возраста.

Выводы

МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 и генотипы *aa*, *ff* и *bb* гена *VDR* (rs797532, rs10735810, rs1544410

варианты) могут быть перспективными маркерами ИБС, в том числе у людей молодого возраста. Варианты гена *VDR* могут оказывать влияние на уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Национальный проект «Здравоохранение» // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. *Вестник ВШОУЗ.* 2018;3(13). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnyy-proekt-zdravoohranenie>
3. National Healthcare Project // ORGZDRAV: News. Opinions. Training. *Bulletin of the VSHOUZ.* 2018;3(13). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnyy-proekt-zdravoohranenie>
4. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *Eur Heart J.* 2023;44(2):89–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac648>
5. Semaev S, Shakhshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: review. *J Pers Med.* 2020;10(4):239. <https://doi.org/10.3390/jpm10040239>
6. Yan X, Wei Y, Wang D, Zhao J, Zhu K, Liu Y, et al. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275368>
7. Donda KT, Torres BA, Khashu M, Maheshwari A. Single nucleotide polymorphisms in neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Pediatr Rev.* 2022;18(3):197–209. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220117091621>
8. Alimardani M, Moghbeli M, Rastgar-Moghadam A, Shandiz FH, Abbaszadegan MR. Single nucleotide polymorphisms as the efficient prognostic markers in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2021;21(9):768–793. <https://doi.org/10.2174/1568009621666210525151846>
9. Xiao M, Yang S, Zhou A, Li T, Liu J, Chen Y, et al. MiR-27a-3p and miR-30b-5p inhibited-vitamin D receptor involved in the progression of tuberculosis. *Front Microbiol.* 2022;13:1020542. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1020542>
10. Chen YT, Wong LL, Liew OW, Richards AM. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): The diagnostic value of circulating MicroRNAs. *Cells.* 2019;8(12):1651. <https://doi.org/10.3390/cells8121651>
11. Aonuma T, Moukette B, Kawaguchi S, Barupala NP, Sepúlveda MN, Frick K, et al. MiR-150 attenuates maladaptive cardiac remodeling mediated by long noncoding RNA MIAT and directly represses profibrotic Hoxa4. *Circ Heart Fail.* 2022;15(4):e008686. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008686>
12. Zhou Q, Luo L, Wang X, Li X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimer's disease and its mechanism. *Biosci Rep.* 2019;39(5): BSR20182485. <https://doi.org/10.1042/BSR20182485>

12. Lozano-Velasco E, Inácio JM, Sousa I, Guimarães AR, Franco D, Moura G, et al. miRNAs in heart development and disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1673. <https://doi.org/10.3390/ijms25031673>
13. Siasos G, Bletsas E, Stampoulou PK, Oikonomou E, Tsigkou V, Paschou SA, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(3):165–173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
14. Mohri T, Nakajima M, Takagi S. MicroRNA regulates human vitamin D receptor. *Int J Cancer.* 2009;125(6):1328–33. <https://doi.org/10.1002/ijc.24459>
15. Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and MicroRNAs in bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2013;23(3):195–214. <https://doi.org/10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2013007147>
16. Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И., Каронова Т. Л., Полуничева Е. В., Мирошникова В. В. и др. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D. *Ученые записки ИСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(2):41–51. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51>
- Belyaeva OD, Du J, Ionova ZhI, Karonova TL, Polunicheva EV, Miroshnikova VV, et al. The severity of coronary artery defeat in coronary heart disease patients with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2022;29(2):41–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51>
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSfera, 2000. 312 p. (In Russ.)
18. Кириллова Г. Н., Никитина С. Ю., Харьковская Т. Л., Чумарина В. Ж., Смелов П. А., Агеева Л. И. и др. *Здравоохранение в России.* 2021. Москва: Стат.сб./Росстат, 2021. 171 с.
- Kirillova GN, Nikitina SYu, Kharkovskaya TL, Chumarina VZh, Smelov PA, Ageeva LI, et al. *Healthcare in Russia.* 2021. Moscow: Stat.sb./Rosstat, 2021. 171 p. (In Russ.)
19. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res.* 2016;118(4):564–578. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306566>
20. Abouzeid M, Kruszyna M, Burchardt P, Kruszyna Ł, Głowska FK, Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D status in population of patients with cardiovascular disease — a preliminary study. *Nutrients.* 2021;13(9):3117. <https://doi.org/10.3390/nu13093117>
21. Tabaei S, Motallebnezhad M, Tabaei SS. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD): systematic review and meta-analysis. *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x>
22. He L, Wang M. Association of vitamin D receptor — a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6224–9.
23. Lu S, Guo S, Hu F, Guo Y, Yan L, Ma W, et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):e3467. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003467>
24. Karam ZM, Yari A, Najmadini A, Khorasani NN, Attari R, Jafarnejad-Farsangi S, et al. Association of the ESR1 (rs9340799), OLR1 (rs3736234), LIPC (rs2070895), VDR (rs2228570), and CETP (rs708272) polymorphisms with risk of coronary artery disease in Iranian patients. *J Clin Lab Anal.* 2024;38(6):e25026. <https://doi.org/10.1002/jcla.25026>
25. Rajević D, Peršić V, Markova-Car E, Cindrić L, Miškulin R, Žuvić M, Kraljević Pavelić S. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01959-x>
26. Fronczek M, Strzelczyk JK, Osadnik T, Biernacki K, Ostrowska Z. VDR gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease. *Dis Markers.* 2021;2021:8832478. <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>
27. Akhlaghi B, Firouzabadi N, Foroughinia F, Nikparvar M, Dehghani P. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03155-5>
28. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–55. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
29. Torres-Paz YE, Gamboa R, Fuentesvilla-Álvarez G, Soto ME, González-Moyotl N, Martínez-Alvarado R, et al. Overexpression of microRNA-21–5p and microRNA-RNA-221–5p in monocytes increases the risk of developing coronary artery disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8641. <https://doi.org/10.3390/ijms24108641>
30. Nappi F, Avtaar Singh SS, Jitendra V, Alzamil A, Schoell T. The roles of microRNAs in the cardiovascular system. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14277. <https://doi.org/10.3390/ijms241814277>
31. Holland A, Enrick M, Diaz A, Yin L. Is miR-21 A therapeutic target in cardiovascular disease? *Int J Drug Discov Pharm.* 2023;2(1):26–36. <https://doi.org/10.53941/ijddp.0201003>
32. Mayr M, Zampetaki A, Willeit P, Willeit J, Kiechl S. MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarker discovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):206–14. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300141>
33. Wang D, Deuse T, Stubbendorff M, Chernogubova E, Erben RG, Eken SM, et al. Local MicroRNA modulation using a novel anti-mir-21-eluting stent effectively prevents experimental in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):1945–53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305597>
34. Алиева А. М., Теплова Н. В., Резник Е. В., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Бутенко А. В. и др. Современные представления о роли микроРНК-125 при сердечно-сосудистых заболеваниях: потенциальные биологические маркеры и терапевтические мишени. *Российский медицинский журнал.* 2023;29(4):311–324. <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>
- Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baikova IE, Akhmedova MF, Butenko AV, et al. Current insights into the role of miRNA-125 in cardiovascular disease: potential biological markers and therapeutic targets. *Russian Medicine.* 2023;29(4):311–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>
35. Zhaolin Z, Jiaojiao C, Peng W, Yami L, Tingting Z, Jun T, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):7475–7491. <https://doi.org/10.1002/jcp.27509>
36. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(15):999–1006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh392>
37. Hueso M, Griñán R, Mallen A, Navarro E, Purcheras E, Gomá M, et al. MiR-125b downregulates macrophage scavenger receptor type B1 and reverse cholesterol transport. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112596. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112596>
38. Vigili de Kreutzenberg S, Giannella A, Ceolotto G. A miR-125/Sirtuin-7 pathway drives the pro-calcific potential of myeloid cells in diabetic vascular disease. *Diabetologia.* 2022;65(9):1555–1568. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05733-2>

39. Gager GM, Eyiletten C, Postula M. association between the expression of MicroRNA-125b and survival in patients with acute coronary syndrome and coronary multivessel disease. *J Front Cardiovasc Med.* 2022;8(9):948006. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.948006>

40. Lv F, Liu L, Feng Q, Yang X. Long non-coding RNA MALAT1 and its target microRNA-125b associate with disease risk, severity, and major adverse cardiovascular event of coronary heart disease. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(4):e23593. <https://doi.org/10.1002/jcla.23593>

41. Zhu Y, Zhu Y, Liu Y, Liu Y, Chen X. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 correlates with microRNA-125b/microRNA-146a/microRNA-203 and predicts 2-year restenosis risk in coronary heart disease patients. *Biomark Med.* 2021;15(4):257–271. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0715>

42. Saadatian Z, Mansoori Y, Nariman-Saleh-Fam L, Daraei A, Vahed SZ, Navid S, et al. Peripheral blood mononuclear cells expression of miR-200c, miR-125b, miR-27b, miR-203, and miR-155 in patients with significant or insignificant coronary artery stenosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):18438. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45146-8>

43. Varga ZV, Zvara A, Faragó N, Kocsis GF, Pipicz M, Gáspár R, et al. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(2):216–227. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00812.2013>

44. Xiaochuan B, Qianfeng J, Min X, Xiao L. RASSF1 promotes cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction and is regulated by miR-125b. *J Cell Biochem.* 2020;121(1):489–496. <https://doi.org/10.1002/jcb.29236>

45. Amin MMJ, Trevelyan CJ, Turner NA. MicroRNA-214 in health and disease. *Cells.* 2021;10(12):3274. <https://doi.org/10.3390/cells10123274>

46. Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, Ishihama S, Mori Y, Tsuda T, et al. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction. *J Biol Chem.* 2019;294(31):11665–11674. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007537>

47. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации 2020 (04.09.2022). Утверждены Минздравом РФ. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

48. Stable Ischemic Heart Disease: Clinical Guidelines 2020 (04.09.2022). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.) https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

49. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

Вклад авторов

Ж. И. Ионова — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; О. А. Беркович — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; О. Д. Беляева — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания

рукописи; М. И. Зарайский — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

Z. I. Ionova — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation, writing — original draft, revision and editing; O. A. Berkovich — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; O. A. Belyaeva — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; M. I. Zaryaisky — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Ионова Жанна Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–5349–2227, e-mail: olgad.bel@gmail.com;

Зарайский Михаил Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики СЗГМУ имени И. И. Мечникова, заведующий лабораторией молекулярной диагностики НМЦ РФ по молекулярной медицине ПСПбГМУ имени И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–7605–4369, e-mail: mzaraiski@yandex.ru.

Author information

Zhanna I. Ionova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang Pavlov Moscow State Medical University, ORCID 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang Pavlov Moscow State Medical University, ORCID 0000–0002–5349–2227, e-mail: olgad.bel@gmail.com;

Mikhail I. Zaryaisky, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Medical Genetics, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics, Russian Federation National Medical Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID 0000–0002–7605–4369, e-mail: mzaraiski@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:796:578.834.1



Структурно-функциональное состояние сосудов и переносимость физических нагрузок в отдаленном периоде после COVID-19

С. А. Бондарь, О. П. Ротарь, М. А. Бояринова,
Е. В. Могучая, Е. П. Колесова, А. М. Ерина,
Е. Ю. Васильева, А. В. Березина, Т. Л. Каронова,
А. О. Конради

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

Контактная информация:

Бондарь Светлана Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: bondar_sa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
16.04.25 и принята к печати 20.06.25.

Резюме

Актуальность. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из возможных патофизиологических механизмов снижения переносимости физических нагрузок у пациентов, перенесших COVID-19. **Цель исследования** — оценить структурно-функциональное состояние сосудов и переносимость физических нагрузок у пациентов в отдаленном периоде после госпитализации с COVID-19. **Материалы и методы.** Были обследованы пациенты старше 18 лет эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ: группа COVID-19 (n = 31) — пациенты, госпитализированные с COVID-19, группа контроля (n = 31) — пациенты, которые не были госпитализированы с COVID-19. Состояние эндотелия оценивали по уровням антигена фактора фон Виллебранда (vWF), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) в крови; артериальную жесткость — по каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (кфСПВ), по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (СЛСИ); переносимость физических нагрузок — при кардиореспираторном нагрузочном тестировании (КРНТ). **Результаты.** У пациентов группы COVID-19 после инфекции прошло в среднем 570 ± 179 дней. Различий в сосудистых показателях между группой COVID-19 и группой контроля не было ($p > 0,05$): vWF — 2,2 (0,5; 2,7) против 2,3 (1,0; 2,9) Ед/мл, ИЛ-6—1,5 (1,0; 3,1) против 1,6 (1,0; 3,5) пг/мл, ТМАО — 1023,9 (712,7; 1284,7) против 896,9 (731,0; 1061,1) пг/мл, кфСПВ — 8,4 (7,1; 9,5) против $8,2 \pm 1,1$ м/с, СЛСИ — $8,0 \pm 1,1$ против $8,2 \pm 1,1$; как и при КРНТ: VO_{2peak} — 86,0 (81,0; 92,7) % от должного против 86,0 (81,0; 91,5) % от должного, VE/VCO_{2peak} — $28,7 \pm 4,5$ против $27,6 \pm 4,8$, дыхательный резерв — $54,7 \pm 10,0$ % против $58,3 \pm 8,1$ %. **Заключение.** У пациентов в отдаленном периоде после госпитализации по поводу COVID-19 не наблюдается изменений в структурно-функциональном состоянии сосудов и переносимости физических нагрузок при КРНТ по сравнению с пациентами, которые не были госпитализированы с COVID-19.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, артериальная жесткость, эндотелиальная функция, кардиореспираторное нагрузочное тестирование, COVID-19, фактор фон Виллебранда, интерлейкин 6, триметиламин-N-окс

Для цитирования: Бондарь С. А., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Васильева Е. Ю., Березина А. В., Каронова Т. Л., Конради А. О. Структурно-функциональное состояние сосудов и переносимость физических нагрузок в отдаленном периоде после COVID-19. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):238–250. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2511>. EDN: IGGFMQ



Structural and functional vascular changes and exercise tolerance at the long-term follow-up after COVID-19

S. A. Bondar, O. P. Rotar, M. A. Boyarinova,
E. V. Moguchaya, E. P. Kolesova, A. M. Erina,
E. Yu. Vasilyeva, A. V. Berezina, T. L. Karonova,
A. O. Konradi
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Svetlana A. Bondar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: bondar_sa@almazovcentre.ru

Submitted 16 April 2025;
accepted 20 June 2025.

Abstract

Background. Endothelial dysfunction is considered one of the possible pathophysiologic mechanisms of decreased exercise tolerance in patients after COVID-19. **Objective.** To evaluate the structural and functional vascular changes and exercise tolerance in patients at the long-term follow-up after hospitalization for COVID-19. **Design and methods.** Patients older than 18 years of age from the epidemiological ESSE-RF study were examined: COVID-19 group (n = 31) — patients hospitalized due to COVID-19; control group (n = 31) — patients not hospitalized due to COVID-19. Endothelial state was assessed by levels of von Willebrand factor (vWF), interleukin 6 (IL-6), and trimethylamine-N-oxide (TMAO); arterial stiffness was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and by cardio-ankle vascular index (CAVI); exercise tolerance was evaluated by cardiopulmonary exercise testing (CPET). **Results.** The patients were examined at 570 ± 179 days after hospitalization for COVID-19. There were no differences in vascular parameters between the COVID-19 group and the control group ($p > 0,05$): vWF — $2,2 (0,5; 2,7)$ vs. $2,3 (1,0; 2,9)$ U/mL, IL-6 — $1,5 (1,0; 3,1)$ vs. $1,6 (1,0; 3,5)$ pg/mL, TMAO — $1023,9 (712,7; 1284,7)$ vs. $896,9 (731,0; 1061,1)$ pg/mL, cfPWV — $8,4 (7,1; 9,5)$ vs. $8,2 \pm 1,1$ m/s, CAVI — $8,0 \pm 1,1$ vs. $8,2 \pm 1,1$; as for the results of the CPET: VO_{2peak} — $86,0 (81,0; 92,7)$ % predicted vs. $86,0 (81,0; 91,5)$ % predicted, VE/VCO_{2peak} — $28,7 \pm 4,5$ vs. $27,6 \pm 4,8$, breathing reserve — $54,7 \pm 10,0$ % vs. $58,3 \pm 8,1$ %. **Conclusion.** Patients in the long-term period after hospitalization for COVID-19 show no structural and functional changes or exercise tolerance issues in CPET compared with patients who were not hospitalized for COVID-19.

