

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

## Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1830–1903)

Том 19 | №4 | 2022

Vol. 19 | No. 4 | 2022



# Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 19, №4, 2022

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.  
Год основания журнала – 2004.

## Главный редактор

**Чазова Ирина Евгеньевна**  
академик РАН, д.м.н., проф.,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр  
кардиологии, Москва, Россия

## Заместители главного редактора

**Бойцов Сергей Анатольевич**,  
академик РАН, д.м.н., проф.,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр  
кардиологии, Москва, Россия

**Остроумова Ольга Дмитриевна**,  
д.м.н., проф., Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Карпов Юрий Александрович**,  
д.м.н., проф., Национальный  
медицинский исследовательский  
центр кардиологии,  
Москва, Россия

**Подзолков Валерий Иванович**,  
д.м.н., проф., Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Ответственный секретарь

**Жернакова Юлия Валерьевна**,  
д.м.н., ученый секретарь,  
Институт клинической кардиологии  
им. А.Л. Мясникова,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр  
кардиологии, Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

**Галевич Альберт Сарварович**, академик АН Республики Татарстан,  
д.м.н., проф., Российское кардиологическое общество,  
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

**Фомин Виктор Викторович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,  
Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кобалава Жанна Давидовна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,  
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Кухарчук Валерий Владимирович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,  
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., проф., Российский национальный  
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Россия

**Наконечников Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., Российский  
национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., проф., Волгоградский  
государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Небиеридзе Давид Васильевич**, д.м.н., проф., Национальный  
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической  
медицины, Москва, Россия

**Щепкова Елена Владимировна**, д.м.н., проф., Институт клинической  
кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Виигимаа Маргус**, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет,  
Таллин, Эстония

**Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна**, д.м.н., проф.,  
Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия

**Доминичак Анна Ф.**, д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

**Зелвеян Парунак Арутюнович**, д.м.н., проф.,  
Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

**Курбанов Равшанбек Давлетович**, д.м.н., проф.,  
Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский  
специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

**Сиренко Юрий Николаевич**, д.м.н., проф., Институт кардиологии  
им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

**Манчиа Джузеппе**, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

**Нилссон Петер М.**, проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

## Редакционный совет

**Литвин Александр Юрьевич**, д.м.н., Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии,  
Москва, Россия

**Мартынюк Тамара Витальевна**, д.м.н.,  
Национальный медицинский исследовательский  
центр кардиологии, Москва, Россия

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., проф.,  
Тихоокеанский государственный медицинский  
университет, Владивосток, Россия

**Огарков Михаил Юрьевич**, д.м.н., проф.,  
Новокузнецкий государственный институт  
усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

**Перелеч Никита Борисович**, д.м.н., проф.,  
Санкт-Петербургский государственный университет,  
Санкт-Петербург, Россия

**Петричко Татьяна Алексеевна**, д.м.н., проф.,  
Институт повышения квалификации специалистов  
здравоохранения, Хабаровск, Россия

**Рогоза Анатолий Николаевич**, д.б.н., проф.,  
Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии, Москва, Россия

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., проф.,  
Кубанский государственный медицинский университет,  
Краснодар, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., проф.,  
Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии, Москва, Россия

**Чихладзе Новелла Михайловна**, д.м.н., проф.,  
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,  
Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии, Москва, Россия

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., проф.,  
Национальный медицинский исследовательский центр  
терапии и профилактической медицины,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-83917.

Периодичность: 4 раза в год.  
УЧРЕДИТЕЛЬ: ООО «ИнтерМедсервис»  
Префикс DOI: 10.38109

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 3 тыс. экз.  
Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями  
для авторов и публичным авторским договором: syst-hypertension.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции  
журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals  
(DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-  
практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени  
кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки  
России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

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

Все права защищены. 2022 г.

## КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

## ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»  
Адрес: 121069, Россия,  
г. Москва, Столовый пер., д. 6  
E-mail: og@intermed.services

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121552, Россия, г. Москва,  
ул. Оршанская, д. 5  
Телефон: +7 (495) 414-62-70  
E-mail: editor@syst-hypertension.ru  
Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

Дизайн: ИП Егорычева Екатерина  
Валерьевна

## ТИПОГРАФИЯ

ООО «МедиаКолор»  
127273, Россия, г. Москва,  
Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 19.12.2022  
Дата выхода в свет: 30.12.2022

# Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 19, №4, 2022

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension. The Journal has been issued since 2004.

## Editor-in-Chief

**Irina E. Chazova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

## Deputies Editor-in-Chief

**Sergey A. Boytsov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

**Olgad O. Ostroumova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov  
Russian National Research Medical  
University, Moscow, Russia

**Yury A. Karpov**,  
M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Moscow, Russia

**Valery I. Podzolkov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov  
First Moscow State Medical  
University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

## Responsible Secretary

**Juliya V. Zhernakova**,  
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute  
of Clinical Cardiology, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Pirogov Russian  
National Research Medical  
University, Moscow, Russia

## Editorial Board

**Albert S. Galjavich**, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology,  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Victor V. Fomin**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, Russia

**Jeanna D. Kobalava**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University  
of Russia, Moscow, Russia

**Valery V. Kukharchuk**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Oksana A. Kislyak**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research  
Medical University, Moscow, Russia

**Sergey N. Nakonechnikov**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Moscow, Russia

**Sergey V. Nedogoda**, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical  
University, Volgograd, Russia

**David V. Nebieridze**, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center  
for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Elena V. Oshchepkova**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Margus Viigimaa**, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology,  
Tallinn, Estonia

**Ainagul S. Dzhumagulova**, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic  
University, Bishkek, Kyrgyzstan

**Anna F. Dominiczak**, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow,  
Glasgow, Scotland

**Parunak A. Zelveyan**, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center,  
Yerevan, Armenia

**Ravshanbek D. Kurbanov**, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research  
Institute, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

**Yuriy N. Sirenko**, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology,  
Kiev, Ukraine

**Giuseppe Mancina**, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

**Peter M. Nilsson**, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

## Editorial Council

**Alexander Yu. Litvin**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Tamila V. Martynyuk**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Vera A. Nevzorova**, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State  
Medical University, Vladivostok, Russia

**Mikhail Yu. Ogarkov**, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk  
State Institute for Postgraduate Training of Physicians,  
Kemerovo, Russia

**Nikita B. Perepech**, M.D., Ph.D., Professor,  
Saint Petersburg State University,  
Saint Petersburg, Russia

**Tatyana A. Petrichko**, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate  
Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

**Anatoliy N. Rogozha**, D. Sci. (Biol.), Professor, National  
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Vitaliy V. Skibitskiy**, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State  
Medical University, Krasnodar, Russia

**Sergey N. Tereshchenko**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Novella M. Chikhladze**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov  
Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research  
Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Svetlana A. Shalnova**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center for Therapy and Preventive  
Medicine, Moscow, Russia

**Marina V. Shestakova**, M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences, National Medical  
Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information  
Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-83917.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: LLC «InterMedservis»

DOI Prefix: 10.38109

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 3 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 39212.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement  
before submitting an article. Information for authors at syst-hypertension.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official  
standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

The Journal is included in the following international databases and information and reference  
publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory

of Open Access Journals (DOAJ),

Dimensions, Ulrich's

Periodicals Directory.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition  
are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written  
consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

## SALES DEPARTMENT

**E-mail:** reklama@syst-hypertension.ru

## PUBLISHING HOUSE

«InterMedservis»

**Address:** 121069, Russia, Moscow,

Stolovy lane, 6

**E-mail:** og@intermed.services

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 121069, Russia, Moscow,

Stolovy lane, 6

**Phone:** +7 [495] 414-62-70

**E-mail:** editor@syst-hypertension.ru

**Editor of the issue:** Goncharova E.A.

**Design:** Individual Entrepreneur

Egorycheva Ekaterina Valerievna

## PRINTING HOUSE

LLC MediaKolor

127273, Russia, Moscow,

Signal passage, 19

**Signed to print:** 19.12.2022

**Date of publication:** 30.12.2022

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек**

Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Андреевская М.В., Чазова И.Е.