Key words: ESSE-RF, arterial stiffness, endothelial function, cardiopulmonary exercise testing, COVID-19, von Willebrand factor, interleukin 6, trimethylamine-N-oxide

For citation: Bondar SA, Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Kolesova EP, Erina AM, Vasilyeva EYu, Berezina AV, Karonova TL, Konradi AO. Structural and functional vascular changes and exercise tolerance at the long-term follow-up after COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):238–250. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2511>. EDN: IGGFMQ

Введение

С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) основное внимание было сосредоточено на острой фазе заболевания, однако с течением времени стали заметны долгосрочные последствия инфицирования SARS-CoV-2, которые были выделены и обозначены как

постковидный синдром. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром — это широкий спектр симптомов, возникших во время или после COVID-19, продолжающихся более трех месяцев от начала заболевания и не объяснимых альтернативным диагнозом [1].

Не менее 65 миллионов человек во всем мире имеют постковидный синдром, что составляет 10% из всех задокументированных случаев COVID-19 во всем мире. Но это число, вероятно, существенно выше из-за множества незадокументированных случаев [2]. По оценкам, заболеваемость составляет 10–30% у негоспитализированных пациентов, 50–70% — у госпитализированных пациентов и 10–12% — после вакцинации заболеваемость [2].

Постковидный синдром может проявляться:

1) отдельными или множественными симптомами, такими как одышка, кашель, постоянная усталость, снижение переносимости физических нагрузок, трудности с концентрацией внимания, изменения памяти, повторяющаяся головная боль, головокружение, учащенное сердцебиение, нарушение сна и др.; 2) единичными или множественными диагностируемыми состояниями, такими как интерстициальное заболевание легких и гипоксемия, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, расстройства настроения, тревожность, мигрень, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия, хроническая болезнь почек, синдром постуральной ортостатической тахикардии, гиперлипидемия, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и др. [3].

По результатам крупного метаанализа, средняя продолжительность постковидного синдрома составила 9 месяцев у госпитализированных пациентов и 4 месяца у негоспитализированных [4]. При этом у 15% пациентов симптомы все еще сохранялись в течение 12 месяцев. Позднее стало известно, что важной особенностью постковидного синдрома является то, что он может длиться непрерывно с момента острой фазы COVID-19 или иметь отсроченное начало в течение недель или даже месяцев после полного выздоровления от острой инфекции [3].

Рассматриваются несколько теорий патогенеза постковидного синдрома, в том числе эндотелиальная дисфункция и микротромбоз [5]. Маркеры эндотелиальной дисфункции могут оставаться повышенными у значительной части выздоравливающих пациентов, что позволяет предположить, что инфекция вызывает хроническое воспаление сосудистой стенки, приводя к повышенному риску развития ряда сердечно-сосудистых осложнений в течение года после инфицирования SARS-CoV-2 [6]. Эндотелиальная дисфункция — это начальная фаза сосудистого воспаления, за которой может следовать повышение артериальной жесткости [7].

У значительной части пациентов с постковидным синдромом наблюдается снижение переносимости физических нагрузок при кардиореспираторном нагрузочном тестировании (КРНТ) [8]. Хо-

тя было предложено несколько вероятных причин для объяснения этого, включая мышечную атрофию, детренированность, дизавтономию и повышенное воспаление, текущие данные ограничены, поскольку большинство исследований были ретроспективными и часто в них отсутствовали здоровые контрольные группы для сравнения [9]. КРНТ позволяет выявить и дифференцировать сердечно-сосудистые, дыхательные и скелетно-мышечные ограничения в выполнении физических нагрузок на уровне патофизиологических и клинических проявлений, что особенно важно при постковидном синдроме как состоянии с мультисистемными проявлениями [3]. КРНТ обеспечивает глобальную оценку реакции организма на физическую нагрузку и помогает оптимизировать процесс принятия решений и прогнозирования результатов, являясь воспроизводимым и безопасным методом исследования [10].

Цель исследования — оценить структурно-функциональное состояние сосудов и переносимость физических нагрузок у пациентов в отдаленном периоде после госпитализации с COVID-19 и оценить потенциальную связь между ними.

Материалы и методы

Исследование проводилось с участием пациентов старше 18 лет эпидемиологического многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»), популяционной выборки Санкт-Петербурга [11]. Пациенты были исходно обследованы в 2012–2013 гг. ($n = 1600$) и приглашены на повторный визит в 2022–2023 гг. для участия в наблюдательном исследовании «Изучение влияния наследственных признаков на риски развития метаболических нарушений» (протокол заседания этического комитета НМИЦ им. В. А. Алмазова № 04–21 от 12.04.2021 г.). Было сформировано две группы: 1) группа COVID-19 ($n = 31$) — пациенты, госпитализированные в 2020–2022 гг. с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения (тяжесть заболевания определялась согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19) [12]; 2) группа контроля ($n = 31$) — пациенты, которые не были госпитализированы с COVID-19, т.е. они могли перенести COVID-19 легкого течения или не болели им вовсе; подбор пациентов данной группы осуществлялся после формирования группы COVID-19 и формировался из пациентов, которые уже были обследованы в наблюдательном исследовании «Изучение влияния наследственных признаков на риски развития метаболических нарушений».

Выборка группы COVID-19 не отражает заболеваемость COVID-19 популяционной выборки Санкт-Петербурга исследования ЭССЕ-РФ, так как не все пациенты ответили на попытки связи с ними и не все, кто ответили, соответствовали критериям включения или были согласны на участие в исследовании.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания этического комитета НМИЦ № 06–22 от 14.06.2022 г.). У всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями невключения в исследование были персистирующая/постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий; перенесенные в предшествующие 6 месяцев острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака (ТИА), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса, тяжелый порок сердца, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI < 30 мл/мин/1,73 м²; ожирение III степени.

Диагноз COVID-19 был подтвержден тестом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 у 26 (84%) пациентов. У 5 (16%) пациентов тест был отрицательным, но имелось типичное для COVID-19 поражение легких. Все пациенты группы COVID-19, за исключением троих, имели выписные эпикризы по поводу госпитализации с COVID-19.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с использованием датчика 3,25 МГц и оценивали полученные результаты в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации (EACVI) [13–15].

КРНТ

КРНТ проводилось на велоэргометре с оценкой газообмена методом breath by breath на эргоспирометрической системе Oxycon Pro (Erich Jaeger, Германия). Пациенты выполняли ступенчато-возрастающую физическую нагрузку на велоэргометре с инкрементом нагрузки 20 Вт. Длительность ступени составила 2 минуты. В течение всего теста непрерывно выполнялись регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), неинвазивное определение сатурации кислорода (SpO₂). Уровень артериального давления (АД) измеряли каждые 2 минуты. Субъективные ощущения пациентов оценивались по 10-балльной шкале Борга. Критериями прекра-

щения физической нагрузки были достижение ее максимально возможного для пациента уровня или появление симптомов, лимитирующих ее продолжение, таких как выраженная усталость и одышка, нарушения ритма сердца, ишемические изменения на ЭКГ, боль в грудной клетке, снижение АД. Значения $VO_{2peak} < 85\%$ от должного и уровень АП при значении VO_2 на АП $\leq 40\%$ от VO_{2peak} считались патологическими.

Состояние эндотелия и артериальная жесткость

Состояние эндотелия оценивали по уровням молекул антигена фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor [vWF]), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) в крови. Использовали иммуноферментные наборы для количественного определения антигена vWF (Technozym, 5450201; диапазон определения: 0,025–1,50 Ед/мл), ИЛ-6 (Cloud-Clone Corp., SEA079Hu, диапазон определения: 7,8–500 пг/мл) и ТМАО (Cloud-Clone Corp., IS018-ТМАО, диапазон определения: 123,5–10,000 пг/мл).

Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (кфСПВ) определяли методом аппланационной тонометрии на устройстве SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Расчет кфСПВ производился прибором автоматически после ввода расстояния и времени прохождения пульсовой волны между сонной и бедренной артериями. Согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых Минздрава России, нормальным считалось значение кфСПВ ≤ 10 м/с [16].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измеряли на устройстве VaSera (Fukuda, Япония). Интерпретация значений СЛСИ была следующей: $< 8,0$ — норма, 8,0–8,9 — пограничные значения, $\geq 9,0$ — артериосклероз; ЛПИ: $< 0,9$ — значимый атеросклероз, 0,9–1,4 — норма, $> 1,4$ — несжимаемые кальцинированные сосуды [17, 18].

Статистический анализ

Количественные переменные проверялись на соответствие нормальному распределению посредством критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Непрерывные переменные двух групп в зависимости от распределения сравнивались с помощью критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов; их ана-

лиз между группами проводился с использованием критерия хи-квадрат. Для сравнения непрерывных данных трех независимых выборок в зависимости от распределения использовался дисперсионный анализ или критерий Краскела–Уоллиса. Линейные взаимосвязи между непрерывными переменными оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r), если хотя бы одна из двух переменных имела нормальное распределение, в противном случае применялся коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Определить подходящий размер выборки для нашего исследования было непросто, так как постковидный синдром был новым явлением и не было данных об ожидаемом размере эффекта от лечения и переносимости физических нагрузок пациентов. По нашим априорным оценкам с использованием G*Power, для выявления большого размера эффекта ($f = 0,4$) при мощности 80% и альфе 5% нам потребовалось бы не менее 26 пациентов для группы COVID-19 и 26 пациентов для группы контроля. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения JASP (версия 0.19.2).

Результаты

В обеих группах преобладали женщины. Различий в сопутствующих заболеваниях между пациентами не было. Наиболее распространенными

заболеваниями были артериальная гипертензия и ожирение, которые были диагностированы более чем у половины пациентов. Клиническая и демографическая характеристики пациентов группы COVID-19 и группы контроля представлены в таблице 1.

У пациентов группы COVID-19 от выписки из стационара до включения в исследование прошло в среднем 570 ± 179 дней. Медиана длительности госпитализации составила 11 (9,5; 13,5) дней. У 25 (81%) пациентов заболевание протекало в средне-тяжелой форме, у 6 (19%) — в тяжелой. 27 пациентам во время болезни выполнялась компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Распределение по выраженности поражения легких было следующим: 1) < 25% объема легких (КТ-1) — 6 (19%) пациентов; 2) 25–50% объема легких (КТ-2) — 14 (45%) пациентов; 3) 50–75% объема легких (КТ-3) — 7 (23%) пациентов.

Не выявлено различий между группами в антигипертензивной и сахароснижающей терапии, терапии статинами и аспирином. Группа COVID-19 и группа контроля имели схожие результаты клинического лабораторного обследования: общий холестерин — $5,6 \pm 1,3$ против $5,8 \pm 1,3$ ммоль/л, $p = 0,74$; триглицериды — 1,2 (0,9; 2,3) против 1,1 (0,9; 2,1) ммоль/л, $p = 0,88$; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) — $3,4 \pm 1,0$ против $3,5 \pm 1,3$ ммоль/л, $p = 0,64$; холестерин

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа COVID-19 (n = 31)	Группа контроля (n = 31)	Значение p
Женщины, n (%)	23 (74)	22 (71)	0,77
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	62 (58; 66)	61 (54; 66)	0,71
Статус курения, n (%)			
Никогда не курил(а)	18 (60)	12 (39)	0,06
Бросил(а)	10 (33)	10 (32)	
Курит	2 (7)	9 (29)	
Ожирение*, n (%)	14 (45)	12 (39)	0,60
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Артериальная гипертензия	17 (55)	16 (52)	0,79
Сахарный диабет 2-го типа	4 (13)	4 (13)	0,83
ОНМК/ТИА	2 (6)	0 (0)	0,15
ИБС	1 (3)	1 (3)	0,92
ХСН	1 (3)	3 (10)	0,30

Примечание: * — индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; Me — медиана; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ

	Группа COVID-19 (n = 31)	Группа контроля (n = 31)	Значение p
Лабораторные показатели			
VWF, Ед/мл, Ме (Q1; Q3)	2,2 (0,5; 2,7)	2,3 (1,0; 2,9)	0,30
ИЛ-6, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	1,5 (1,0; 3,1)	1,6 (1,0; 3,5)	0,68
ТМАО, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	1023,9 (712,7; 1284,7)	896,9 (731,0; 1061,1)	0,31
Инструментальные показатели			
КфСПВ, м/с, Ме (Q1; Q3)	8,4 (7,1; 9,5)	8,5 (7,4; 9,9)	0,77
СЛСИ, М ± SD	8,0 ± 1,1	8,2 ± 1,1	0,29
ЛПИ, Ме (Q1; Q3)	1,11 (1,07; 1,17)	1,12 (1,06; 1,16)	0,94

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин 6; кфСПВ — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ТМАО — триметиламин-N-оксид; М — среднее значение; Ме — медиана; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; SD — стандартное отклонение; vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) — 1,3 (1,0; 1,9) против 1,3 (1,2; 1,7) ммоль/л, $p = 0,83$; СКФ — 79,4 (75,8; 84,0) против 80,0 (74,8; 90,8) мл/мин/1,73 м², $p = 0,35$; глюкоза — 5,6 (5,0; 6,1) против 5,8 (5,1; 6,5) ммоль/л, $p = 0,53$; С-реактивный белок — 1,9 (0,8; 3,2) против 1,4 (0,6; 3,5) мг/л, $p = 0,64$; N-терминальный участок мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) — 54,0 (33,9; 93,2) против 51,2 (31,6; 91,3) пг/мл, $p = 0,72$. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось у 2 (6%) пациентов группы COVID-19 и ни у кого из группы контроля ($p = 0,15$).

Группы не отличались относительно значений лабораторных и инструментальных показателей структурно-функционального состояния сосудов (табл. 2). Распространенность патологических значений инструментальных сосудистых показателей в группе COVID-19 и группе контроля была следующей: кфСПВ > 10 м/с — 7 (23%) против 8 (26%), $p = 0,76$; СЛСИ $\geq 9,0$ –5 (16%) против 9 (29%), $p = 0,22$; ЛПИ < 0,9–0 (0%) против 1 (3%), $p = 0,31$; ЛПИ > 1,4 не выявлено ни у одного из пациентов. Распространенность патологических изменений лабораторных сосудистых показателей не определялась в связи с отсутствием для них референсных значений.

Эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, функции правого желудочка также не отличались между группами (табл. 3). TAPSE > 1,6 см не отмечена ни у кого из пациентов.

При анализе результатов КРНТ группы не отличались по VO_{2peak} (табл. 4). У 43% пациентов груп-

пы COVID-19 и 45% группы контроля VO_{2peak} составило < 85% от должного ($p = 0,88$). Анаэробного порога достигли 33% пациентов группы COVID-19 и 39% пациентов группы контроля ($p = 0,66$). По уровню VO_2 при анаэробном пороге различий не было, так же, как и по его доле в % от VO_{2max} . Среднее значение VE/VCO_2 при достижении анаэробного порога было < 34 в обеих группах. Кислородный пульс, соответствующий объему кислорода, поглощаемому за одно сердечное сокращение и являющийся суррогатным маркером ударного объема, был схож между группами и лишь у некоторых пациентов был патологическим.

$ЧСС/VO_2$ slope в обеих группах был > 6. Значения $PETCO_2$ также не различались в группах на пике нагрузки и находились в пределах допустимого интервала 35–42 мм рт. ст. Резерв ЧСС был повышен в обеих группах, что может быть обусловлено приемом пациентами бета-блокаторов.

Среднее значение $\Delta VO_2/\Delta W$ в обеих группах находилось в пределах 8,5–11 мл/мин/Вт, что характерно для здоровой популяции. Среднее значение VE_{peak}/MVV составило < 85%, как у пациентов группы COVID-19, так и у пациентов группы контроля, что характерно для людей без заболеваний легких; ни у кого из пациентов не наблюдалось патологического снижения дыхательного резерва и SpO_2 при физической нагрузке (ΔSpO_2). Неинвазивно была измерена динамика отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему ($\Delta VD/\Delta VT$), которая была отрицательна.

$RER < 1,1$ имели 26 (87%) пациентов группы COVID-19 и 24 (77%) пациентов группы контро-

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГРУППЫ COVID-19 И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Показатель	Группа COVID-19 (n = 31)	Группа контроля (n = 31)	Значение p
Фракция выброса левого желудочка, %, Me (Q1; Q3)	63,0 (62,0; 64,0)	62,0 (61,0; 64,0)	0,24
E/e', Me (Q1; Q3)	8,5 (7,8; 8,7)	8,5 (6,4; 8,6)	0,48
E/A, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,7; 1,4)	0,8 (0,7; 1,2)	0,86
Пиковая скорость TP, м/с, M ± SD	2,41 ± 0,22	2,36 ± 0,22	0,41
Правый желудочек, базальный размер, мм, Me (Q1; Q3)	33,0 (30,0; 35,0)	33,0 (31,5; 34,5)	0,67
СДЛА, мм рт. ст.	29,4 ± 5,1	27,9 ± 4,2	0,24

Примечание: TP — трикуспидальная регургитация; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; E/A — отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков; E/e' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; M — среднее значение; Me — медиана; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; SD — стандартное отклонение.

ля ($p = 0,34$), что в сочетании со снижением максимальной ЧСС $< 90\%$ от должной — у 21 (70%) и у 25 (81%) соответственно ($p = 0,33$) — может говорить о выполнении пациентами субмаксимальной нагрузки.

При сравнении структурно-функционального состояния сосудов и ЭхоКГ пациентов группы COVID-19 в зависимости от объема выявленных изменений легких при КТ в острой фазе инфекции различия между группами не наблюдались (табл. 5).

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи продолжительности времени после выписки из стационара до включения в исследование с VO_{2peak} ($p = 0,35$) и объемом поражения легких при КТ ($p = 0,96$) не было.

Обсуждение

Состояние сосудистой стенки, эхокардиографические параметры и переносимость физических нагрузок, оцененная с помощью КРНТ, не отличались у пациентов в отдаленном периоде после госпитализации с COVID-19 по сравнению с пациентами группы контроля.

О возникновении эндотелиальной дисфункции и повышении артериальной жесткости в острой фазе COVID-19 сообщалось в многочисленных исследованиях [19]. Нарушение эндотелиальной функции является результатом вирусной инфильтрации и усиления системных воспалительных реакций. Неконтролируемое системное воспаление может напрямую стимулировать ремоделирование артерий и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений [20]. В систематическом обзоре и метаанализе

9 исследований было продемонстрировано повышение кфСПВ у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными группами [21]. Тем не менее со временем после инфицирования SARS-CoV-2 происходит улучшение функции эндотелия, что также может быть ассоциировано с клиническим улучшением [22, 23].

В исследованиях, оценивающих переносимость физических нагрузок после COVID-19, сообщалось как о снижении VO_{2peak} , так и о его нормальных значениях [8]. При этом определение снижения VO_{2peak} варьировало, так как одни исследователи считали этот показатель патологическим при значениях $< 85\%$ от должного, а другие — $< 80\%$; это способствовало неоднородности интерпретации данных даже при схожих результатах.

Исследование P. Ambrosino и соавторов (2022) было посвящено изучению потенциальной связи эндотелиальной дисфункции со сниженными показателями КРНТ у пациентов, переболевших COVID-19 [24]. Эндотелиальную функцию оценивали с помощью поток-зависимой вазодилатации. Значительно более низкие значения поток-зависимой вазодилатации были зарегистрированы у пациентов со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам, по сравнению с пациентами с достаточной толерантностью к физическим нагрузкам. Эндотелиальная дисфункция коррелировала с вентиляторным эквивалентом CO_2 (VE/VCO_2) и $PETCO_2$. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что эндотелиальная дисфункция в системном и легочном кровообращении может представлять собой ключевой патогенетический механизм сни-

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Показатель	Группа COVID-19 (n = 30)	Группа контроля (n = 31)	Значение p
Нагрузка _{peak} , Вт, Ме (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 100,0)	80,0 (60,0; 100,0)	0,82
Нагрузка _{peak} , % Д, Ме (Q1; Q3)	86,0 (75,5; 97,5)	89,0 (76,5; 95,5)	0,61
VO _{2peak} , мл/мин/кг, М ± SD	18,9 ± 3,4	17,9 ± 2,7	0,23
VO _{2peak} , % Д, Ме (Q1; Q3)	86,0 (81,0; 92,7)	86,0 (81,0; 91,5)	0,77
VO ₂ АП, мл/мин/кг, М ± SD	14,9 ± 3,7	14,9 ± 1,9	0,85
VO ₂ АП, % от VO _{2max} , Ме (Q1; Q3)	84,5 (78,2; 92,5)	86,5 (77,5; 91,0)	0,84
Кислородный пульс _{peak} , мл/уд., Ме (Q1; Q3)	10,3 (8,6; 13,5)	9,8 (8,4; 13,0)	0,48
Кислородный пульс _{peak} , % Д, Ме (Q1; Q3)	103,0 (90,0; 116,0)	98,0 (89,5; 106,5)	0,33
VE/VCO _{2peak} , М ± SD	28,7 ± 4,5	27,6 ± 4,8	0,36
VE/VCO ₂ АП, М ± SD	27,4 ± 6,9	26,0 ± 3,9	0,55
ЧСС/VO ₂ slope, уд./мл/кг, М ± SD	7,2 ± 1,6	7,5 ± 1,5	0,54
PETCO _{2peak} , мм рт. ст., Ме (Q1; Q3)	38,3 (35,7; 43,5)	41,5 (36,4; 45,3)	0,39
ЧСС в покое, уд. в мин, М ± SD	81,4 ± 13,0	83,6 ± 11,1	0,47
ЧСС _{max} , %Д, Ме (Q1; Q3)	80,0 (72,2; 92,2)	85,00 (76,5; 89,0)	0,58
Резерв ЧСС, уд. в мин, М ± SD	30,6 ± 19,7	28,7 ± 16,9	0,69
ΔVO ₂ /ΔW, мл/мин/Вт, М ± SD	11,1 ± 2,1	10,8 ± 2,3	0,59
VE _{peak} /MVV, %, М ± SD	45,2 ± 10,0	41,6 ± 8,1	0,13
Дыхательный резерв, %, М ± SD	54,7 ± 10,0	58,3 ± 8,1	0,20
ΔSpO ₂ , %, Ме (Q1; Q3)	-1,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 1,0)	0,12
ΔVD/ΔVT, Ме (Q1; Q3)	-1,5 (-4,0; 1,0)	-2,0 (-4,0; 0,5)	0,70
RER _{peak} , Ме (Q1; Q3)	1,03 (0,94; 1,07)	1,00 (0,96; 1,08)	0,95
Категориальные переменные, n (%)			
VO _{2peak} < 85 % Д	13 (43)	14 (45)	0,88
Наличие АП	10 (33)	12 (39)	0,66
Кислородный пульс _{peak} < 80 %Д	4 (13)	5 (16)	0,75

Примечание: peak — показатель на пике физической нагрузки; max — максимальный показатель. ΔSpO₂ = SpO₂ на пике физической нагрузки — SpO₂ в покое. ΔVD/ΔVT = VD/VT на пике физической нагрузки — VD/VT в покое; АП — анаэробный порог; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧСС/VO₂ slope — прирост ЧСС во время физической нагрузки; М — среднее значение; Ме — медиана; PETCO_{2peak} — пиковое парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; RER — отношение респираторного обмена; SD — стандартное отклонение; VO₂ — потребление кислорода; ΔVO₂/ΔW — доставка кислорода на объем выполненной работы; % Д — % от должного.

**ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ,
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ
И ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ COVID-19
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Показатель	КТ-1 (n = 6)	КТ-2 (n = 14)	КТ-3 (n = 7)	Значение р
КРНТ				
VO _{2peak} , мл/мин/кг, М ± SD	19,6 ± 1,8	19,4 ± 3,8	18,5 ± 4,4	0,84
VO _{2peak} , % Д, Ме (Q1; Q3)	89,5 (85,3; 93,0)	86,0 (81,0; 89,0)	82,0 (80,5; 93,0)	0,56
Кислородный пульс _{peak} , мл/уд., Ме (Q1; Q3)	8,5 (7,9; 9,7)	11,1 (9,8; 13,8)	13,0 (11,5; 14,6)	0,14
Кислородный пульс _{peak} , % Д, М ± SD	98,0 ± 17,7	104,4 ± 24,5	107,4 ± 24,5	0,76
VE/VCO _{2peak} , М ± SD	27,5 ± 4,3	29,1 ± 5,0	28,4 ± 3,8	0,79
ЧСС/VO _{2 slope} , уд./мл/кг, Ме (Q1; Q3)	7,7 (7,2; 8,5)	7,0 (5,7; 7,8)	6,6 (6,0; 7,6)	0,23
РЕТСО _{2peak} , мм рт. ст., Ме (Q1; Q3)	41,3 (36,7; 45,0)	38,3 (35,2; 43,4)	38,3 (37,5; 39,8)	0,71
Резерв ЧСС, уд. в мин, Ме (Q1; Q3)	14,0 (10,3; 29,0)	41,0 (7,0; 47,0)	32,0 (28,0; 39,5)	0,15
ΔVO ₂ /ΔW, мл/мин/Вт, Ме (Q1; Q3)	11,0 (10,7; 12,6)	10,9 (9,9; 11,6)	10,9 (10,2; 11,4)	0,77
VE _{peak} /MVV, %, М ± SD	42,4 ± 6,3	47,2 ± 14,3	44,5 ± 2,7	0,50
Дыхательный резерв, %, М ± SD	57,6 ± 6,3	52,8 ± 14,3	55,5 ± 2,7	0,50
Структурно-функциональное состояние сосудов				
VWF, Ед/мл, Ме (Q1; Q3)	1,6 (0,7; 2,4)	2,2 (0,5; 2,6)	2,2 (1,3; 2,9)	0,62
ИЛ-6, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	1,4 (1,2; 2,7)	1,1 (1,0; 2,0)	1,7 (0,9; 3,3)	0,97
ТМАО, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	823,8 (699,2; 1008,2)	1111,1 (712,7; 1466,6)	1019,0 (793,5; 1264,0)	0,58
КфСПВ, м/с, М ± SD	7,3 ± 1,4	8,7 ± 1,9	10,4 ± 2,7	0,057
СЛСИ, М ± SD	7,8 ± 1,0	7,9 ± 1,0	8,3 ± 1,5	0,67
ЛПИ, М ± SD	1,12 ± 0,10	1,13 ± 0,10	1,09 ± 0,10	0,69
ЭхоКГ				
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме (Q1; Q3)	63,5 (63,0; 64,8)	63,0 (62,0; 64,0)	63,0 (62,0; 63,5)	0,71
Е/е', Ме (Q1; Q3)	8,4 (6,7; 8,7)	8,6 (8,2; 8,8)	8,4 (8,2; 8,6)	0,57
Е/А, Ме (Q1; Q3)	1,12 (0,69; 1,47)	0,77 (0,73; 0,83)	0,77 (0,75; 0,78)	0,77

Показатель	КТ-1 (n = 6)	КТ-2 (n = 14)	КТ-3 (n = 7)	Значение p
Пиковая скорость ТР, м/с, M ± SD	2,39 ± 0,24	2,45 ± 0,80	2,43 ± 0,19	0,84
Правый желудочек, базальный размер, мм, M ± SD	33,2 ± 2,3	32,0 ± 3,5	33,7 ± 5,1	0,60
СДЛА, мм рт. ст., M ± SD	28,8 ± 4,6	30,3 ± 5,2	30,1 ± 5,6	0,85

Примечание: peak — показатель на пике физической нагрузки; max — максимальный показатель. $\Delta SpO_2 = SpO_2$ на пике физической нагрузки — SpO_2 в покое. $\Delta VD/\Delta VT = VD/VT$ на пике физической нагрузки — VD/VT в покое; ИЛ-6 — интерлейкин 6; КРНТ — кардиореспираторное нагрузочное тестирование; кфСПВ — скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ТМАО — триметиламин-N-оксид; ТР — трикуспидальная регургитация; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧСС/ VO_2 slope — прирост ЧСС во время физической нагрузки; ЭхоКГ — эхокардиография; M — среднее значение; Me — медиана; $PETCO_{2peak}$ — пиковое парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; SD — стандартное отклонение; VO_2 — потребление кислорода; $\Delta VO_2/\Delta W$ — доставка кислорода на объем выполненной работы; vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor); % Д — % от должного.

жения переносимости физических нагрузок у пациентов после COVID-19. Однако, в отличие от нашего, в это исследование включались пациенты через 2 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Большинство пациентов нашего исследования имели нормальные значения кислородного пульса, систолической и диастолической функции левого желудочка, функции правого желудочка, низкую распространенность ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, что делает маловероятным наличие кардиологических причин снижения VO_{2peak} .

Анаэробного порога достигли около трети пациентов обеих групп, что в сочетании с $RER < 1,1$, ЧСС $< 90\%$ от должной у большинства пациентов, нормальным дыхательным резервом у всех пациентов и зависимостью ЧСС от потребления кислорода (ЧСС/ VO_2 slope) в обеих группах > 6 может свидетельствовать о их детренированности и о недостаточных физических усилиях при выполнении физической нагрузки [25].

Систематический обзор и метаанализ 38 исследований с участием 2160 человек показали, что при проведении КРНТ более чем через 3 месяца после COVID-19 у пациентов с постковидным синдромом физическая работоспособность снижена на 4,9 мл/кг/мин по сравнению с пациентами без него. Результаты также позволили предположить, что снижение переносимости физической нагрузки может быть связано с детренированностью пациентов, хронотропной недостаточностью и патологическим

извлечением и/или использованием кислорода на периферии [8].

Об улучшении сниженной переносимости физических нагрузок после перенесенного COVID-19 говорят результаты исследований, в которых КРНТ проводилось пациентам в динамике после инфекции. С. В. Ingul и соавторы (2023) показали повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов после COVID-19, при сравнении результатов КРНТ через 3 и 12 месяцев после госпитализации. Большинство из 180 пациентов данного исследования (77%) через год после инфицирования SARS-CoV-2 имели нормальную переносимость физических нагрузок. Ограничения в выполнении физической нагрузки чаще были обусловлены сердечно-сосудистыми причинами, чем респираторными. Детренированность пациентов, как и в нашем исследовании, была обычным явлением [26].

Таким образом, согласно полученным данным, можно сделать вывод, что вероятно, снижение толерантности к физическим нагрузкам после COVID-19 обратимо и улучшается со временем.

Необходимо упомянуть ограничения нашего исследования. Во-первых, малый размер выборки. Во-вторых, большой разброс во времени после госпитализации до обследования. В-третьих, учитывая то, что мы не определяли пациентам антитела к SARS-CoV-2, в группе контроля могли быть пациенты, переболевшие COVID-19 в легкой форме. Кроме того, наши результаты нельзя обобщать и для пациентов крайне тяжелого течения COVID-19.

Заключение

У пациентов в отдаленном периоде после госпитализации по поводу COVID-19 не наблюдается изменений в структурно-функциональном состоянии сосудов и переносимости физических нагрузок при КРНТ по сравнению с пациентами, которые не были госпитализированы с COVID-19.