5

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Распределение жировых депо у лиц молодого возраста**

**с различным метаболическим фенотипом**

Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А., Блинова Н.В., Азимова М.О., Шарф Т.В.,

Коносова И.Д., Масенко В.П., Чазова И.Е.

17

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Суточные профили артериального давления у больных артериальной гипертензией  
различных психотипов**

Цибульская Н.Ю.

27

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия: распространенность,  
методы коррекции терапии**

Юдин И.Г., Фомин В.В.

31

---

## ОБЗОР

**Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм  
развития осложнений**

Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В.

37

---

## ОБЗОР

**Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в палитре современной  
специфической терапии прекапиллярной легочной гипертензии:**

**от патофизиологического базиса к результатам актуальных исследований**

Мусашайхова С.А., Трухин Д.И., Валиева З.С., Мартынюк Т.В.

45

---

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример**

Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., Юраж М.В., Миронова О.Ю.

53

---

# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function**

Nataliya V. Blinova, Yuliya V. Zhernakova, Marina O. Azimova, Marina V. Andreevskaya, Irina E. Chazova

5

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Distribution of fat stores in young adults with different metabolic phenotypes**

Ekaterina A. Zheleznova, Yuliya V. Zhernakova, Merab A. Shariya, Nataliya V. Blinova, Marina O. Azimova, Tatyana V. Sharf, Irina D. Konosova, Valeriy P. Masenko, Irina E. Chazova

17

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Daily profiles of blood pressure in patients with arterial hypertension of various psychotypes**

Natalia Yu. Tsibulskaya

27

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Uncontrolled and resistant arterial hypertension: prevalence, methods of modification of therapy**

Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

31

---

## REVIEW

### **Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications**

Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova

37

---

## REVIEW

### **Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in the palette of modern specific therapy for precapillary pulmonary hypertension: from the pathophysiological basis to the results of current research**

Sayna A. Musashaykhova, Dmitriy I. Trukhin, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk

45

---

## CASE REPORT

### **Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report**

Maria A. Isaikina, Evgenia S. Pyatigorets, Georgii O. Isaev, Marta V. Yurazh, Marta V. Yurazh, Olga Iu. Mironova

53

---



# Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек

\*Блинова Н.В.<sup>1</sup>, Жернакова Ю.В.<sup>1</sup>, Азимова М.О.<sup>2</sup>, Андреевская М.В.<sup>1</sup>, Чазова И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация;

## Аннотация

**Цель:** оценка функции почек и почечной гемодинамики у лиц с ожирением на различных этапах кардиометаболического континуума, включая метаболически здоровое абдоминальное ожирение (МЗАО) без метаболического синдрома (МС), МС и сахарный диабет (СД) 2 типа.

**Материалы и методы:** в настоящем исследовании представлен анализ выборки (n = 156), состоящей из лиц с абдоминальным ожирением (АО) в возрасте 18-45 лет. Методы исследования включали антропометрические измерения, лабораторные (общий холестерин (ХС), триглицериды, ХСЛПВП, ХСЛПНП, мочевая кислота, креатинин, цистатин С, глюкоза, инсулин, с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, адипонектин, лептин, скорость клубочковой фильтрации) и инструментальные исследования (УЗИ почек и ультразвуковое доплеровское сканирование почечных артерий, МСКТ с определением жировых депо).

**Результаты:** установлено, что функция почек (СКФ) и почечный кровоток тесно связаны с размерами жировых депо, как системных (интраабдоминальный жир), так и локальных (периренальный жир и жир почечного синуса). У лиц с МЗАО наблюдается некоторое снижение СКФ по сравнению со здоровыми лицами и повышение пульсационного индекса (PI), что свидетельствует о повышении периферического сосудистого сопротивления кровотоку. У лиц с МС и СД 2 типа эти изменения выражены в еще большей степени.

**Выводы:** таким образом, выявление нарушений почечной гемодинамики на самых ранних этапах кардиометаболического континуума позволит выделить лиц с высоким почечным и сердечно-сосудистым риском.

**Ключевые слова:** ожирение, жировые депо, метаболический синдром, почки, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, кардиометаболический континуум, поражение органов-мишеней

**Для цитирования:** Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Андреевская М.В., Чазова И.Е. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. Системные гипертензии. 2022;19(4):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 22.11.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

## Сведения об авторах:

\***Автор, ответственный за переписку:** Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., с.н.с. отд. гипертензии, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)414-61-86; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Азимова Марина Олеговна**, к.м.н., врач-кардиолог, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация; тел.: +79261303995; e-mail: marinaazimova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Андреевская Марина Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник, отдела ультразвуковых методов исследования, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; +79161234359; e-mail: marineracrim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5917-0205

**Чазова Ирина Евгеньевна**, д.м.н., академик РАН, руководитель отдела гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)415-52-05; e-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

# The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function

\* Nataliya V. Blinova<sup>1</sup>, Yuliya V. Zhernakova<sup>1</sup>, Marina O. Azimova<sup>2</sup>, Marina V. Andreevskaya<sup>1</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 31, st. Lobachevsky d. 42, building 1, Moscow 119415, Russian Federation;

## Abstract

**Objective:** To assess renal function and renal hemodynamics in obese individuals at various stages of the cardiometabolic continuum, including metabolically healthy abdominal obesity (MHAO) without metabolic syndrome (MS), MS, and type 2 diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods:** The sample (n = 156) consisting of individuals with abdominal obesity (AO) aged 18–45 years. Study methods included anthropometric measurements, laboratory (total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, uric acid, creatinine, cystatin C, glucose, insulin, with calculation of HOMA-IR, adiponectin, leptin, glomerular filtration rate) and instrumental examinations (renal ultrasound and renal artery duplex scanning, CT with determination of fat depots).

**Results:** Renal function (GFR) and renal blood flow were to be strongly related to fat depot sizes, both systemic (intraabdominal fat) and local (perirenal fat and renal sinus fat) depot. In persons with MHAO, there is a slight decrease in GFR compared to healthy persons and an increase in the pulse index (PI), which indicates an increase in peripheral vascular resistance to blood flow. In individuals with MS and type 2 DM, these changes are even more pronounced.

**Conclusions:** Thus, the identification of renal hemodynamic disorders at the early stages of the cardiometabolic continuum will allow highlighting persons with high renal and cardiovascular risk

**Keywords:** obesity, fat depot, metabolic syndrome, kidney, arterial hypertension, abdominal obesity, cardiometabolic continuum, target organ damage.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is not conflict of interest.

**For citation:** Nataliya V. Blinova, Yuliya V. Zhernakova, Marina O. Azimova, Marina V. Andreevskaya, Irina E. Chazova. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):5-15 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>

## Information about authors:

\***Corresponding author: Nataliya V. Blinova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Yuliya V. Zhernakova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Marina O. Azimova, Cand. of Sci. (Med.), Cardiologist, City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation; e-mail: marinaazimovaa@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Marina V. Andreevskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; +79161234359; e-mail: marineracrim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5917-0205

**Irina E. Chazova**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Ожирение является одной из современных эпидемий. В течение последних трех десятилетий распространенность ожирения в мире почти удвоилась, а средний индекс массы тела (ИМТ) увеличивался на 0,4 кг/м<sup>2</sup> в десятилетие для мужчин и на 0,5 кг/м<sup>2</sup> в десятилетие для женщин [1]. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [2]. Известно, что ожирение усугубляет риск поражения органов-мишеней (ПОМ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Висцеральное ожирение приводит к диастолической дисфункции левого желудочка и является одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого же-

лудочка, даже у пациентов, не имеющих АГ, а сочетание ожирения и АГ приводит к многократному возрастанию риска сердечно-сосудистых осложнений [3,4].

Кроме этого, в настоящее время ожирение признано фактором риска развития почечной дисфункции, и в ряде исследований подтверждена связь ожирения с хронической болезнью почек (ХБП) [5], при этом прогностически более неблагоприятным является висцеральное ожирение, которое теснее связано с развитием и прогрессированием ХБП [6]. Жировая ткань почек включает в себя периренальную жировую ткань, окружающую почки и заполняющую пространство между фиброзной капсулой почек и почеч-

ной фасцией (фасцией Герота), паранефральную жировую ткань, располагающуюся в паренхиме почек, а также жировую ткань почечного синуса. Было высказано предположение, что отложение жира под фиброзной капсулой почки наряду с висцеральным ожирением приводит к увеличению уровня интерстициального давления в почках за счет сдавления сосудов, выходящих из почки, включая почечную вену и лимфатические сосуды [7-9]. Кроме этого, есть сообщения о накоплении жировой ткани в почечной паренхиме, приводящем к повреждению почек посредством липотоксичности, окислительного стресса, воспаления и фиброза.

Количественная оценка жира почечного синуса, произведенная с помощью компьютерной томографии и МРТ, достоверно ассоциировалась с почечными и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [10,11]. В исследовании, проведенном Meredit C. и соавт. в 2011 г., была показана связь между наличием эктопической жировой ткани в почечном синусе с ИМТ ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,0006$ ), с окружностью талии ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,003$ ) и интраабдоминальной жировой тканью ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,0001$ ) [10]. Haroon L. и соавт. провели исследование, целью которого была оценка связи между жировой тканью почечного синуса и контролем артериального давления (АД) на фоне приема антигипертензивной терапии [11]. В исследование было включено 205 лиц в возрасте от 55 до 85 лет, имеющих факторы риска ССЗ. С помощью МРТ определяли объем интраабдоминальной жировой ткани и ткани почечного синуса. Выявлено, что жировая ткань почечного синуса коррелировала с количеством назначенных антигипертензивных препаратов ( $p = 0,010$ ), АД высоких степеней ( $p = 0,02$ ) и размером почек ( $p = 0,001$ ). Несмотря на то, что периренальная жировая ткань представляет собой морфологически атипичную висцеральную жировую ткань, она также является источником большого количества биологически активных веществ (лептин, адипонектин, апелин, висфатин, несфатин, резистин, картонектин, адипсин) [12]. Адипокины, синтезируемые периренальной жировой тканью, могут действовать локально через межклеточную передачу сигналов или через паракринные пути на рядом расположенные органы – почки. Считается, что адипокины, высвобождаемые в системный кровоток, действуют как вазоактивные вещества или медиаторы регуляции ССС. Олигонекрозия – еще один механизм повреждения почек при ожирении. Известно, что в норме в каждой почке содержится приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков. Врожденное уменьшение общего числа нефронов даже на 20-25% приводит к выраженной гипертрофии функционирующих нефронов, гиперфилтрации, последующему развитию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности (ХПН) [13, 14]. При развитии ожирения общая площадь поверхности филтрации обычного числа нефронов не способна длительно инактивировать избыток гормонов, вырабатываемых жировой тканью. В результате даже при нормальном врожденном числе нефронов в почках развивается состояние относительной олигонекрозии (относительный дефицит массы нефронов), т.е. снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной филтрационной нагрузке (гиперфилтрации) с дальнейшими гипертрофией и гиперплазией клеток клубочков — мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Коэффициент ультрафилтрации при этом нормализуется, однако в по-

следующем при продолжающемся увеличении объема жировой ткани происходит постепенное истощение функционального почечного резерва. Gelber RP и соавт. выявили связь между степенью ожирения по ИМТ и скоростью клубочковой филтрации, используя формулу MDRD (СКФ) у 11 104 здоровых мужчин [15].

Вместе с тем механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка жировой ткани до конца не изучены и вызывают большой интерес. Исследование ПОМ у пациентов с АГ и ожирением, оценка возможного вклада эктопического (локального) ожирения в развитии ПОМ, а также поиск наиболее ранних маркеров поражения почек у лиц с ожирением и АГ позволит выделить пациентов с высоким риском развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений на самых ранних этапах кардиометаболического континуума.

**Целью** настоящей работы явилась оценка функции почек и почечечной гемодинамики у лиц с ожирением на различных этапах кардиометаболического континуума, включая абдоминальное ожирение (АО) без метаболического синдрома (МС), МС и сахарный диабет (СД) 2 типа.

## Материалы и методы

Работа проведена на базе отдела гипертонии и отдела томографии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова МЗ РФ.

В исследование было включено 156 пациентов обоего пола в возрасте 18-45 лет с абдоминальным ожирением (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), проходивших амбулаторное или стационарное обследование в отделе гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова, удовлетворяющих критериям включения/исключения. Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с изолированным абдоминальным ожирением и наличием не более одного критерия МС (фактора риска) – метаболически здоровое абдоминальное ожирение (МЗАО), при этом наличие АГ допускалось, так как АГ не относится к основным критериям МС; во 2-ю группу вошли пациенты с МС (АО плюс два критерия МС), 3 группу составили пациенты с впервые выявленным СД 2 типа. МС определялся согласно критериям «Рекомендаций по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями» и предполагал наличие абдоминального ожирения в сочетании с двумя и более из следующих факторов риска (ФР): АГ (АД  $> 140$  и/или  $> 90$  мм рт. ст.), повышение триглицеридов  $> 1,7$  ммоль/л, снижение ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,2$  ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза крови натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л) [16]. СД диагностировался при уровне гликемии натощак  $> 7,0$  ммоль/л и/или уровне глюкозы в крови через два часа после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л. Кроме этого, была сформирована группа контроля из 20 здоровых добровольцев – мужчин и женщин в возрасте 18-45 лет с нормальной окружностью талии и без ССЗ.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился сбор жалоб и анамнеза, в том числе учитывалось наличие вредных привычек, отягощенность наследственного анамнеза по ССЗ, а также объективный осмотр.