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 потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid Defined. *N Engl J Med*. 2024;391(18):1746–1753. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2408466>
- Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *J Am Med Assoc*. 2022;328(16):1604–1615. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>
- Su S, Zhao Y, Zeng N, Liu X, Zheng Y, Sun J, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry*. 2023;28(10):4056–4069. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02171-3>
- Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Martins PDC, et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):336–356. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>
- Zanoli L, Briet M, Empana JP, Cunha PG, Mäki-Petäjä KM, Protogerou AD, et al. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J Hypertens*. 2020;38(9):1682–1698. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002508>
- Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing to evaluate long COVID-19 symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2236057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36057>
- Tryfonos A, Pourhamidi K, Jörnåker G, Engvall M, Eriksson L, Elhailos S, et al. Functional limitations and exercise intolerance in patients with post-COVID condition: a randomized crossover clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244386. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4386>
- Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>
- Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Дудорова Е. А., Колесова Е. П. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):585–91. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1446>
- Orlov AV, Rotar' OP, Boyarinova MA, Alieva AS, Dudorova EA, Kolesova EP, et al. Gender differences of behavioral risk factors in Saint-Petersburg inhabitants. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):585–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1446>
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). [Интернет]. Москва; Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf
- Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). Moscow; (In Russ.). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
- 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 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and

treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

18. Bäck M, Topouchian J, Labat C, Gautier S, Blacher J, Cwynar M, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine.* 2024;103:105107. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105107>

19. Wu X, Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID. *Angiogenesis.* 2024;27(1):5–22. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09878-5>

20. Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: a review. *J Clin Med.* 2020;9(5):1407. <https://doi.org/10.3390/jcm9051407>

21. Jannasz I, Pruc M, Rahnama-Hezavah M, Targowski T, Olszewski R, Feduniw S, et al. The impact of COVID-19 on carotid-femoral pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(17):5747. <https://doi.org/10.3390/jcm12175747>

22. Aljadah M, Khan N, Beyer AM, Chen Y, Blanker A, Widlansky ME. Clinical implications of COVID-19-related endothelial dysfunction. *JACC Adv.* 2024;3(8):101070. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2024.101070>

23. Zanolì L, Gaudio A, Mikhailidis DP, Katsiki N, Castellino N, Lo Cicero L, et al. Vascular dysfunction of COVID-19 is partially reverted in the long-term. *Circ Res.* 2022;130(9):1276–1285. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320460>

24. Ambrosino P, Parrella P, Formisano R, Perrotta G, D'Anna SE, Mosella M, et al. Cardiopulmonary exercise performance and endothelial function in convalescent COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2022;11(5):1452. <https://doi.org/10.3390/jcm11051452>

25. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211–277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>

Ingul CB, Edvardsen A, Follestad T, Trebinjac D, Ankerstjerne OAW, Brønstad E, et al. Changes in cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3–12 months after COVID-19. *Eur Respir J.* 2023;61(2):2200745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2022>

Вклад авторов

С. А. Бондарь — участие в разработке общей концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, написание рукописи; О. П. Ротарь — участие в разработке общей концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, научное руководство; М. А. Бояринова — сбор и анализ данных; Е. В. Могучая — сбор и анализ данных; Е. П. Колесова — сбор и анализ данных; А. М. Ерина — сбор и анализ данных; Е. Ю. Васильева — критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; А. В. Березина — сбор, анализ и интерпретация данных, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; Т. Л. Каронова — критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; А. О. Конради — участие в разработке

общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, научное руководство, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Все авторы прочли, одобрили версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. A. Bondar — study design development, data acquisition, data analysis and interpretation, statistical data processing, drafting the manuscript; O. P. Rotar — study design development, data analysis and interpretation, critical review, supervision; M. A. Boyarinova — data acquisition, data analysis; E. V. Moguchaya — data acquisition, data analysis; E. P. Kolesova — data acquisition, data analysis; A. M. Erina — data acquisition, data analysis; E. Yu. Vasilyeva — critical review; A. V. Berezina — data acquisition, data analysis and interpretation, critical review; T. L. Karonova — critical review; A. O. Konradi — study design development, critical review, supervision, draft adoption. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Бондарь Светлана Александровна — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6815-8328, e-mail: bondar_sa@almazovcentre.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, 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_op@almazovcentre.ru;

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

Могучая Екатерина Викторовна — 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: 0000-0003-0838-5390, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Ерина Анастасия Максимовна — кандидат медицинских наук, 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_am@almazovcentre.ru;

Васильева Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая центральной клинико-диагностической ла-

бораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru;

Березина Аэлита Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией кардиопульмонального тестирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: berezina_av@almazovcentre.ru;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, заведующая научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru;

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

Author information

Svetlana A. Bondar, MD, cardiologist, ORCID: 0000-0002-6815-8328, e-mail: bondar_sa@almazovcentre.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 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'_op@almazovcentre.ru;

Maria A. Boyarinova, 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: 0000-0002-5601-0668, e-mail: boyarinova_ma@almazovcentre.ru;

Ekaterina V. Moguchaya, 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: 0000-0003-0838-5390, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Leading 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: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Anastasia M. Erina, MD, PhD, 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_am@almazovcentre.ru;

Elena Yu. Vasilyeva, MD, PhD, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru;

Aelita V. Berezina, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Cardiopulmonary Testing, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: berezina_av@almazovcentre.ru;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Clinical Endocrinology; Head, Research Laboratory of Novel Coronavirus Infection and Post-COVID Syndrome, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Head, Department for Hypertension, Head, Chair of Health Care Management and Economics, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52-053.3-055.1



Риск формирования артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с ожирением в зависимости от стадии полового созревания

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

Контактная информация:

Кельмансон Игорь Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Статья поступила в редакцию
05.05.25 и принята к печати 28.05.25.

Резюме

Введение. Ожирение у детей и подростков является доказанным фактором риска формирования ближайших и отсроченных по времени нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых коморбидностей при ожирении. Отмечается, что риск развития АГ на фоне ожирения модифицируется влиянием ряда факторов, однако влияние стадии полового созревания на риск АГ у мальчиков-подростков с ожирением изучено недостаточно. **Цель исследования** — изучить связь риска АГ у мальчиков-подростков с ожирением с показателями полового созревания. **Материалы и методы.** Обследовано 147 мальчиков-подростков в возрасте от 14 до 17 лет включительно с конституционально-экзогенным ожирением (код Е66.0, МКБ-10). Проводились изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, клиническое обследование по стандартным протоколам. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле «масса тела (кг)/рост (м²)». ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.), а также таблицам Z-score с оценкой стандартного отклонения SDS. Лабораторное исследование включало определение уровня тестостерона в плазме крови. Инструментальное исследование включало суточное мониторирование артериального давления. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с принятыми критериями. Статистическая обработка включала в себя применение методов описательной и аналитической статистики. **Результаты.** Отношение шансов наличия АГ на фоне ожирения повышается с ростом значения z-оценки ИМТ, стадии полового развития по шкале Таннера и уровня тестостерона плазмы. **Выводы.** Максимальный риск АГ имеют мальчики-подростки с морбидным ожирением, оценкой полового развития по шкале Таннера 4–5 и более высоким уровнем тестостерона.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, риск, коморбидность, ожирение, тестостерон, подростки

Для цитирования: Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Никитина И. Л. Риск формирования артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с ожирением в зависимости от стадии полового созревания. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):251–264. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2520>. EDN: LFAIUL



Puberty associated hypertension risk evaluation in obese male adolescents

I. A. Kelmanson, N. I. Vtornikova, I. L. Nikitina
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Igor A. Kelmanson,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Received 5 May 2025;
accepted 28 May 2025.

Abstract

Background. Childhood obesity is a vindicated risk factor both for early and late cardiovascular outcomes. Hypertension is one of the most significant comorbidities accompanying obesity. The risk of developing hypertension in obese patients is influenced by a variety of factors. There is a lack of knowledge in hypertension risk associated with puberty evaluation in obese adolescent boys. **Objective.** The study was aimed to evaluate the risk of hypertension as a common comorbidity in obese adolescent boys regarding puberty. **Design and methods.** The study involved 147 boys with obesity (code E66.0, ICD-10) aged 14–17 years old. Routine clinical examination was performed according to national standards. Family history and medical history data was collected. Anthropometrics were performed including weight and height measurement, body mass index calculation and evaluation using WHO tables and z-score. Laboratory study included blood testosterone levels determination. Instrumental study included 24-hour blood pressure monitoring. Hypertension diagnosis was defined using common criteria. Statistical analysis included use of descriptive and analytical methods. **Results.** Odds ratio for having hypertension during obesity are associated with higher z-BMI score, Tanner puberty score and blood testosterone level. **Conclusions.** We concluded that morbid obese boys in late adolescent age, having higher Tanner puberty score, higher zBMI score and higher blood testosterone show highest odds for having hypertension.

Key words: hypertension, risk, comorbidity, obesity, testosterone, adolescents

For citation: Kelmanson IA, Vtornikova NI, Nikitina IL. Puberty associated hypertension risk evaluation in obese male adolescents. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):251–264. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2520>. EDN: LFAIUL

Введение

Ожирение у детей и подростков остается одной из актуальных и нерешенных проблем здравоохранения [1]. Распространенность ожирения у детей увеличивается, несмотря на проводимые мероприятия по его лечению и профилактике [2, 3]. Факторами, предрасполагающими к росту данной патологии, являются, в частности, гиподинамия и гипокinezия, нередко выявляемые у современных подростков, а также увеличение предложения на рынке высококалорийных пищевых продуктов

и пищи с высоким содержанием жиров [4]. На фоне большей склонности детей, подростков и лиц молодого возраста к нарушениям механизмов регуляции аппетита при неблагоприятных внешних воздействиях наблюдается повышенный риск формирования у них ожирения [5]. Принятым подходом к диагностике ожирения в детском и подростковом возрасте является учет индекса массы тела (ИМТ), который косвенно отражает количество жировой ткани в организме. Значение ИМТ, превышающее более чем на 2 стандартных отклонения значение

медианы, предусмотренное референтными величинами ВОЗ, рассматривается как диагностический порог ожирения у детей 5–19 лет [6].

На данный момент сложилось понимание того, что даже при наиболее распространенном варианте ожирения, который формально укладывается в диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение» («простая форма ожирения», «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов»), наблюдается значимая клиническая гетерогенность пациентов, в том числе в подростковой группе.

Ожирение ассоциировано с высоким риском ряда осложнений и коморбидных состояний, среди которых важное место занимает артериальная гипертензия (АГ). Приводятся различные статистические данные, касающиеся распространенности АГ среди детей и подростков с ожирением. Так, в США ожирением страдают около 20% подростков, и распространенность АГ значительно выше среди подростков с ожирением, по сравнению с теми, у кого ожирения нет [7]. В целом частота диагностирования АГ у детей и подростков возрастает по мере увеличения тяжести ожирения [8].

В Европе распространенность АГ среди подростков с ожирением различается в отдельных регионах. Примечательно, что частота диагностированной АГ у подростков с избыточной массой тела и ожирением составляла от 9% до 15% [9]. В Центральной Европе распространенность АГ среди детей и подростков с ожирением или избыточной массой тела составляет от 35% до 39% у представителей различных этнических групп [10]. Распространенность АГ среди подростков с ожирением в Турции составила 41,6% по сравнению с 6,2% среди подростков с нормальной массой тела [11]. Аналогичные данные приводят исследователи из Индии [12] и КНР [13]. Многочисленные исследования указывают на выраженную корреляцию между индексом массы тела (ИМТ) и показателями артериального давления у детей и подростков, и это свидетельствует о том, что выраженность ожирения во многом определяет риск развития АГ в этой возрастной группе [14, 15]. При этом следует учитывать, что риск развития АГ существенно модифицируется влиянием ряда факторов. В частности, важно отметить, что, по имеющимся данным, мальчики-подростки имеют более высокие показатели артериального давления и большую склонность к развитию АГ [16]. У мужчин риск формирования АГ на фоне ожирения начинает проявляться при более низких значениях ИМТ, чем у женщин [17].

Распространенность АГ при наличии ожирения зависит также от расы [18], географических условий

и места проживания [12, 19], семейного анамнеза с указаниями на наличие АГ среди близких родственников [20].

Различные психосоциальные факторы, в частности, эмоциональный стресс, усугубляют риск развития АГ на фоне ожирения, одновременно повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом [21, 22].

Особого внимания заслуживает влияние прогрессирования полового созревания на риск развития АГ у подростков с ожирением. Данный аспект является недостаточно изученным, однако приводятся данные, согласно которым в период полового созревания у лиц с ожирением могут усиливаться неблагоприятные последствия в отношении риска формирования кардиальных и метаболических нарушений. При этом у мужчин чаще определяется повышение артериального давления, в то время как у женщин наблюдаются более выраженные изменения резистентности к инсулину и изменения в липидном спектре [23–25].

Цель исследования — изучение возможной связи риска развития АГ у мальчиков-подростков с ожирением в зависимости от стадии полового созревания.

Материалы и методы

В исследование были включены мальчики-подростки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов»), прошедшие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период 2021–2024 гг. Все подростки проживали в городских условиях. Дети не имели признаков острых заболеваний или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Национальным рекомендациям Российской Федерации: ИМТ — более 2 стандартных отклонений выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования были наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания, наличие установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (МКБ-10 коды: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8). В исследовании приняли участие 147 мальчиков-подростков с ожирением.

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, включая оценку важнейших

перинатальных характеристик, на основе беседы с подростками, родителями, а также анализа доступной медицинской документации. Клиническое обследование осуществлялось в соответствии со стандартными протоколами. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя ИМТ по формуле «масса тела (кг)/рост (м²)». ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.), а также таблицам Z-score с оценкой стандартного отклонения SDS. Показатели полового развития определялись по общепринятой методике [26].

Лабораторное обследование проводилось в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России и включало определение уровня тестостерона в плазме крови. Пациенты при нахождении в стационаре прошли обследование, составной частью которого явилось исследование показателей артериального давления в соответствии с принятыми рекомендациями, и диагноз АГ устанавливался в соответствии с принятыми критериями [27].

Оценка значимости различий распределения обследованных детей из двух групп по наличию отдельных качественных показателей основывалась на критерии χ^2 , а выраженность эффекта, связанного с различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V). При этом значениям критерия $\leq 0,2$ соответствовала малая выраженность эффекта, значениям выше 0,2 и до 0,6 включительно — средняя выраженность эффекта, а значениям свыше 0,6 — высокая выраженность эффекта [28]. Значимость различий количественных признаков оценивалась на основе критерия Манна–Уитни.

Прогностическая роль ряда клинических характеристик в отношении принадлежности обследованных подростков к соответствующей группе по наличию того или иного состояния была изучена с помощью биномиального логистического регрессионного анализа, при этом определялись значения отношения шансов (ОШ). Выраженность эффекта оценивалась по величине коэффициента детерминации (R^2), причем значениям, равным 0,02, 0,13 и 0,26, соответствовала малая, средняя и высокая выраженность эффекта [28].

Анализ проводился с использованием прикладной статистической программы JAMOVI 2.3.28 [29]. Уровень статистической значимости был установлен при значении $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом (ВЫПИСКА № 0412–23 из протокола заседа-

ния ЛЭК № 12–23 от 25 декабря 2023 г.). У обследованных пациентов или их представителей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В таблице 1 представлены важнейшие характеристики обследованных пациентов. В исследовании участвовали 147 мальчиков-подростков, их средний возраст составил $15,4 \pm 1,4$ года (среднее \pm среднеквадратическое отклонение). Значение z-оценки ИМТ составило $3,3 \pm 1,0$ при диапазоне 1,9–7,4 и при диапазоне ИМТ 24,5–64,3 кг/м². Среднее значение массы тела на момент обследования подростков составило $113,1 \pm 27,7$ кг, и в исследовании были представлены подростки с различными степенями ожирения. Достоверные сведения о стадии полового развития по шкале Таннера имелись у 113 пациентов, 86,8% из которых имели оценку 3–5 баллов. Уровень тестостерона плазмы крови был определен у 79 пациентов, и полученные значения укладывались в принятые референтные показатели [30]. У 134 подростков имелись окончательные клинические сведения, свидетельствующие о наличии или отсутствии АГ, из них у 46,3% был установлен диагноз АГ. Данные о стаже ожирения и возрасте начала избыточных прибавок массы тела были получены у 114 и 113 подростков соответственно. Средний стаж диагностированного ожирения составил $8,5 \pm 4,0$ года при диапазоне 1,0–16,6 года.

Частота наличия или отсутствия установленно-го диагноза АГ в зависимости от степени ожирения представлена на рисунке 1.

Различия в распределении обследованных по наличию АГ между группами с различной степенью ожирения были статистически значимы ($p = 0,004$), а выраженность эффекта, отражавшего ассоциацию между степенью ожирения и наличием АГ, была средней.

Определяется тенденция увеличения частоты АГ по мере нарастания степени ожирения: у подростков с ожирением 1-й и 2-й степеней АГ диагностировалась в 32% наблюдений, при 3-й степени ожирения АГ диагностировалась в 47% наблюдений, а при морбидном ожирении АГ диагностировалась в 72% наблюдений. В таблице 2 представлены важнейшие клинические характеристики у подростков с наличием и отсутствием установленного диагноза АГ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что такие важнейшие перинатальные факторы, как масса при рождении и массо-ростовой (пондеральный) индекс, срок родов, порядковый номер беременно-

**ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Таблица 1

Выборка	N = 147
Возраст, годы	
Среднее (С.О.)	15,4 (1,4)
Диапазон	13,0–17,9
Масса тела на момент обследования, кг	
Среднее (С.О.)	113,1 (27,7)
Диапазон	57,7–199,0
ИМТ, кг/м ²	
Среднее (С.О.)	36,3 (7,4)
Диапазон	24,5–64,3
zИМТ *	
Среднее (С.О.)	3,3 (1,0)
Диапазон	1,9–7,4
Степень ожирения	
I	32 (21,8%)
II	35 (23,8%)
III	47 (32,0%)
Морбидное	33 (22,4%)
Оценка по шкале Таннера	
Отсутствие точных сведений	34
1–2	15 (13,3%)
3	35 (31,0%)
4–5	63 (55,8%)
Тестостерон (уровень в плазме), нмоль/л	
Среднее (С.О.)	9,3 (6,1)
Диапазон	0,4–34,0
Артериальная гипертензия	
Диагноз окончательно не установлен	13
Нет	72 (53,7%)
Да	62 (46,3%)
Стаж установленного диагноза ожирения, годы	
Среднее (С.О.)	8,5 (4,0)
Диапазон	1,0–16,6
Возраст начала избыточных прибавок массы, годы	
Среднее (С.О.)	7,0 (3,8)
Диапазон	0,5–15,0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; С.О. — стандартное отклонение; * на основе нормативов ВОЗ 2007 г.; С.О. — среднеквадратическое отклонение.