### Антропометрические методы

Окружность талии (показатель абдоминального ожирения) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. Измерения роста и массы тела производилось с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2$ .

### Лабораторные методы

В пробах венозной крови, взятой натощак из левой локтевой вены, после 12 часов голодания определялись следующие показатели: холестерин (ХС), триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевая кислота, креатинин, цистатин С, глюкоза, инсулин, с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR =  $\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Также проводился стандартный 2-х часовой тест толерантности к глюкозе с забором крови из пальца. После забора крови натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, предварительно разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 часа производился повторный забор крови для определения уровня глюкозы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [17], по уровню цистатина С с использованием формулы Ноек:  $СКФ = -4,32 + (80,35 \times 1 / \text{цистатин С (мг/л)}) [17]$ .

### Инструментальные методы

Определение параметров суточного профиля АД проводилось методом суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ-04 (Mediteck, Венгрия) с оценкой среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, среднего пульсового АД, индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ) вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток.

Ультразвуковое исследование почек и ультразвуковое доплеровское сканирование почечных артерий проводилось на аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Austria) Оценивалось их расположение, контуры, размеры, дифференцировку паренхимы и срединного комплекса (почечного синуса), размеры чашечно-лоханочной системы (при их дилатации), подвижность почек. Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось на аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Austria) конвексным датчиком с частотой 2-5 мГц и конвексным матричным датчиком с частотой 1-7 мГц в режимах цветového доплеровского картирования и импульсно-волновом в положении пациента лежа на спине из заднебокового доступа (положение датчика на средней или задней аксиллярной линии в поясничном отделе). Из этого доступа определялся кровоток в дистальной части основного ствола почечной артерии и сегментарных артериях. Для определения кровотока в дистальном отделе основного ствола почечной артерии устанавливалось изображение поперечного сечения почки, на котором можно визуализировать почечную вену и почечную артерию в области почечных ворот. Поиск сегментарных артерий почки происходил при продольном изображении почки с помощью тех же методик дуплексного и триплексного сканирования. Для определения состояния почечной ге-

модинамики производилась оценка пиковой (максимальной) систолической ( $V_{\max}$ , см/с), конечной диастолической ( $V_{\min}$ , см/с) скоростей артериального кровотока, определяемых на вершине максимального систолического пика и в конце диастолы (отметки уровня  $V_{\max}$ ,  $V_{\min}$ , нанесение контура осуществлялось вручную на СДСЧ с помощью специальных линий курсора, вызываемых на экран с помощью клавиатуры). Индекс резистентности (RI), отображающий сопротивление кровотоку определялся по формуле:  $RI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$ . Пульсационный индекс (PI), характеризующий упругоэластичные свойства артерий, определялся по формуле:  $PI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$ . Индексы рассчитывались автоматически с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований.

Мультиспиральная компьютерная томография проводилась на аппарате Toshiba Aquillion 640 (Япония). Для определения объема жировой ткани почек проводились срезы толщиной 1 см в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 (оконный центр -90 HU) по шкале Хаунсфилда (HU). Для расчета объема жировой ткани почечного синуса в каждом срезе вручную прорисовывался внешний контур левой почки, жировая ткань, располагающаяся внутри классифицируется как жировая ткань почечного синуса. С целью определения общего объема жировой ткани почечного синуса, полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в мл.

Объем периренальной жировой ткани определялся посредством проведения срезов толщиной 1 см в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 (оконный центр -90 HU) по шкале Хаунсфилда (HU), начиная от верхнего полюса левой почки, заканчивая нижним полюсом. Для расчета объема периренальной жировой ткани в каждом срезе вручную прорисовывался контур фасции Герота. С целью определения общего объема периренальной жировой ткани полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в мл, после чего от этого значения вычитался объем жировой ткани почечного синуса.

Сканирование абдоминальной жировой ткани осуществлялось на уровне L3-L4 посредством среза толщиной 0,8 см в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 (оконный центр -90 HU) по шкале Хаунсфилда (HU). На данных уровнях после цветовой маркировки и разделения подкожного и висцерального жира проводился расчет площади жировой ткани при помощи автоматизированного приложения Fatmeasure. Обработку полученных DICOM изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Toshiba Aquillion 640. Объем абдоминальной жировой ткани рассчитывался умножением площади жировой ткани ( $\text{см}^2$ ) на толщину среза (см). Отношение подкожного жира к висцеральному рассчитывалось делением одного параметра на другой, соответственно.

### Статистический анализ данных

Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0. С использованием критерия Шапиро-Уилка на уровне значимости 0,01 все непрерывные переменные исходно проверялись на нормальность. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, приведены средние значения и стандартные отклонения. Непрерывные показатели, для которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимального (Max) и ми-

нимального (Min) значений. Гипотезы о равенстве средних популяционных значений в трех группах проверялись с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для показателей, у которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, использовался непараметрический аналог дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллеса и применялся ранговый критерий Дана множественных сравнений для выявления попарных различий между группами. Меру линейной связи между непрерывными показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми при проверке гипотез считались различия при  $p < 0,05$ . Для построения критериев для бинарной классификации применялся ROC-анализ. Оценка прогностического потенциала непрерывного показателя для предсказания по нему значения некоторого бинарного признака производилась визуально по графику ROC-кривой, а также численно по количественной характеристике графика – AUC (площадь под кривой) с доверительным интервалом. Для выявления показателя с наибольшим прогностическим потенциалом производились множественные попарные сравнения AUC, при этом использовалась поправка Холма на множественные сравнения. Оценка доверительного интервала и попарные сравнения для пока-

зателя AUC проводились с использованием функций из R-пакета “pROC”, метод расчёта – “delong” (обоснование в [i]). Отрезные точки по показателям выделялись из условия максимизация индекса Юдена (равного чувствительность + специфичность – 1) или из условия минимизации модуля разности чувствительности и специфичности; для их получения использовались функции из R-пакета “cutpountr”.

## Результаты исследования

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. Первую группу составили лица с МЗАО ( $n = 50$ ) со средним возрастом  $37,9 \pm 6,4$  лет, среди которых 38% мужчин и 62% женщин. Во вторую группу вошли лица с МС ( $n = 88$ ), со средним возрастом  $38,4 \pm 5,7$  лет и распределением по полу: 72,7% мужчин и 27,3% женщин. Третью группу составили лица с впервые выявленным СД 2 типа ( $n = 18$ ) и средним возрастом  $39,8 \pm 4,1$  лет, 55,6% мужчин и 44,4% женщин. В контрольную группу было включено 20 человек без ожирения и не более чем одним ФР со средним возрастом  $35,7 \pm 4,0$  лет и распределением по полу: 45% мужчин и 55% женщин. Следует отметить, что группу пациентов с МС в большей степени составили мужчины (72,7%), а группу с МЗАО, напротив, женщины (62%).

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп**

**Table 1. Clinical characteristics of the groups**

Количество человек	Контрольная группа		МЗАО (1 группа)		МС (2 группа)		СД (3 группа)		P
	20		50		88		18		
Пол	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	$p_1 < 0,001$
	9 (45%)	11 (55%)	19 (38%)	31 (62%)	64 (72,7%)	24 (27,3%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	
Средний возраст, лет	$35,7 \pm 4,0$		$37,9 \pm 6,4$		$38,4 \pm 5,7$	$39,8 \pm 4,1$	$38,4 \pm 5,7$	$39,8 \pm 4,1$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,065$ $p_3 = 0,041$ $p_4 = 0,789$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,0 \pm 3,4$		$30,9 \pm 4,8$		$33,0 \pm 4,9$	$32,8 \pm 3,4$	$33,0 \pm 4,9$	$32,8 \pm 3,4$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,036$ $p_4 = 0,933$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ОТ, см	$75,6 \pm 12,7$		$99,8 \pm 11,8$		$108,9 \pm 12,0$	$108,6 \pm 10,8$	$108,9 \pm 12,0$	$108,6 \pm 10,8$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,012$ $p_4 = 0,886$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
САД клин, мм рт. ст.	$110,2 \pm 11,5$		$124,8 \pm 13,3$		$138,4 \pm 18,2$	$141,2 \pm 13,3$	$138,4 \pm 18,2$	$141,2 \pm 13,3$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,256$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ДАД клин, мм рт. ст.	$69,8 \pm 9,0$		$80,9 \pm 13,1$		$88,3 \pm 15,1$	$88,9 \pm 11,0$	$88,3 \pm 15,1$	$88,9 \pm 11,0$	$p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,011$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,574$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

**Примечание:** p – значения приведены для критерия множественных сравнений Тьюки для неравных групп, где  $p_1$  – достоверность различий между 0 и 1 группами,  $p_2$  – между 1 и 2 группами,  $p_3$  – между 1 и 3 группами,  $p_4$  – между 2 и 3 группами,  $p_5$  – между 0 и 2 группами,  $p_6$  – между 0 и 3 группами

**Note:** p – values are given for the Tukey multiple comparison test for unequal groups, where  $p_1$  is the significance of differences between groups 0 and 1,  $p_2$  – between groups 1 and 2,  $p_3$  – between groups 1 and 3,  $p_4$  – between groups 2 and 3,  $p_5$  – between 0 and 2 groups,  $p_6$  between 0 and 3 groups

По ИМТ лица с МС и СД 2 типа между собой не различались ( $p = 0,933$ ), при этом в группе МЗАО ИМТ был статистически значимо ниже, чем в группах 2 и 3 ( $p < 0,05$ ), у здоровых добровольцев ИМТ был достоверно ниже, чем у лиц с МЗАО, МС и СД ( $p < 0,05$ ). Показатель ОТ был выше в группе МС по сравнению с группой МЗАО ( $p < 0,001$ ), достоверных различий с группой СД не регистрировалось ( $p = 0,886$ ). В группах МС и СД уровень САД и ДАД был достоверно выше по сравнению с группой МЗАО и контрольной группой ( $p < 0,05$ ), при этом эти две группы (МС и СД 2 типа) не различались между собой по уровню АД. В группе с МЗАО среднее САД и ДАД было выше по сравнению с группой контроля, но клинически оставалось в пределах нормы. При анализе распространенности АГ выявлено, что в группе МЗАО лица с АГ составляли 30%, в группе МС – 62,5%, в группе МС – 72,2%. При этом необходимо отметить, что наличие АГ не являлось критерием исключения и допускалось у пациентов с МЗАО в качестве единственного ФР, так как АГ не является основным критерием МС.

При анализе данных МСКТ по распределению жировой ткани у пациентов различных групп выявлено, что объем интраабдоминального жира был достоверно больше у лиц с МЗАО, МС и СД 2 типа, в сравнении с группой контроля с максимальным значением в группе СД 2 типа ( $p < 0,01$ ). По объему подкожного жира группы МЗАО, МС и СД 2 типа не различались (табл. 2). При этом в группе МЗАО отношение подкожного жира к висцеральному было сопоставимо со здоровыми лицами, что, по-

дому, и определяет их метаболическое благополучие, а в группах МС и СД 2 типа данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ( $p_5 = 0,002$ ;  $p_6 < 0,001$ , соответственно) и МЗАО ( $p_2 < 0,001$ ;  $p_3 < 0,001$ , соответственно) за счет увеличения висцерального жира. Объем периренального жира и жира почечного синуса в группах МЗАО, МС и СД также был достоверно больше, чем в группе контроля ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_5 < 0,001$ ,  $p_6 < 0,001$ ), однако в группе МЗАО – статистически значимо ниже, чем в группе МС ( $p_2 = 0,001$ ).

При оценке метаболических параметров (табл. 3) не было найдено различий между группами МС и СД 2 типа, а также между здоровыми добровольцами и лицами с МЗАО по уровню общего холестерина. Все четыре группы значимо не различались между собой по уровню ХС ЛПНП. Средние уровни ТГ в группах с МЗАО были статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев и не различались между группами МС и СД 2 типа (табл. 3). По уровню глюкозы натощак группы МЗАО, МС, СД различались статистически значимо ( $p < 0,01$ ), по уровню постпрандиальной гликемии группы с МЗАО и МС не различались ( $p = 0,053$ ). При этом в группе МЗАО зарегистрирован 1 случай гипергликемии натощак (2%), нарушения толерантности к глюкозе не выявлено, в группе с МС нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 20 человек (22,7%), а гипергликемия натощак – у 18 (20,5%). По концентрации инсулина и индекса НОМА-IR все группы статистически значимо различались, при этом концентрация инсулина и индекс НОМА-IR увеличивались

**Таблица 2. Распределение жировой ткани у пациентов с МЗАО, МС, СД и у здоровых добровольцев**

**Table 2. Distribution of adipose tissue in patients with MHAO, MS, DM and in healthy volunteers**

	Контрольная группа (0 группа)	МЗАО (1 группа)	МС (2 группа)	СД (3 группа)	P
Интраабдоминальный жир, мл Min; Max	54,2 [34,6;81,7] 19,4; 178,1	131,2[84,7; 194,0] 45,3; 456,6	218,8[178,4;290,3] 63,1; 410,1	293,2[278,6;306,0] 176,2; 344,7	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,002$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
Отношение подкожного жира к интраабдоминальному Min; Max	2,0 [1,3; 2,3] 1,1; 6,0	2,1[1,5; 3,4] 0,48; 5,9	1,2 [0,8; 1,8] 0,5; 4,4	0,8 [0,7; 0,9] 0,5; 1,7	$p_1 = 0,654$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,002$ $p_5 = 0,002$ $p_6 < 0,001$
Подкожный жир, мл Min; Max	121,9 [71,4; 181,7] 37,8; 237,8	293,6[226,8; 328,7] 153,3; 514	264,5[204,4; 369,3] 127,3; 531,6	223,2 [190,8; 278,5] 167,7; 520,6	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,41$ $p_3 = 0,076$ $p_4 = 0,303$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
Периренальный жир, мл Min; Max	29,5 [20,4;40,3] 6,23; 167,6	93,8 [76,7; 114,6] 28,2; 289,9	124,7 [99,8; 178,1] 39,4; 311,9	123,2 [110,5; 151,8] 78,7; 294,1	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,004$ $p_4 = 0,794$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
Жир почечного синуса, мл Min; Max	3,8 [2,7;5,7] 0,9; 13,6	10,1 [5,5; 18,2] 2,2; 49,0	18,5 [10,9; 24,8] 3,97; 49	23,0 [20,1; 27,3] 8,6; 37,6	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,08$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