сти и родов, оценки по шкале Апгар, а также исходное вскармливание и продолжительность грудного вскармливания ребенка значимо не различались в двух сопоставляемых группах. Имелись статистически значимые различия в значениях z-оценки ИМТ (более высокие у подростков с АГ), а также возраста на момент обследования, причем подростки с диагностированной АГ были старше на момент обследования (разница средних 1,2 года). Также определялись значимые различия оценок по шкале Таннера, и у подростков с установленным диагнозом АГ чаще определялись более высокие показатели.

Большие значения возраста подростков из группы АГ можно было бы объяснить более продолжительным течением ожирения и, как следствие, большей вероятностью формирования АГ. Однако ни возраст зафиксированного начала избыточных прибавок массы тела, ни стаж диагностированного ожирения не различались в двух группах, что послужило основанием для поиска иных факторов, связанных с возрастом подростков, которые могли бы оказать свое влияние на риск формирования АГ на фоне ожирения. Таким фактором, тесно связанным с возрастом подростка, является стадия полового созревания.

Для изучения возможного сочетанного влияния степени ожирения, возраста пациента и стадии полового созревания на риск формирования АГ был использован иерархический биномиальный логистический регрессионный анализ.

На первом этапе (модель 1) наличие АГ служило зависимой переменной, в то время как z-оценка ИМТ рассматривалась как независимая переменная (табл. 3). Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2_1 = 10,1$, $p = 0,001$), и данная модель смогла объяснить 7,3% дисперсии распределения АГ ($R^2 = 0,0725$), что соответствует малой выраженности эффекта. Шансы наличия АГ значимо зависели от z-оценки ИМТ, увеличиваясь по мере ее роста. На втором этапе (модель 2) в роли независимых переменных наряду с z-оценкой ИМТ рассматривался возраст подростков с ожирением. Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2_2 = 21,6$, $p < 0,001$) и смогла объяснить уже 15,5% дисперсии распределения ($R^2 = 0,1545$), что соответствует средней выраженности эффекта.

Прогностическое влияние z-оценки ИМТ сохранилось во второй модели без заметного изменения его предиктивных характеристик. Возраст также выступил в роли значимого предиктора АГ, причем риск АГ возрастал с увеличением возраста. На следующей стадии (модель 3) в качестве дополнительной независимой переменной в анализ был

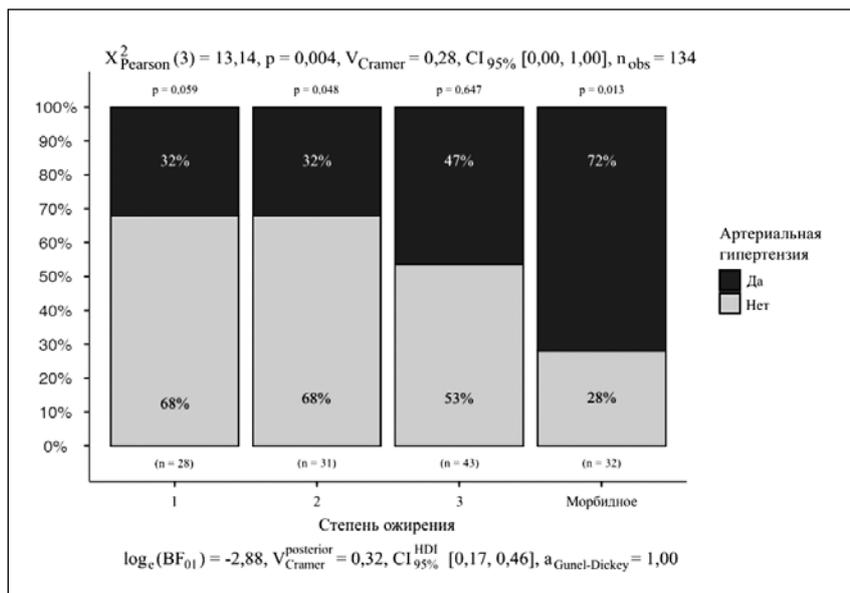


Рисунок 1. Частота диагностированной артериальной гипертензии в зависимости от степени ожирения

Примечание: значения p над каждым столбцом отражают значимость различий фактического распределения лиц с наличием и отсутствием артериальной гипертензии в соответствующей группе и их теоретически ожидаемой равной вероятности. Значение хи-квадрат и соответствующее ему значение p над всеми столбцами отражает значимость различий распределений между группами. CI95% — (confidence interval) 95% доверительный интервал, BF — (Bayes Factors) Bayes-фактор.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Возраст, годы	134	14,0 14,8 16,0	15,5 16,1 17,0	$F_{1,132} = 26,55, p < 0,01^2$
z скор ИМТ	134	2,5 2,9 3,5	2,9 3,6 4,3	$F_{1,132} = 13,59, p < 0,01^2$
Стадия по Таннеру	101			$\chi^2_2 = 20,53, p < 0,01^1$
1–2		0,2 10/48	0,0 2/53	
3		0,4 21/48	0,2 9/53	
4 5		0,4 17/48	0,8 42/53	
Число предшествовавших беременностей	120			$\chi^2_5 = 5,22, p = 0,39^1$
0		0,2 13/68	0,1 4/52	
1		0,4 29/68	0,4 23/52	
2		0,2 17/68	0,3 14/52	
3		0,1 4/68	0,1 6/52	
4		0,1 4/68	0,1 5/52	
6		0,0 1/68	0,0 0/52	
7		0,0 0/68	0,0 0/52	

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Число предшествовавших родов	120			$\chi^2_4 = 5,24, p = 0,26^1$
0		0,2 15/68	0,1 6/53	
1		0,5 34/68	0,7 35/53	
2		0,2 17/68	0,2 10/53	
3		0,0 2/68	0,0 1/53	
4		0,0 0/68	0,0 1/53	
Доношенность ребенка	94			$\chi^2_2 = 0,30, p = 0,86^1$
Срочные роды		1,0 44/46	0,9 45/48	
Преждевременные роды		0,0 1/46	0,0 2/48	
Переношенная беременность		0,0 1/46	0,0 1/48	
Масса при рождении, г	129	3081,3 3400,0 3760,0	3158,3 3550,0 3966,7	F1,118 = 1,59, p = 0,21 ²
Пондеральный индекс*	126	2,3 2,5 2,6	2,3 2,4 2,6	F1,115 = 1,05, p = 0,31 ²
Апгар на 1 мин.	56			$\chi^2_4 = 3,60, p = 0,46^1$
5		0,1 2/26	0,0 1/30	
6		0,0 1/26	0,1 2/30	
7		0,3 9/26	0,3 9/30	
8		0,5 12/26	0,6 18/30	
9		0,1 2/26	0,0 0/30	
Апгар на 5 мин.	60			$\chi^2_3 = 2,88, p = 0,41^1$
6		0,0 1/26	0,0 0/30	
7		0,1 3/26	0,0 1/30	
8		0,5 12/26	0,5 14/30	
9		0,4 10/26	0,5 15/30	
Исходное вскармливание: смешанное или искусственное	83	0,2 9/37	0,3 11/35	$\chi^2_1 = 0,45, p = 0,50^1$
Продолжительность грудного вскармливания, мес.	76	0,0 6,0 12,0	0,1 4,5 12,0	F1,63 = 0,28, p = 0,60 ²
Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету, ожирению или артериальной гипертензии: нет	92	0,2 7/42	0,3 14/50	$\chi^2_1 = 1,66, p = 0,20^1$
Диабет у матери: нет	134	1,0 70/72	1,0 61/62	$\chi^2_1 = 0,21, p = 0,65^1$
Ожирение у матери: нет	134	1,0 70/72	0,9 58/62	$\chi^2_1 = 1,05, p = 0,31^1$

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Диабет у отца: нет	134	0,9 68/72	0,9 56/62	$\chi^2_1 = 0,82, p = 0,37^1$
Ожирение у отца: нет	134	0,9 66/72	0,8 51/62	$\chi^2_1 = 2,66, p = 0,10^1$
Возраст начала избыточных прибавок массы, годы	113	4,0 6,7 10,0	2,0 7,0 10,0	$F_{1,99} = 0,13, p = 0,72^2$
Стаж диагностированного ожирения, годы	114	4,8 8,0 11,0	6,0 8,3 13,6	$F_{1,100} = 2,11, p = 0,15^2$

Примечание: приведены частоты и абсолютные значения для качественных показателей или медианы и межквартильные диапазоны для количественных признаков. N — число наблюдений, для которых имеются данные; 1-й критерий — хи-квадрат; 2-й критерий Манна–Уитни. *Рассчитывается по формуле: масса при рождении (г) × 100/длина тела (см)³.

Таблица 3

АССОЦИИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОЖИРЕНИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИЕРАРХИЧЕСКОГО БИНОМИАЛЬНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА)

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	ОШ	95% ДИ		R ²	ΔR ²
					Нижний	Верхний		
Модель 1			< 0,001				0,0725	—
Константа *	-2,132	0,786	0,007	0,119	0,0254	0,553		
z-скор ИМТ	0,658	0,228	0,004	1,930	1,235	3,017		
Модель 2			< 0,001				0,1545	0,082
Константа *	-11,214	3,05	< 0,001	0,0000135	0,0000000342	0,00532		
z-скор ИМТ	0,67	0,233	0,004	1,96	1,240	3,088		
Возраст, годы	0,579	0,182	0,001	1,78	1,250	2,54574		
Модель 3			< 0,001				0,2238	0,069
Константа *	-6,893	3,646	0,059	0,00102	0,000000799	1,290		
z-скор ИМТ	0,711	0,250	0,005	2,03545	1,246	3,320		
Возраст, годы	0,172	0,230	0,455	1,1873	0,757	1,860		
Сравнение оценок по шкале Таннера								
3 балла — 1–2	1,174	1,003	0,242	3,23454	0,453	23,090		
4–5 баллов — 1–2	2,590	1,055	0,014	13,33112	1,687	105,320		

Примечание: зависимая переменная во всех моделях — наличие АГ. Независимые переменные: модель 1 — z-оценка ИМТ, модель 2 — (наряду с z-оценкой ИМТ) — возраст подростков с ожирением, модель 3 — (наряду с z-оценкой ИМТ и возрастом) — показатель стадии полового созревания по шкале Таннера. ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95-процентный доверительный интервал. * Представляет базовый уровень. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

**ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ Z-СКОРА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА
И УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА В ПЛАЗМЕ КАК ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	ОШ	95 % ДИ	
					Нижний	Верхний
Константа	-3,854	1,342	0,004	0,021	0,002	0,294
<i>Коэффициенты модели</i>						
z-скор ИМТ	0,764	0,304	0,012	2,147	1,183	3,894
Тестостерон плазмы, нмоль/л *	0,102	0,049	0,036	1,107	1,006	1,217

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95-процентный доверительный интервал;

* Уровень в плазме. Показатели соответствия модели: девиантность составила 82,5, AIC = 88,5, $R^2_{\text{MCF}} = 0,100$.

включен показатель стадии полового созревания по шкале Таннера. Эта модель также была статистически значимой ($\chi^2_4 = 31,3$, $p < 0,001$), и она смогла объяснить уже 22,4% дисперсии АГ ($R^2 = 0,2238$), что соответствует средней выраженности эффекта. По результатам этой модели, z-оценка ИМТ также сохранила прогностическое значение в отношении увеличения риска АГ, причем при увеличении показателя z-оценки ИМТ на 1 единицу риск АГ увеличивался в среднем в два с лишним раза (ОШ = 2,035, $p = 0,005$). Возраст же потерял свою прогностическую значимость, уступая эту роль новой независимой переменной — оценке по шкале Таннера. При этом наличие у подростка 4–5-й стадии по сравнению с 1–2-й стадиями значимо увеличивали риск наличия АГ (ОШ = 13,331, $p = 0,014$).

Полученные результаты дали основания полагать, что возраст, как предиктор риска АГ у подростков с ожирением, отражает не столько длительность заболевания, сколько процессы, связанные с половым созреванием. С целью дальнейшей проверки данной гипотезы была построена модель, учитывающая влияние на риск АГ как z-оценки ИМТ, так и уровня тестостерона в плазме как гормонального индикатора стадии полового развития мальчика-подростка. Результаты биномиальной логистической регрессии приведены в таблице 4.

Согласно построенной модели, z-оценка ИМТ была значимым предиктором АГ, увеличение его на 1 единицу в 2,147 раза увеличивало шансы наличия АГ ($p = 0,012$). При этом уровень тестостерона в плазме также значимо увеличивал риск АГ, и увеличение уровня тестостерона на 1 нмоль/л было ассоциировано с увеличением риска АГ в среднем в 1,1 раза ($p = 0,036$).

Влияние уровня тестостерона плазмы на вероятность АГ, связанную с z-оценкой ИМТ, отражено на рисунке 2.

Обсуждение

Целью настоящего исследования было изучение влияния степени ожирения и стадии полового созревания на риск АГ у мальчиков-подростков с ожирением.

Полученные результаты прежде всего свидетельствуют о том, что в целом частота диагностированной АГ у мальчиков-подростков с ожирением была довольно высокой (46,3%) и закономерно увеличивалась по мере нарастания степени ожирения, достигая 72% при ожирении 4-й степени. Данные о распространенности АГ среди подростков с ожирением варьируют. Так, приводятся сведения, согласно которым до 30% подростков с ожирением имеют высокие показатели артериального давления или АГ [31], что существенно выше частоты АГ среди общей популяции подростков, где частота АГ составляет около 3,5% [7]. Сопоставление частоты АГ среди подростков с ожирением и нормальными показателями массы тела, проведенные в отдельных регионах, выявили сходные закономерности. Так, по данным турецких исследователей, 41,6% подростков с ожирением имели АГ, в то время как АГ у подростков с нормальными показателями массы тела отмечалась в 6,2% [11]. Распространенность АГ у подростков с ожирением в Бразилии составила 28,4% по сравнению с 6,3% при нормальных показателях массы тела [32]. Возрастание частоты диагностируемой АГ по мере увеличения степени ожирения является установленным фактом [33–35], и данная законо-

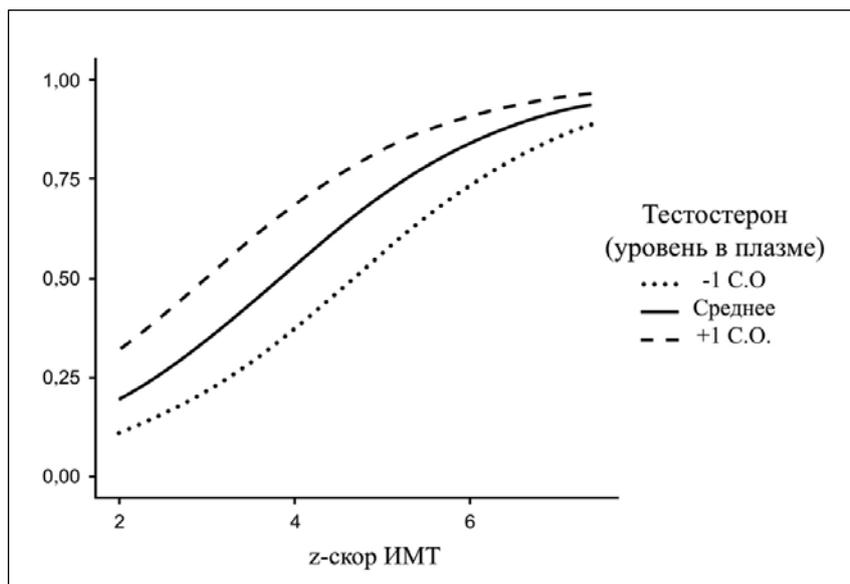


Рисунок 2. Зависимость вероятности артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с ожирением от z-скора индекса массы тела и уровня тестостерона в плазме крови

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; С.О. — стандартное отклонение. Верхняя линия соответствует уровню тестостерона, превышающему средние показатели на 1 среднеквадратическое отклонение, средняя линия соответствует среднему уровню тестостерона, нижняя линия соответствует уровню тестостерона на 1 среднеквадратическое отклонение ниже средних показателей.

мерность была продемонстрирована в настоящем исследовании.