**Примечание:** p – значения приведены для критерия множественных сравнений Тьюки для неравных групп, где  $p_1$  – достоверность различий между 0 и 1 группами,  $p_2$  – между 1 и 2 группами,  $p_3$  – между 1 и 3 группами,  $p_4$  – между 2 и 3 группами,  $p_5$  – между 0 и 2 группами,  $p_6$  – между 0 и 3 группами

**Note:** p – values are given for the Tukey multiple comparison test for unequal groups, where  $p_1$  is the significance of differences between groups 0 and 1,  $p_2$  – between groups 1 and 2,  $p_3$  – between groups 1 and 3,  $p_4$  – between groups 2 and 3,  $p_5$  – between 0 and 2 groups,  $p_6$  – between 0 and 3 groups

от группы 1 к группе 3. В группах с МС и СД 2 типа определялся достоверно более высокий уровень мочевой кислоты в сравнении с группами МЗАО ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ), при этом группы МС и СД 2 типа не различались между собой. Самый высокий уровень адипонектина опре-

делялся в группе здоровых добровольцев, самый низкий – в группе СД 2 типа, при этом все группы достоверно различались между собой ( $p < 0,05$ ). Уровень лептина был самым низким в контрольной группе, а группы МЗАО, МС и СД 2 типа между собой не различались.

**Таблица 3. Метаболические параметры у лиц с МЗАО, МС, СД 2 типа и здоровых добровольцев**

**Table 3. Metabolic parameters in persons with MHAO, MS, type 2 DM and healthy volunteers**

	Контрольная группа	МЗАО (1 группа)	МС (2 группа)	СД (3 группа)	p
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,0 ± 0,6	5,2 ± 0,4	5,6 ± 0,7	7,8 ± 2,0	$p_1 = 0,19$ $p_2 = 0,002$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 = 0,002$ $p_6 < 0,001$
Постприанальная глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 1,0	5,2 ± 1,1	6,0 ± 1,8	11,6 ± 2,78	$p_1 = 0,123$ $p_2 = 0,053$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 = 0,014$ $p_6 = 0,001$
Инсулин, Ед/л Min; Max	5,8[4,0; 6,4] 0,5; 9,5	8,7[6,1;12,6] 2,5; 36,0	13,1[8,3; 19,1] 3,1; 66,8	24,0[15,5;31,5] 5,6; 35	$p < 0,05$
НОМА-IR Min; Max	1,2[0,8; 1,5] 0,1; 2,1	2,1[1,4; 3,1] 0,5; 9,3	2,8[2,0; 3,7] 0,5;19,9	7,7[5,0;11,2] 2,54;13,84	$p < 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	5,08 ± 0,8	4,98 ± 0,8	5,7 ± 0,9	6,0 ± 0,9	$p_1 = 0,41$ $p_2 = 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,41$ $p_5 = 0,002$ $p_6 = 0,005$
Триглицериды, ммоль/л	0,86 ± 0,46	1,29 ± 0,59	2,04 ± 1,1	2,9 ± 2,9	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,2$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,59 ± 0,33	1,33 ± 0,31	1,12 ± 0,31	1,12 ± 1,26	$p_1 = 0,005$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,91$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 0,7	3,05 ± 0,75	3,61 ± 0,98	3,81 ± 0,58	$p_1 = 0,74$ $p_2 = 0,061$ $p_3 = 0,74$ $p_4 = 0,05$ $p_5 = 0,09$ $p_6 = 0,74$
Мочевая кислота, мкмоль/л Min;Max	262,5[232,5; 331,5] 120,3; 457,0	284,7[241,5; 349,3] 146; 581	374,5[315,8; 440,5] 189; 672	373,4[337,8; 434,7] 284,6; 450	$p_1 = 0,5$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 0,9$ $p_5 < 0,001$ $p_6 = 0,001$
Адипонектин Min;Max	17,2[11,0;32,7] 3,92; 37,8	8,2[3,9;15,3] 2; 27,2	6,6[3,1;8,8] 1,56; 18,9	3,2[2,74;3,97] 2,0; 8,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,003$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
Лептин Min;Max	5,2[3,8; 10,1] 1,0; 21,4	19,4[12,6;33,6] 2,09; 85,7	18,9 [11,2;29,0] 2,1; 89,9	25,0[21,0;35,3] 13,8;53,1	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,53$ $p_3 = 0,2$ $p_4 = 0,05$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

**Примечание:** p – значения приведены для критерия множественных сравнений Тьюки для неравных групп, где  $p_1$  – достоверность различий между 0 и 1 группами,  $p_2$  – между 1 и 2 группами,  $p_3$  – между 1 и 3 группами,  $p_4$  – между 2 и 3 группами,  $p_5$  – между 0 и 2 группами,  $p_6$  – между 0 и 3 группами

**Note:** p – values are given for the Tukey multiple comparison test for unequal groups, where  $p_1$  is the significance of differences between groups 0 and 1,  $p_2$  – between groups 1 and 2,  $p_3$  – between groups 1 and 3,  $p_4$  – between groups 2 and 3,  $p_5$  – between 0 and 2 groups,  $p_6$  – between 0 and 3 groups

СКФ, измеренная как по формуле СКД-ЕРІ, так и по формуле Ноек в контрольной группе была достоверно выше по сравнению с лицами с МЗАО и самой низкой в группе СД 2 типа, группы МЗАО и МС, а также МС и СД 2 типа между собой не различались. При этом следует отметить, что СКФ, определенная с использованием цистатина С, была ниже во всех группах, чем СКФ, определенная с использованием креатинина (табл. 4).

При оценке почечной гемодинамики выявлено достоверное увеличение значений RI на стволе основной ПА и междольковых артериях коркового слоя в группах лиц с МС и СД 2 типа в сравнении с группами контроля и МЗАО, что говорит о повышенном периферическом сопротивлении кровотоку у данной категории пациентов. У лиц с МЗАО и МС они были в пределах нормальных значений. Тогда как значения RI у ствола основной ПА и на уровне междольковых артерий было значимо выше уже у лиц с МЗАО по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p \leq 0,001$ ), однако ниже, чем у больных с СД 2 типа ( $p \leq 0,05$ ), что свиде-

тельствует о нарушении почечной гемодинамики уже на стадии МЗАО. При этом данное исследование демонстрирует, что наибольшей значимостью для оценки повреждения почечных сосудов обладает RI на уровне междольковых артерий коркового слоя (табл. 4).

Для изучения связи между жировыми депо почек (периренальной жировой тканью, жировой тканью почечного синуса), интраабдоминальной жировой тканью с СКФ был проведен корреляционный анализ ( $n = 156$ ). Выявлена статистически значимая обратная связь данных жировых депо и СКФ, определенной как по формуле СКД-ЕРІ, так и по формуле Ноек. При этом связь с СКФ, определенной по формуле Ноек, была несколько выше, в сравнении с СКФ, определенной по формуле СКД-ЕРІ (табл. 5).

Положительная связь выявлена между периренальной жировой тканью, жировой тканью почечного синуса, интраабдоминальной жировой тканью и индексами RI и PI как на стволе основной почечной артерии, так и на междольковых артериях коркового слоя (табл. 5).

**Таблица 4. СКФ и показатели почечной гемодинамики у лиц с МЗАО, МС, СД 2 типа и здоровых добровольцев**  
Table 4. GFR and renal hemodynamic parameters in individuals with MHAO, MS, type 2 DM and healthy volunteers

	Контрольная группа (0 группа)	МЗАО (1 группа)	МС (2 группа)	СД (3 группа)	p
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин /1,73м <sup>2</sup>	106,3 ± 14,4	96,3 ± 12,8	91,7 ± 14,2	83,6 ± 16,0	p <sub>1</sub> = 0,011 p <sub>2</sub> = 0,06 p <sub>3</sub> = 0,008 p <sub>4</sub> = 0,06 p <sub>5</sub> = 0,001 p <sub>6</sub> = 0,001
СКФ Ноек, мл/мин /1,73м <sup>2</sup>	95,98 ± 12,09	89,61 ± 27,90	81,37 ± 11,82	79,59 ± 9,6	p <sub>1</sub> = 0,018 p <sub>2</sub> = 0,18 p <sub>3</sub> = 0,015 p <sub>4</sub> = 0,77 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> = 0,002
RI, ствол основной ПА Min; Max	0,6 [0,58;0,61] 0,55; 0,68	0,61 [0,6;0,63] 0,5; 0,7	0,62[0,64;0,6] 0,5; 0,72	0,67[0,64;0,7] 0,6; 0,72	p <sub>1</sub> = 0,055 p <sub>2</sub> = 0,075 p <sub>3</sub> = 0,004 p <sub>4</sub> = 0,03 p <sub>5</sub> = 0,004 p <sub>6</sub> = 0,001
RI, междольковые артерии Min; Max	0,6 [0,58; 0,61] 0,56; 0,68	0,62[0,64;0,64] 0,58; 0,7	0,63 [0,6;0,67] 0,57; 0,72	0,67 [0,64;0,7] 0,59; 0,72	p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,136 p <sub>3</sub> = 0,008 p <sub>4</sub> = 0,03 p <sub>5</sub> = 0,001 p <sub>6</sub> = 0,001
PI, ствол основной ПА Min; Max	0,87 [0,8; 0,89] 0,75; 1,0	0,93 [0,88; 0,99] 0,75; 1,2	0,98 [0,9; 1,0] 0,8; 1,2	1,04 [0,97;1,2] 0,81; 1,2	p <sub>1</sub> = 0,002 p <sub>2</sub> = 0,197 p <sub>3</sub> = 0,037 p <sub>4</sub> = 0,092 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> = 0,001
PI, междольковые артерии Min; Max	0,87 [0,8; 0,9] 0,76; 1,2	0,95[0,89; 0,99] 0,75; 1,2	0,99 [0,9; 1,0] 0,77; 1,2	1,05 [0,98;1,2] 0,8; 1,2	p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,176 p <sub>3</sub> = 0,056 p <sub>4</sub> = 0,146 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> = 0,001

**Примечание:** p – значения приведены для критерия множественных сравнений Тьюки для неравных групп, где p<sub>1</sub> – достоверность различий между 0 и 1 группами, p<sub>2</sub> – между 1 и 2 группами, p<sub>3</sub> – между 1 и 3 группами, p<sub>4</sub> – между 2 и 3 группами, p<sub>5</sub> – между 0 и 2 группами, p<sub>6</sub> – между 0 и 3 группами

**Note:** p – values are given for the Tukey multiple comparison test for unequal groups, where p<sub>1</sub> is the significance of differences between groups 0 and 1, p<sub>2</sub> – between groups 1 and 2, p<sub>3</sub> – between groups 1 and 3, p<sub>4</sub> – between groups 2 and 3, p<sub>5</sub> – between 0 and 2 groups, p<sub>6</sub> – between 0 and 3 groups

С целью определения корреляционных связей между жировыми депо почек и интраабдоминальной жировой тканью с антропометрическими и метаболическими показателями проанализирована общая группа пациентов с АО, включающая лиц с МЗАО, сМС и СД 2 типа ( $n = 156$ ).

При изучении корреляционных связей периренальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса выявлена их статистически значимая связь с ИМТ ( $r = 0,49$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,57$ ,  $p \leq 0,01$ ), с ОТ ( $r = 0,66$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,57$ ;  $p \leq 0,01$ ). Кроме этого, выявлена положительная корреляция с уровнем глюкозы плазмы ( $r = 0,29$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,40$ ,  $p \leq 0,01$ ), уровнем мочевой кислоты ( $r = 0,47$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,38$ ,  $p \leq 0,01$ ), уровнем ТГ ( $r = 0,45$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,38$ ,  $p \leq 0,01$ ), инсулина ( $r = 0,38$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,46$ ,  $p \leq 0,01$ ), уровнем лептина ( $r = 0,21$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,32$ ,  $p \leq 0,01$ ), а также с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ( $r = 0,40$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = 0,49$ ,  $p \leq 0,01$ ). Отрицательная связь была обнаружена со следующими параметрами: холестерином ЛПВП ( $r = -0,43$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = -0,35$ ,  $p \leq 0,01$ ), адипонектином ( $r = -0,54$ ,  $p \leq 0,01$ ;  $r = -0,60$ ;  $p \leq 0,01$ ) (табл. 6).

## Обсуждение

Почки являются органом-мишенью при ожирении. Эти данные основаны на анализе результатов крупного (8 млн человеко-лет) контролируемого исследования, в котором показано, что ИМТ служит независимым фактором риска развития почечной недостаточности [18]. Однако интерес представляет оценка взаимосвязи выраженности эктопических жировых депо (периренального, жира почечного синуса) с функцией почек и состоянием почечной гемодинамики.