В исследовании не было выявлено значимых различий между подростками с ожирением и наличием или отсутствием АГ по важнейшим перинатальным характеристикам. В литературе приводятся сведения о том, что ряд неблагоприятных перинатальных факторов, таких как рождение ребенка в исходе преждевременных родов [36], низкий массо-ростовой (пондеральный) индекс при рождении [37], ассоциированы с риском повышенного артериального давления у детей. Отсутствие связи перинатальных показателей с риском развития АГ на фоне ожирения у мальчиков-подростков, вероятно, связано с тем, что возможный эффект неблагоприятных перинатальных факторов нивелируется имеющимся ожирением. Кроме того, неблагоприятные данные перинатального анамнеза выявлялись у небольшого числа обследованных подростков. Аналогичные соображения можно высказать и применительно к отсутствию значимых различий между двумя сопоставляемыми группами по сведениям из семейного анамнеза, касающимся наличия сахарного диабета, ожирения и АГ у ближайших родственников.

Этнический состав исследуемой выборки не имел выраженных особенностей, все подростки были гражданами РФ и представляли основные этнические группы населения страны. Также следует отметить, что в настоящем исследовании не учиты-

валась физическая активность, так как анамнестически не было выявлено каких-либо ее особенностей у отдельных пациентов, кроме общей тенденции к гипокинезии.

Принципиальной закономерностью, выявленной в настоящем исследовании, является независимое от ИМТ самостоятельное влияние стадии полового созревания мальчиков-подростков с ожирением на риск АГ. При этом повышенный риск АГ ассоциирован как с более высокими стадиями полового развития, оцениваемого по фенотипическим признакам (шкале Таннера), так и с более высоким содержанием тестостерона в плазме. Отмеченная закономерность согласуется с данными ряда исследователей. Показано, что прогрессирование пубертата сопровождается увеличением частоты выявления случаев высокого артериального давления среди подростков, особенно среди мальчиков, создавая дополнительные предпосылки для развития АГ на фоне ожирения [23, 38, 39]. Указывалось, что ранний старт пубертата повышает риск развития АГ в последующие возрастные периоды независимо от исходных показателей ИМТ [40], а на фоне ожирения такой риск усиливается [41]. По мнению ряда исследователей, более высокие показатели по шкале Таннера у подростков напрямую не связаны с увеличением показателей артериального давления: как полагают авторы, этот эффект опосредуется увеличением ИМТ, наблюдаемым в подростковом возрасте, и именно увеличение ИМТ при-

водит к повышению показателей систолического и диастолического артериального давления [33]. Однако собственные данные свидетельствуют о том, что ИМТ и стадия полового созревания являются независимыми предикторами риска развития АГ у мальчиков-подростков с ожирением.

В ходе исследования выявлена ассоциация повышения риска развития АГ с более высоким уровнем тестостерона в плазме. Андрогены, прежде всего тестостерон, уровень которых закономерно возрастает в ходе естественного прогрессирования пубертата у мальчиков, играют важную роль в регуляции артериального давления, в частности, за счет влияния на экспрессию почечных эпителиальных натриевых каналов, что сопровождается задержкой натрия и увеличением объема циркулирующей крови [42]. Исследования, проведенные на экспериментальных животных, свидетельствуют о том, что тестостерон может усиливать проявления гипертензии у самцов крыс за счет влияния на систему ренин-ангиотензин [43, 44]. Хотя кратковременное введение тестостерона может сопровождаться снижением сосудистого тонуса, продолжительное воздействие андрогенов сопровождается вазоконстрикцией за счет повышения экспрессии тромбоспандина А2, синтеза норадреналина, усиления экспрессии ангиотензина II и действия эндотелина-1. Андрогены могут также влиять на процессы дифференциации тех участков головного мозга, которые непосредственно участвуют в регуляции артериального давления [45]. Более выраженное повышение систолического артериального давления, наблюдаемое в ходе полового созревания у мальчиков по сравнению с девочками, рассматривается некоторыми авторами как следствие эффекта андрогенов [39, 46].

Трудно с определенностью сказать, можно ли связать более высокий риск развития АГ на фоне прогрессирования пубертата у мальчиков-подростков с ожирением исключительно с эффектом андрогенов, поскольку уровень тестостерона в плазме может косвенно отражать совокупность всех тех гормональных изменений, которые присущи половому созреванию. В частности, одним из компонентов прогресса пубертата является повышение продукции кортизола, и показано, что уровень кортизола в крови ассоциирован с показателями систолического и диастолического артериального давления у детей и подростков с ожирением даже при учете таких факторов, как возраст, пол, стадия пубертата и z-оценка ИМТ [47]. Другим компонентом являются сдвиги соматотропного гормона. Его уровень также может быть ассоциирован с АГ, хотя исследователи и расходятся во мнениях о наличии такой связи [48, 49]. В любом случае изучение фе-

нотипических признаков полового созревания, подкрепленное изучением уровня тестостерона, может способствовать оценке риска развития АГ.

Полученные результаты также позволяют высказать предположение, что мальчики-подростки, находящиеся в процессе интенсивного полового созревания, максимально уязвимы с точки зрения вероятности развития АГ на фоне ожирения.

В силу ограниченных терапевтических возможностей ожирения, все дополнительные данные, касающиеся коморбидных состояний, представляют потенциальный интерес для использования в практике [50].

Настоящее исследование имеет ряд достоинств и лимитирующих факторов. Можно полагать, что достоинством является достаточная численность выборки пациентов с верифицированными диагнозами, позволившая обеспечить адекватную статистическую силу исследования, а также использование многофакторного статистического анализа, направленного на выявление независимого влияния отдельных исследуемых показателей.

При этом следует признать и наличие ряда лимитирующих факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. В частности, одним из источников информации о семейном анамнезе, анамнезе заболевания являлся опрос подростков и родителей, что сопряжено с неизбежной ошибкой воспроизведения. Однако весьма сомнительно, чтобы информация, полученная от пациентов с наличием или отсутствием АГ, была систематически искажена в каком-то определенном направлении. С учетом этого ошибка воспроизведения информации, даже при ее наличии, имела недифференцированный характер, что не может существенно повлиять на результаты сопоставлений. Кроме того, изученные данные анамнеза максимально верифицировались анализом доступной медицинской документации. Стоит также отметить, что мальчики-подростки с ожирением, участвовавшие в исследовании, были направлены для обследования в специализированное медицинское учреждение и, следовательно, могли иметь более сложную клиническую картину заболевания. Кроме того, полученные результаты основывались на обследовании относительно узкой возрастной группы подростков с ожирением. Как следствие, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, можно экстраполировать в целом на пациентов с данным видом патологии с осторожностью.

Несмотря на отмеченные ограничения, полученные результаты свидетельствуют о том, что среди мальчиков-подростков с ожирением существует группа повышенного риска развития АГ, требу-

ющая к себе особого внимания, — это подростки с высокими стадиями полового созревания и высокими показателями уровня тестостерона плазмы. Учет данного обстоятельства имеет теоретическое и практическое значение для оптимизации индивидуального подхода к обследованию и лечению подростков с ожирением, оптимизации распределения ресурсов здравоохранения.

Выводы

Риск развития АГ у мальчиков-подростков с ожирением увеличивается по мере нарастания степени ожирения, а также при более высоких стадиях полового созревания и более высоких значениях уровня тестостерона плазмы. Такие подростки должны быть выделены в особую группу, требующую повышенного внимания и реализации мероприятий, направленных на нормализацию массы тела и артериального давления.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Bixby H, Mishra A, Martinez AR. Chapter 2: Worldwide levels and trends in childhood obesity. In: Moreno LA, editor. *Childhood Obesity*: Academic Press, 2025. P. 21–40.
- Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, Ng C, Kramer MR, Narayan KMV. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics*. 2022;150(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053708>
- Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Starc G, Hejgaard T, Júlíusson PB, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6 to 9 year old children from 36 countries: the world health organization European childhood obesity surveillance initiative. *COSI 2015–2017. Obes Rev*. 2021;22:e13214. <https://doi.org/10.1111/obr.13214>
- Jha S, Mehendale AM. Increased incidence of obesity in children and adolescents post-COVID-19 pandemic: a review article. *Cureus*. 2022;14(9):e29348. <https://doi.org/10.7759/cureus.29348>
- Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Aetiology of eating behaviours: a possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;95:438–48. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.020>
- Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: a review. *Front. Pediatr*. 2021;8:581461. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>
- Flynn JT, Falkner BE. Obesity hypertension in adolescents: epidemiology, evaluation, and management. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(5):323–31. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00452.x>
- Sekkarie A, Zhou W, Lundeen E, Imoisili O, Jackson S, Kumar A, et al. Abstract MP19: hypertension prevalence among youth aged 8–19 years in a national survey — United States, 2017–2020. *Hypertension*. 2024;81(Suppl_1):AMP19-AMP. https://doi.org/10.1161/hyp.81.suppl_1.MP19
- Castelão M, Freira S, Videira-Silva A, Fonseca H. Adolescent obesity and associated hypertension: A red flag for the near future. *Int J Cardiovasc Dis Diagn*. 2018;06:34.
- Martin L, Oepen J, Reinehr T, Wabitsch M, Clausnitzer G, Waldeck E, et al. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40 921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):45–51. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.167>
- Çam HH, Ustuner Top F. Prevalence of hypertension and its association with body mass index and waist circumference among adolescents in Turkey: a cross-sectional study. *J Pediatr Nurs*. 2021;57:e29–e33. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.09.017>
- Mohan B, Verma A, Singh K, Singh K, Sharma S, Bansal R, et al. Prevalence of sustained hypertension and obesity among urban and rural adolescents: a school-based, cross-sectional study in North India. *J BMJ Open*. 2019;9(9): e027134. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027134>
- Liu K, Li C, Gong H, Guo Y, Hou B, Chen L, et al. Prevalence and risk factors for hypertension in adolescents aged 12 to 17 years: a school-based study in china. *Hypertension*. 2021;78(5):157–85. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17300>
- Valladares DL, Barrio Mateu LA, Hernández A, Sanhueza J, Warner, Plana AMC, et al. Obesity and arterial hypertension in children. *Systematic review*. 2024;18(1):1–9. <https://doi.org/10.31901/24566772.2024/18.1.660>
- Aguilar-Cordero M, Valverde-Benítez I, Rodríguez-Blanque R, Ríos X, Noack-Segovia J, Sánchez-López A. Obesity and its relationship with blood pressure in children. *J Negative No Positive Results*. 2018;3(4):250–314. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2343>
- Šebeková K, Gurecká R, Csongová M, Koborová I, Šebek J. Sex Differences in association of elevated blood pressure with variables characterizing cardiometabolic risk in young subjects with or without metabolic abnormalities. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3612. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103612>
- Gordon B, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Afek A. Sex differences in the association between body mass index and hypertension — a cross-sectional study in 717 812 adolescents. *Pediatr Obes*. 2016;11(4):317–20. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12029>
- Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, Poffenbarger T, Redwine KM, Samuels JA. Race and obesity in adolescent hypertension. *Pediatrics*. 2017;139(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1433>
- Ye X, Yi Q, Shao J, Zhang Y, Zha M, Yang Q, et al. Trends in prevalence of hypertension and hypertension phenotypes among Chinese children and adolescents over two decades (1991–2015). *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:627741. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.627741>
- Zhao W, Mo L, Pang Y. Hypertension in adolescents: the role of obesity and family history. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(12):2065–70. <https://doi.org/10.1111/jch.14381>
- Wójcik M, Alvarez-Pitti J, Kozioł-Kozakowska A, Brzeziński M, Gabbianelli R, Herceg-Čavrak V, et al. Psychosocial and environmental risk factors of obesity and hypertension in children and adolescents — a literature overview. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1268364. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1268364>
- Armstrong KR, Cote AT, Devlin AM, Harris KC. Childhood obesity, arterial stiffness, and prevalence and treatment of hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(11):339. <https://doi.org/10.1007/s11936-014-0339-9>
- Guzzetti C, Ibba A, Casula L, Pilia S, Casano S, Loches S. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with obesity: sex-related differences and effect of puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00591>
- Jin B, Lin H, Yuan J, Dong G, Huang K, Wu W, et al. Abdominal adiposity and total body fat as predictors of cardio-

- metabolic health in children and adolescents with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:579. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00579>
25. Gilardini L, Croci M, Cavaggioni L, Pasqualinotto L, Bertoli S. Sex differences in cardiometabolic risk factors and in response to lifestyle intervention in prepubertal and pubertal subjects with obesity. *Front Pediatr*. 2024;12:1304451. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1304451>
26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13. <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
27. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;(4S1):3–32. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2009-4S1-3-32>
- Alexandrov AA, Kislyak OA, Leontieva IV, Rozanov VB. Diagnosis, treatment, and prevention of hypertension in children and adolescents. The Russian Guidelines (second review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;(4S1):3–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2009-4S1-3-32>
28. Ellis PD. The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511761676>
29. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Available from: <https://www.jamovi.org>
30. Padilla O, Abadie J. Нормальные лабораторные показатели. Справочник MSD: Профессиональная версия [Интернет]. 2021 [обновлено декабрь 2021; процитировано 2021]. Доступно по: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional/ресурсы/нормальные-лабораторные-показатели/нормальные-лабораторные-показатели>
- Padilla O, Abadie J. Normal laboratory values. MSD Manual Professional Version [Internet]. 2021 [updated December 2021; cited 2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/resources/normal-laboratory-values/normal-laboratory-values>
31. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control*. 2017;10:33–9. <https://doi.org/10.2147/ibpc.S125094>
32. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):9s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006685>
33. Quispe-Haro C, Pikhart H, Bobak M, Ksinan AJ. The relationship of puberty onset and blood pressure in children: a cross-lagged panel analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(Supplement 1). <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae175.169>
34. Siurana JM, Ventura PS, Yeste D, Rianza-Martin L, Arciniegas L, Clemente M, et al. Myocardial geometry and dysfunction in morbidly obese adolescents (BMI 35–40 kg/m²). *Am J Cardiol*. 2021;157:128–34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.07.026>
35. Low EV, Lee M, Bauer C, Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Abughosh S, et al. Association of puberty stage and weight status with cardiometabolic risk in children and adolescents living on the Texas-Mexico border. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022;20(8):440–50. <https://doi.org/10.1089/met.2021.0151>
36. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(4):28. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0637-6>
37. Bergel E, Haelterman E, Belizán J, Villar J, Carroli G. Perinatal factors associated with blood pressure during childhood. *Am J Epidemiol*. 2000;151(6):594–601. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010247>
38. Li Y, Dong Y, Zou Z, Gao D, Wang X, Yang Z, et al. Association between pubertal development and elevated blood pressure in children. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(8):1498–505. <https://doi.org/10.1111/jch.14315>
39. Stojiljković B, Lilić L, Milošević S. Increased blood pressure during puberty. *Acta Medica Medianae*. 2019;58(2):05–10. <https://doi.org/10.5633/amm.2019.0201>
40. Chan II, Kwok MK, Schooling CM. Timing of pubertal development and midlife blood pressure in men and women: a mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;107(1):e386–e93. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab561>
41. Sun Y, Liu H, Mu C, Liu P, Hao C, Xin Y. Early puberty: a review on its role as a risk factor for metabolic and mental disorders. *Front Pediatr*. 2024;12:1326864. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1326864>
42. Quinkler M, Bujalska IJ, Kaur K, Onyimba CU, Buhner S, Allolio B, et al. Androgen receptor-mediated regulation of the α -subunit of the epithelial sodium channel in human kidney. *Hypertension*. 2005;46(4):787–98. <https://doi.org/doi:10.1161/01.HYP.0000184362.61744.c1>
43. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31(1):435–9. <https://doi.org/doi:10.1161/01.HYP.31.1.435>
44. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–208. <https://doi.org/doi:10.1161/01.HYP.37.5.1199>
45. Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(2):71–9. <https://doi.org/10.1159/000119417>
46. Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt JH. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):163–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0926>
47. Guzzetti C, Pilia S, Ibbá A, Loche S. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(1):51–6. <https://doi.org/10.1007/s40618-013-0014-0>
48. Ohshima H, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, et al. Association between growth hormone and hypertension in a general population. *Hypertens Res*. 2020;43(12):1430–1436. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0500-7>
49. Ayaç Kaplan EH, Kocabey Sütçü Z, Soyaltın E, Onal H. Ambulatory blood pressure monitoring in children with recombinant growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;37(1):69–73. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0396>
50. Никитина И. Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. *Лечащий врач*. 2018;1:31–34.
- Nikitina IL. Obesity in children and adolescents: the problem and the ways of its solution. Review of Russian and international guidelines. *Lechaschi Vrach*. 2018;1:31–34.

Вклад авторов

И. А. Кельмансон — концепция и дизайн исследования, экспертная оценка данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, редактирование; Н. И. Вторникова — поиск и анализ литературы, обследование пациентов, концепция и дизайн статьи, написание текста, оформление рисунков; И. Л. Никитина — концепция и дизайн исследования, концепция и дизайн статьи, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию

и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

I. A. Kelmanson — concept, design and methodology, data evaluation, statistical analysis, revision and editing. N. I. Vtornikova — literature review, data collection, writing original draft, images and tables; I. L. Nikitina — concept, design and methodology, final decision of submission. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Кельмансон Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4449-2786, e-mail: iakelmanson@hotmail.com;

Вторникова Наталья Игоревна — ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0740-2646, e-mail: vtornikova_ni@almazovcentre.ru;

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4013-0785, e-mail: nikitina0901@gmail.com.

Author information

Igor A. Kelmanson, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty, Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-4449-2786, e-mail: iakelmanson@hotmail.com;

Natalia I. Vtornikova, MD, Teaching Assistant, Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty, Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0740-2646, e-mail: vtornikova_ni@almazovcentre.ru;

Irina L. Nikitina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Children's Diseases with Clinics, Therapeutic Faculty, Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4013-0785, e-mail: nikitina0901@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-
06:[616.98:578.834.1]-07:616-008.1



Новый способ диагностики когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

О. В. Масалкина¹, Н. А. Козиолова¹, К. И. Белоусов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Масалкина Ольга Владимировна,
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика
Е. А. Вагнера» Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000
E-mail: omasalkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.05.25 и принята к печати 20.06.25.

Резюме

Цель исследования — определить эффективность нового способа диагностики когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью (ГБ) с длительным постковидным синдромом. **Материалы и методы.** Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование. В течение 3 лет при обращении в поликлинику среди 878 больных ГБ было выявлено 205 пациентов (23,4 %) с длительным постковидным синдромом, которые в соответствии с критериями включения и невключения были отобраны для исследования. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия когнитивных нарушений. «Золотым стандартом» для выявления когнитивных нарушений считали краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Для оценки эффективности нового способа выявления когнитивных нарушений была использована многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ», как инструмент для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде «свободной речи» на вопросы специально разработанной анкеты с учетом взаимосвязи с инфекцией COVID-19. **Результаты.** Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 57,2 ± 12,4 года, средняя продолжительность периода после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ) составила 7,3 [3,2; 12,8] месяца. Среди больных ГБ с длительным постковидным синдромом у 74 (36,1 %) обследуемых выявлены когнитивные нарушения с помощью шкалы MMSE, у 80 (39,0 %) — с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ». При построении Receiver Operating Characteristic (ROC)-кривой новый метод диагностики когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» был сопоставим с «золотым стандартом» — шкалой MMSE: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6 %, специфичность 90,1 %. **Заключение.** Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ», исключающий субъективизм врача и необходимость обработки анкет в ручном режиме, в сравнении с «золотым стандартом» — шкалой MMSE — позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, длительный постковидный синдром, диагностика когнитивных нарушений

Для цитирования: Масалкина О. В., Козиолова Н. А. Белоусов К. И. Новый способ диагностики когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2025;31(3):265–273. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2528>. EDN: TQZEXO

A new diagnostic method for cognitive impairment in hypertensive patients with long COVID

O. V. Masalkina¹, N. A. Koziolova¹, K. I. Belousov²

¹ Perm State Medical University named after Academician Ye. A. Wagner, Perm, Russia

² Perm State University, Perm, Russia

Corresponding author:

Olga V. Masalkina,
Perm State Medical University
named after Academician Ye. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya str., Perm,
614000 Russia.
E-mail: omasalkina@mail.ru

Received 21 May 2025;
accepted 20 June 2025.

Abstract

Objective — to determine the effectiveness of a new method for diagnosing cognitive impairment in patients with hypertension with long COVID. **Material and methods.** In a single-stage screening clinical study, over the course of 3 years, 205 patients (23,4%) with long COVID were selected out of 878 hypertensive patients. Patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of cognitive impairment based on the Mini Mental State Examination (MMSE). To assess the effectiveness of a new method for detecting cognitive impairments, the “SEMOGRAPH” multi-user information system was used as a tool for processing and analyzing patients’ oral answers in the form of “free speech” to the questions of a specially developed questionnaire, taking into account the relationship with COVID-19 infection. **Results.** The mean age of patients included in the study was $57,2 \pm 12,4$ years, the mean duration of long COVID was 7,3 [3,2; 12,8] months. Among hypertensive patients with long COVID syndrome, 74 (36,1%) subjects were diagnosed with cognitive impairment using the MMSE, while cognitive decline was found in 80 (39,0%) subjects with the help of the “SEMOGRAPH” information system. Based on the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, the new method for diagnosing cognitive impairment using the “SEMOGRAPH” information system was comparable to the “gold standard” — the MMSE scale: the area under the ROC curve was 0,855, $p < 0,001$; sensitivity 85,6%, specificity 90,1%. **Conclusion.** A new method using the “SEMOGRAPH” information system, which eliminates the doctor’s subjectivity and the need to process questionnaires manually, in comparison with the “gold standard” — the MMSE scale, allowed for an accurate verification of cognitive impairment in hypertensive patients with long COVID.

Key words: hypertension, prolonged post-COVID syndrome, diagnosis of cognitive impairment

For citation: Masalkina OV, Koziolova NA, Belousov KI. A new diagnostic method for cognitive impairment in hypertensive patients with long COVID. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(3):265–273. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2528>. EDN: TQZEXO

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. мировая статистика зафиксировала 47 млн больных с деменцией, число которых неуклонно увеличивается, и, согласно прогнозам, может вырасти до 75 млн к 2030 г. и до 132 млн пациентов — к 2050 г. [1].

Частота верификации постковидного синдрома варьирует в широких пределах от 4 до 40% [2, 3].

В систематическом обзоре было показано, что самыми частыми симптомами постковидного синдрома являются одышка, усталость, когнитивные нарушения [4]. В метаанализе, в котором участвовали 412 957 пациентов с COVID-19, общая доля пациентов с вновь выявленными когнитивными нарушениями составила 65% (95% ДИ [44,81]) [5]. У больных, перенесших НКВИ, даже спустя 2 года после ее развития, распространенность когнитивных нарушений составляет 30,6%, при отсутствии симптомов до заболевания [6].

Особого внимания заслуживают пациенты с гипертонической болезнью (ГБ), перенесшие НКВИ. Известно, что высокое АД, нарушения его суточного ритма и большая вариабельность являются самостоятельными факторами риска когнитивных нарушений.

Несмотря на используемые в клинической практике методы диагностики когнитивных нарушений, проблема остается нерешенной. Отсутствуют надежные, широкодоступные, простые в обработке, без субъективной оценки врача, шкалы и опросники для ранней диагностики когнитивных нарушений.

Нейрофизиологические исследования, которые включают различные скрининговые шкалы деменции, такие как Mini-Cog, MMSE (Mini-mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), не позволяют выявить имеющиеся когнитивные нарушения у 10–80% больных даже при дополнительном опросе родственников. Они субъективны, не учитывают уровень образования и интеллекта пациентов до момента снижения когнитивных функций [7–9].

Оценка функционального статуса с применением стандартизированных шкал, таких как опросник функциональной активности (FAQ) по R. Preffer et al. (1982), опросник ADL (Activity in Daily Living), имеет крайне низкую специфичность для определения наличия когнитивных нарушений.

Нейровизуализирующие методы исследования головного мозга для диагностики когнитивных нарушений дорогостоящи, требуют высокого профессионального уровня исследователя, а самое глав-

ное — имеют низкую специфичность без сопоставления с клиническими данными [10, 11].

Некоторые лабораторные маркеры анализа спинномозговой жидкости на наличие бета-амилоида и фосфорилированного тау-протеина могут дать дополнительную информацию о наличии возможных когнитивных нарушений при сочетании с нейровизуализирующими методиками. Но они не могут быть рекомендованы для скрининга в силу инвазивности, трудоемкости и низкой специфичности [12, 13].

Таким образом, у больных ГБ с длительным постковидным синдромом доказаны высокая частота и большая продолжительность когнитивных нарушений, а надежность и доступность существующих методов их диагностики не удовлетворяют в полной мере ни пациентов, ни врачей. Это определяет необходимость поиска новых способов их определения с целью минимизации негативных последствий постковидного синдрома в целом.

Цель исследования — определить эффективность нового способа диагностики когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом 21 апреля 2020 года. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование.

В течение 3 лет при обращении в поликлинику среди 878 больных ГБ было выявлено 205 пациентов (23,4%) с длительным постковидным синдромом согласно критериям NICE [14], которые в соответствии с критериями включения и невключения были отобраны для исследования.

Критерии включения: амбулаторные пациенты с ГБ в анамнезе и впервые выявленной АГ в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции и мазка на коронавирус SARS-CoV-2, давностью более 3 месяцев с симптомами постковидного синдрома, не имеющие в анамнезе до НКВИ признаков когнитивных нарушений.

Критериями невключения в исследование явились: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев; при обращении острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, миокардит, кардиомио-

птии, хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая посттромбоэмболическая болезнь, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт в анамнезе, клапанные пороки, другие острые воспалительные и инфекционные заболевания; тяжелые заболевания печени, требующие постоянной терапии, хроническая болезнь почек 5-й стадии, в том числе диализ, трансплантация почки в анамнезе; тяжелые заболевания крови и ревматические заболевания, требующие постоянной терапии; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы; сахарный диабет 1-го типа; онкологические заболевания в анамнезе и активный рак; отказ от подписания информированного согласия и трудности контакта с пациентом (отсутствие связи, сложная логистика для осуществления очных визитов и т. п.).

Пациенты, отобранные для исследования, были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия когнитивных нарушений.

«Золотым стандартом» для выявления когнитивных нарушений считали краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Интерпретация результатов шкалы MMSE была следующей: 28 баллов — легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов — умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла — легкая деменция; 10–19 баллов — умеренная деменция; < 10 баллов — тяжелая деменция.

Для оценки эффективности нового способа выявления когнитивных нарушений была использована многопользовательская информационная система «СЕМОГРАФ» [<https://semograph.com/>] как инструмент для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде свободной речи на вопросы специально разработанной анкеты, составленной таким образом, чтобы вопросы отражали состояние всех сфер когнитивных функций человека с учетом взаимосвязи с инфекцией COVID-19. Аналогов способу диагностики когнитивных нарушений у пациентов, перенесших НКВИ, с помощью полиметрического анализа лингвистических данных в информационной системе «СЕМОГРАФ», в доступной научной медицинской литературе не найдено.

Аргументация нового метода диагностики когнитивных нарушений:

- 1) повышение точности диагностики когнитивных нарушений, особенно на ранних стадиях заболевания;
- 2) простота выполнения исследования;
- 3) исключение инвазивных инструментальных и лабораторных методов исследования;
- 4) исключение субъективной оценки врача.

Новый метод диагностики когнитивных нарушений был реализован путем применения специально разработанной анкеты для больного, перенесшего НКВИ, за счет полиметрического анализа лингвистических данных в ответах больных в виде «свободной речи» с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ».

Специально разработанная анкета включала 9 разделов со следующими вопросами:

1. Как повлияла на Вас новая коронавирусная инфекция? Есть у Вас нарушения в восприятии информации? Вы понимаете все, что Вам говорят? Стали ли Вы хуже слышать? Появились ли у Вас парестезии (тактильные нарушения)? Изменилось ли у Вас зрение (появилось ли расплывчатость перед глазами, мелькание мушек, исчезают ли поля зрения? Изменился ли у Вас вкус (извращение вкуса)? Изменилось ли обоняние?

2. Есть ли проблемы с памятью? О чем Вы забываете: о прошлом, настоящем? Сколько раз надо повторить фразу, чтобы ее запомнить (фамилию, цифры, даты)? Можете ли Вы запомнить номер телефона? При знакомстве Вам представляется человек, как быстро Вы запоминаете фамилию, имя и отчество человека и как быстро вспоминаете фамилию, имя и отчество человека?

3. Возникают ли у Вас проблемы с повседневной деятельностью (повседневный алгоритм действий на работе, дома)? После новой коронавирусной инфекции Вы делаете всю работу как обычно или что-то поменялось?

4. Забываете ли Вы слова, трудно ли подбираете слова в разговоре, при написании текста? Понимаете ли Вы своего собеседника? Рассказываете ли Вы дважды или многократно одну и ту же историю? Обижаетесь ли Вы, когда Вам говорят, что Вы уже говорили об этом? Но Вы все равно продолжаете говорить об этом?

5. Внимательны ли Вы?

6. Быстро ли Вы переключаетесь на другую работу?

7. Как Ваш сон?

8. Как Ваше настроение?

9. Какие тактильные нарушения появились у Вас после перенесенной новой коронавирусной инфекции?

Ответы пациентов записывались на диктофон. Полученный аудиофайл записанной речи преобразовывали в текстовый формат (транскрибация). Далее текстовый файл вносили в информационную систему «СЕМОГРАФ», с помощью которой производился семантический анализ информационных массивов на основе классификации реплик и метаданных пациента (пол, психологические харак-

теристики, профессия, возраст и т.п.). Заключение о наличии и выраженности у больного нарушений определенных функций когнитивной сферы определялось по семантической карте на основе корреляции лингвистических параметров речи больных с социальными, психологическими характеристиками личности, хранящимися в системе. Система ищет в ответах совпадения ключевых слов, словосочетаний, фраз, терминов, предложений и т.п., отражающих когнитивные нарушения, по всем блокам вопросов, с хранящимися в системе. В дальнейшем по количеству и частоте совпадений хранящихся в системе ключевых слов, словосочетаний, фраз, терминов, предложений и т.п., отражающих когнитивные нарушения, и в ответах больных на вопросы анкеты строится диаграмма структуры и выраженности когнитивных нарушений (семантическая карта) с использованием средств визуальной аналитики, позволяющей выявить наличие изменений когнитивных функций и их связь (следствие) с перенесенной НКВИ.

Нарушение определенной функции когнитивной сферы представляется в виде кругов, отличающихся по цвету. Чем выше частота совпадений по какой-либо нарушенной функции когнитивной сферы, тем больше диаметр круга этой нарушенной функции. Линиями на диаграмме показана связь нарушенных когнитивных функций с различными периодами НКВИ.

Таким образом, заключение о наличии и выраженности у больного нарушений определенных функций когнитивной сферы определяется по се-

мантической карте на основе корреляции лингвистических параметров речи больных с социальными, психологическими характеристиками личности, хранящимися в системе, с использованием средств визуальной аналитики.

Использование данной информационной системы как инструмента при обработке и анализе анкеты, разработанной для выявления когнитивных нарушений, позволяет обеспечить простоту, воспроизводимость, широкую доступность предложенного метода, исключить субъективизм врача при оценке анкеты в ручном режиме, ускорить процесс получения объективного заключения для ранней диагностики когнитивных нарушений у больных во время и после НКВИ.

Для наглядности представляется транскрибация аудиофайла ответов на анкету больной Ш., 36 лет, которые в последующем были занесены в информационную систему «СЕМОГРАФ»:

«Нет, плохо у меня, вот были, даже бывает, куда-то иду в комнату зачем-то, зачем иду и забываю, то есть даже вот такая быстрая. Ну вот руки у меня вот эти так год уже, шас конечно, меньше, вот это трясет, как это, триммер, треммер тоже. Да нет, слух нормально, вот со зрением, мне кажется, я иногда всматриваться начала, хотя у меня вообще идеальное, вкус у меня пропал. Да я не знаю, на болезнь вообще раздражительная» (свободная речь пациентки записана без правок).

На рисунке 1 воспроизведена семантическая карта, представляющая заключение о наличии и выраженности когнитивных нарушений у больной Ш.

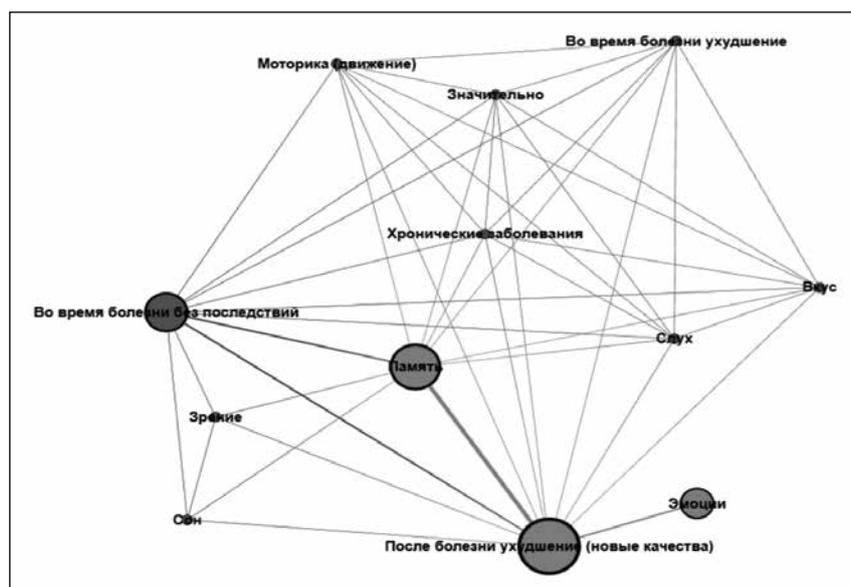


Рисунок 1. Семантическая карта, представляющая заключение о наличии и выраженности когнитивных нарушений у больной Ш. и их взаимосвязь с НКВИ, сформированная информационной системой «СЕМОГРАФ»

и их взаимосвязь с НКВИ, сформированная информационной системой «СЕМОГРАФ».

По данным семантической карты, у больной значительно нарушена память, как во время, так и после болезни, в меньшей степени праксис (способность выполнять последовательные комплексы движений и совершать целенаправленные действия по выработанному плану), как во время НКВИ, так и после ее развития. Пациентка эмоционально лабильна после перенесенной НКВИ.

Ниже представлена транскрибация аудиофайла анкетирования пациента М., 22 года, с ответами в виде «свободной речи» с последующим их занесением в информационную систему «СЕМОГРАФ». «Все осталось так же, мыслительные процессы не нарушены, агрессии к людям никакой нет, фактически мои умственные способности остались на том же уровне, и болезнь на них никак не повлияла» (свободная речь пациента воспроизводится без правок).

На рисунке 2 воспроизведена семантическая карта, представляющая заключение об отсутствии когнитивных нарушений у больного М., перенесшего НКВИ, сформированная информационной системой «СЕМОГРАФ».

Диагноз ГБ был реклассифицирован или выявлялся впервые в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) [15].

Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, суточное мониторирование АД.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. и онлайн-калькулятора Johns Hopkins Medicine для ROC-анализа оценки эффективности нового метода выявления когнитивных нарушений. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, определялась медиана с нижним и верхним квартилем (Med [LQ; UQ]) или 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей применялся критерий Стьюдента, при сравнении показателей, не соответствующих закону нормального распределения, для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий χ^2 . При сравнении двух групп статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Для оценки эффективности нового метода выявления когнитивных нарушений у больных ГБ с длитель-

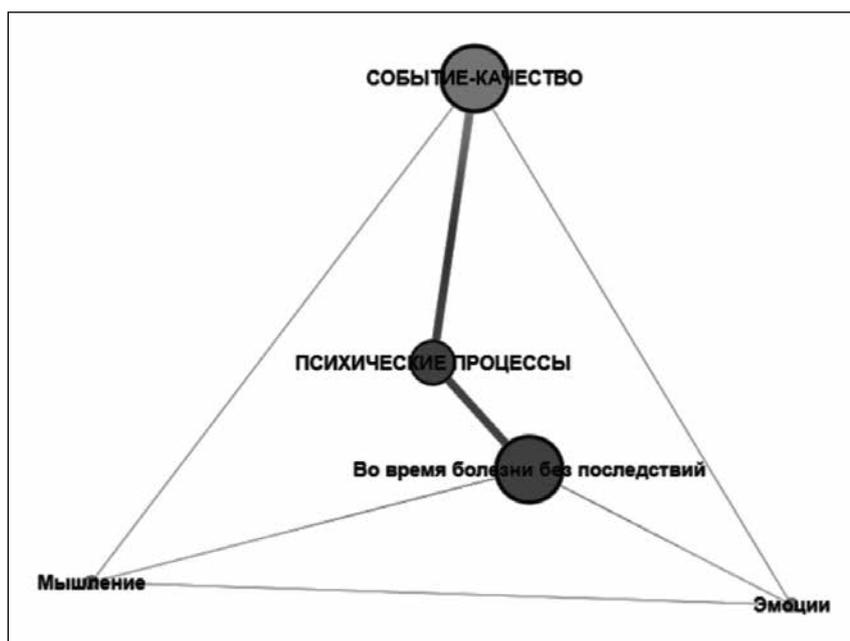


Рисунок 2. Семантическая карта, представляющая заключение об отсутствии когнитивных нарушениях у больного М., перенесшего НКВИ, сформированная информационной системой «СЕМОГРАФ»

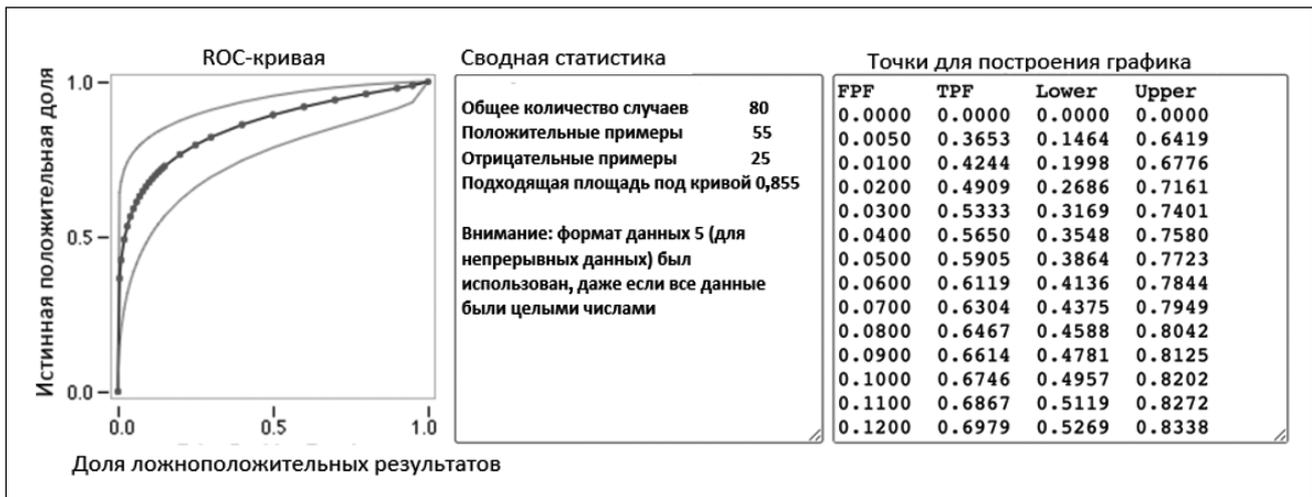


Рисунок 3. ROC-анализ для оценки эффективности метода выявления когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ»

Примечание: FPF (false positive fraction) — ложноположительные результаты; TPF (true positive fraction) — истинно положительные результаты; Lower — ниже; Upper — выше.

ным постковидным синдромом использовали метод построения ROC-кривой с расчетом количественного показателя AUC > 0,5 при $p < 0,05$, его чувствительности и специфичности.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $57,2 \pm 12,4$ года, средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 7,3 [3,2; 12,8] месяца.

Среди 205 больных ГБ с длительным постковидным синдромом у 74 (36,1%) обследуемых выявлены когнитивные нарушения с помощью шкалы MMSE, у 80 (39,0%) — с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ». Для оценки диагностической ценности нового метода выявления когнитивных нарушений в сравнении с «золотым стандартом» — шкалой MMSE — был выполнен ROC-анализ (рис. 3).

Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом (шкалой MMSE) позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6%, специфичность 90,1%.

Обсуждение

В нашем исследовании частота развития когнитивных нарушений среди больных ГБ с длительным постковидным синдромом при использовании нового метода диагностики более высокая по сравнению

со шкалой MMSE: 39,0% против 36,1%, но без статистически значимых различий ($p = 0,610$). У больных, перенесших НКВИ, распространенность когнитивных нарушений, по данным литературы, достигает 20–40% в зависимости от сроков после ее начала и тяжести заболевания [16–18]. Известно, что и другие возбудители инфекций, такие как вирусы Herpes simplex и Herpes zoster, Powassan virus, бактерии borreliosis, могут вызывать когнитивные нарушения, при развитии которых также требуются их ранняя диагностика и коррекция [19, 20].

Предложенный нами новый способ диагностики когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом с использованием искусственного интеллекта прост, доступен, легко воспроизводим, исключает субъективизм врача и ускоряет получение заключения. Наш способ отличается от других методик с использованием искусственного интеллекта собственной специально разработанной анкетой для больных и используемым инструментом (информационная система «СЕМОГРАФ») для ее обработки. Многие авторы, так же, как и мы, считают, что свободная речь может обеспечивать лучшую воспроизводимость психологических и поведенческих изменений по сравнению с анкетами с заранее подготовленными вариантами ответов на вопросы, особенно у пациентов, переболевших COVID-19 [21]. В несистематическом обзоре исследований К. Ćosić с соавторами (2021) на основе опубликованных результатов ряда исследований приводится широкий спектр приемов выявления речевых особенностей для оценки и прогнозирования расстройств психического здоровья,

которые включают: вокальные упражнения; чтение нейтральных или эмоционально заряженных слов, предложений или отрывков текстов с индукцией настроения или без нее с помощью изображений или видео; свободная речь при описании эмоционально возбуждающих событий или во время интервью, проводимых людьми или виртуальными агентами. Из программных инструментов искусственного интеллекта для более точной оценки психических расстройств среди пациентов с COVID-19 в обзоре представлена программа Linguistic Inquiry and Word Count (LIWC) для нейропрограммирования, которая широко используется в проектах по психическому здоровью. В дополнение к LIWC часто применяются и другие лингвистические инструменты, такие как языковые модели N-грамм, эмоциональные тезаурусы, такие как WordNet-affect, и нормативные базы данных, такие как Affective Norm for English Words (ANEW). Мы в работе использовали российскую информационную систему «СЕМОГРАФ» в виде инструмента обработки и анализа свободной речи больных, перенесших НКВИ, при устных ответах на вопросы анкеты. Информационная система «СЕМОГРАФ» впервые нами применена в медицинской практике. Недостатки инструментов искусственного интеллекта, представленных в обзоре, следующие: недоступность инструментов для российской популяции: платный доступ, английский язык; сложная и многоэтапная методика анализа с использованием искусственного интеллекта, надежность которого как инструмента исследования ставится под сомнение; невысокая воспроизводимость.

Ограничением данного исследования является отсутствие достаточного объема данных у больных до НКВИ, позволяющих более точно исключить наличие когнитивных нарушений в анамнезе.

Выводы

Среди 205 больных ГБ с длительным постковидным синдромом у 74 (36,1%) обследуемых выявлены когнитивные нарушения с помощью шкалы MMSE, у 80 (39,0%) — с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ». Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с «золотым» стандартом — шкалой MMSE — позволил с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом: площадь под ROC-кривой составила 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6%, специфичность 90,1%.

Финансирование/Funding

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы. / The study was conducted with the support of the authors' own funds.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. World Health Organization. Dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [updated 2023 Mar 15; cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1785. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19264-5>
3. Al-Oraibi A, Woolf K, Naidu J, Nellums LB, Pan D, Sze S, et al. Global prevalence of long COVID and its most common symptoms among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Public Health*. 2025;3(1):e000269. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2023-000269>
4. Morgan S, Smith JM, Thomas B, Moreno M, Visovsky C, Beckie T. Risk factors and predictors for persistent dyspnea post-COVID-19: a systematic review. *Clin Nurs Res*. 2025;34(3-4):195–212. <https://doi.org/10.1177/10547738251314076>
5. Fernandez-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Macasaet R, Velasco JV, Catahay JA, Ver AT, et al. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2024;88(2):77–88. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.12.004>
6. Ollila H, Tiainen M, Pihlaja R, Koskinen S, Tuulio-Henriksson A, Salmela V, et al. Subjective cognitive, psychiatric, and fatigue symptoms two years after COVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *Brain Behav Immun Health*. 2025;45:100980. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.100980>
7. Liu H, Huo Q, Li F, Luo X, Deng R. Machine learning applied to mild cognitive impairment: bibliometric and visual analysis from 2015 to 2024. *Front Neurol*. 2025;16:1587441. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1587441>
8. Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, Martino P, Murray J, Calandra M, et al. 45 Years of the mini-mental state examination (MMSE): A perspective from Ibero-America. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(4):384–387. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2021-0097>
9. Iardi CR, Menichelli A, Michelutti M, Cattaruzza T, Mangano P. Optimal MoCA cutoffs for detecting biologically-defined patients with MCI and early dementia. *Neurol Sci*. 2023;44(1):159–170. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06422-z>
10. Huang SH, Hsiao WC, Chang HI, Ma MC, Hsu SW, Lee CC, et al. The use of individual-based FDG-PET volume of interest in predicting conversion from mild cognitive impairment to dementia. *BMC Med Imaging*. 2024;24(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12880-024-01256-x>
11. Li B, Zeng B, Zeng P, Luo D, Yin F, Dong X, et al. Hippocampal-subfield macro- and microstructural changes in cerebral small vessel disease with mild cognitive impairment. *J Affect Disord*. 2025;384:12–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.05.027>
12. Ossenkoppele R, Salvadó G, Janelidze S, Binette AP, Bali D, Karlsson L, et al. Prediction of future cognitive decline among cognitively unimpaired individuals using mea-

sures of soluble phosphorylated tau or tau tangle pathology. *medRxiv* [Preprint]. 2024;2024.06.12.24308824. <https://doi.org/10.1101/2024.06.12.24308824>

13. Sperling RA, Donohue MC, Rissman RA, Johnson KA, Rentz DM, Grill JD, et al. Amyloid and tau prediction of cognitive and functional decline in unimpaired older individuals: Longitudinal data from the A4 and LEARN studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(4):802–813. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.122>

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. London: NICE; 2022 [cited 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

15. 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 2024*. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.

Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>

16. van der Feltz-Cornelis C, Turk F, Sweetman J, Khunti K, Gabbay M, Shepherd J, et al. Prevalence of mental health conditions and brain fog in people with long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;88:10–22. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.02.009>

17. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>

18. Gorenshstein A, Liba T, Leibovitch L, Stern S, Stern Y. Intervention modalities for brain fog caused by long-COVID: systematic review of the literature. *Neurol Sci*. 2024;45(7):2951–2968. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07566-w>

19. Thapa S, Shah S, Bhattarai A, Yazdan Panah M, Chand S, Mirmosayyeb O. Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024;7(3): e1941. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1941>

20. Kakoullis L, Vaz VR, Kaur D, Kakoulli S, Panos G, Chen LH, et al. Powassan virus infections: a systematic review of published cases. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(12):508. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8120508>

21. Ćosić K, Popović S, Šarlija M, Kesedžić I, Gambiraža M, Dropuljić B, et al. AI-based prediction and prevention of psychological and behavioral changes in ex-COVID-19 patients. *Front Psychol*. 2021;12:782866. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.782866>

Вклад авторов

О. В. Масалкина — сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, статистическая обработка данных, редактирование текста, сопровождение программного обеспечения; Н. А. Козиолова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, сопровождение программного обеспечения, критический обзор, утверждение текста рукописи, научное редактирование, научное руководство; К. И. Белоусов — анализ данных, сопровождение программного обеспечения. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

O. V. Masalkina — data collection, data analysis, manuscript writing, statistical processing of data, text editing, software maintenance; N. A. Koziolova — study concept, study design, manuscript writing, software support, critical review, manuscript approval, scientific editing, scientific supervision; K. I. Belousov — data analysis, сопровождение программного обеспечения, software maintenance. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Масалкина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID 0009-0006-3364-0591, e-mail: omasalkina@mail.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID 0000-0001-7003-5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Белоусов Константин Игоревич — доктор философских наук, профессор кафедры теоретического и прикладного языкознания ПГНИУ, научный руководитель лаборатории социокогнитивной и компьютерной лингвистики ПГНИУ, ORCID 0000-0003-4447-1288, e-mail: belousov@semograph.com.

Author information

Olga V. Masalkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician Ye. A. Wagner; ORCID 0009-0006-3364-0591, e-mail: omasalkina@mail.ru;

Natalya A. Koziolova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician Ye. A. Wagner; e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Konstantin I. Belousov, MD, PhD, Professor, Department of Theoretical and Applied Linguistics; Scientific Director, Laboratory of Sociocognitive and Computational Linguistics, PSNRU. ORCID 0000-0003-4447-1288, e-mail: belousov@semograph.com.