В настоящем исследовании по данным МСКТ выявлено увеличение объема почечных жировых депо (периренального, жира почечного синуса) и интраабдоминальной жировой ткани по мере ухудшения метаболического фенотипа у больных с АО. При оценке распределения жировой ткани у лиц с АО и здоровых добровольцев было выявлено, что объем периренальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса были достоверно больше в группах МЗАО, сМС и СД 2 типа в сравнении с группой контроля, с максимальным значением у лиц с СД 2 типа. Периренальная жировая ткань и жировая ткань почечного синуса

**Таблица 5. Корреляционные связи между объемом периренального жира, жировой тканью почечного синуса и объемом интраабдоминального жира с СКФ и показателями почечной гемодинамики**

**Table 5. Correlations between perirenal fat volume, renal sinus adipose tissue and intra-abdominal fat volume with GFR and renal hemodynamics**

	Периренальный жир	Жировая ткань почечного синуса	Интраабдоминальный жир
СКФ СКД-ЕР1, мл/мин /1,73м <sup>2</sup>	$r = -0,32^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,25^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,41^*(p \leq 0,01)$
СКФ НОЕК, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	$r = -0,44^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,35^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,42^*(p \leq 0,01)$
RI, ствол основной ПА	$r = 0,25^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,29^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,42^*(p \leq 0,01)$
RI, междольковые артерии	$r = 0,30^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,28^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,43^*(p \leq 0,01)$
PI, ствол основной ПА	$r = 0,36^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,35^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,48^*(p \leq 0,01)$
PI, междольковые артерии	$r = 0,37^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,29^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,47^*(p \leq 0,01)$

**Примечание:**  $p$  – значения приведены для коэффициента корреляции Спирмена; \* – отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции

**Note:**  $p$  – values are given for the Spearman correlation coefficient; \* – statistically significant correlation coefficients are marked

**Таблица 6. Корреляционные связи между антропометрическими данными, метаболическими показателями и различными жировыми депо**

**Table 6. Correlations between anthropometric data, metabolic parameters and various fat depots**

Параметры	Периренальный жир, мл	Жировая ткань синуса почки, мл
Окружность талии, см	$r = 0,66^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,57^*(p \leq 0,01)$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = 0,49^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,46^*(p \leq 0,01)$
Инсулин, Ед/л	$r = 0,38^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,46^*(p \leq 0,01)$
НОМА-IR	$r = 0,40^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,49^*(p \leq 0,01)$
Мочевая кислота, ммоль/л	$r = 0,47^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,38^*(p \leq 0,01)$
Холестерин, ммоль/л	$r = 0,11 (p = 0,16)$	$r = 0,11 (p = 0,14)$
ТГ, ммоль/л	$r = 0,45^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,41^*(p \leq 0,01)$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$r = -0,43^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,35^*(p \leq 0,01)$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$r = 0,06 (p = 0,46)$	$r = 0,02 (p = 0,82)$
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$r = 0,29^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,40^*(p \leq 0,01)$
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	$r = 0,10 (p = 0,18)$	$r = 0,18 (p = 0,02)$
Адипонектин	$r = -0,54^*(p \leq 0,01)$	$r = -0,60^*(p \leq 0,01)$
Лептин	$r = 0,21^*(p \leq 0,01)$	$r = 0,32^*(p \leq 0,01)$

**Примечание:**  $p$  – значения приведены для коэффициента корреляции Спирмена; \* – отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции

**Note:**  $p$  – values are given for the Spearman correlation coefficient; \* – statistically significant correlation coefficients are marked

коррелировали с ОТ и ИМТ, а также с интраабдоминальной жировой тканью. Похожие результаты были представлены Kawasaki S и соавт., в исследование было включено 57 пациентов с СД 2 типа, была продемонстрирована связь между толщиной периренальной жировой ткани по данным УЗИ с объемом интраабдоминальной жировой ткани по данным МСКТ, кроме этого была доказана связь толщины периренальной жировой ткани с ОТ [19].

В настоящем исследовании была выявлена статистически значимая корреляционная связь между размерами почечных жировых депо и метаболическими параметрами, такими как уровень инсулина, индекс НОМА-IR, мочевиная кислота, ТГ, холецистохолестерин, лептин и обратная связь с уровнем холестерина ЛПВП и уровнем адипонектина. Подобные результаты были получены и другими исследователями. Проведенное ранее кросс-секционное исследование показало, что наличие избытка периренальной жировой ткани ассоциировалось с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью у пациентов с ожирением, не зависящих от других антропометрических и метаболических параметров [20]. В другом исследовании у пациентов с ХБП толщина периренальной жировой ткани достоверно коррелировала с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия и гиперурикемия [21]. Это указывает на то, что наличие избыточного количества периренальной жировой ткани может служить маркером инсулинорезистентности и расцениваться как дополнительный фактор риска нарушения функции почек.

При оценке функции почек СКФ в группе лиц с МЗАО сохранялась, хотя наблюдалась ее снижение (статистически значимое) по сравнению со здоровыми лицами. Самые низкие показатели наблюдались у лиц с СД 2 типа. Хотя большинство исследований у лиц с неосложненным ожирением регистрируют развитие гиперфильтрации [22-24]. Так, в исследованиях A. Chagnac и соавт. [24] у лиц с ожирением выявлены все маркеры гиперфильтрации: СКФ превышала норму на 61%, почечный кровоток — на 28%, а величина фильтрационной фракции — на 29%. По-видимому, включение лиц исключительно с АО в настоящее исследование, наличие в группе МЗАО лиц с АГ и инсулинорезистентностью обуславливает истощение гемодинамических механизмов, поддерживающих высокую СКФ уже на этом этапе. При этом обращает на себя внимание то, что СКФ, рассчитанная по формуле НОЕК, в каждой группе ниже, чем СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ. Это доказывает предположение о том, что цистатин С служит более ранним маркером почечного повреждения и позволяет рекомендовать использование цистатина С для расчета СКФ у лиц с ожирением. D'Marco и соавт. показали, что избыток периренальной жировой ткани связан со снижением скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с 4-й и 5-й стадиями ХБП была достоверно большая толщина периренальной жировой ткани [21]. В другом исследовании Geraci G. было включено 296 пациентов, которое продемонстрировало, что избыток периренальной жировой ткани связан со снижением СКФ независимо от ИМТ, липидного спектра и пола у больных АГ [25]. Настоящая работа также подтвердила связь избытка почечной жировой ткани с дисфункцией почек. Причем нами изучалась и периренальная жировая ткань, и жировая ткань почечного синуса. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь между периренальной жировой тканью и жировой тканью почечного синуса с СКФ,

причем связь была несколько выше с СКФ, рассчитанной по формуле НОЕК с использованием цистатина С, чем с СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ.

Помимо функционального состояния почек нами оценивались параметры почечной гемодинамики. Изучались индексы RI и PI на стволе основной ПА и междольковых артерий коркового слоя почек. Было выявлено, что показатели RI достоверно между группами не различались. Тогда как значение PI у лиц с МЗАО был выше по сравнению со здоровыми добровольцами и последовательно увеличивался у лиц с СД 2 типа. Эти изменения отражают нарушения почечной гемодинамики уже на этапе так называемого «здорового» АО. Основными механизмами, которые приводят к этим ранним нарушениям в состоянии сосудистой стенки почечных артерий (индекс PI отражает упругоэластические свойства артерий), по-видимому, являются их повреждение воспалительными цитокинами из адипоцитов паранефрального жира и жира почечного синуса, а также сдавление почек паранефральной жировой тканью, что сопровождается повышением сосудистого сопротивления. Корреляционный анализ показал достоверную прямую связь между количеством периренальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса с индексами RI и PI, как на стволе основной ПА, так и междольковых артериях коркового слоя. Значения индексов RI и PI также коррелировали с объемом интраабдоминальной жировой ткани.

В настоящее время проведено не так много исследований, посвященных изучению почечной жировой ткани и ее связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. А те исследования, которые проводились, включали лиц исключительно с СД и/или АГ. Наша работа, помимо пациентов с СД 2 типа включала молодых лиц с МЗАО.

Таким образом, опираясь на полученные нами данные, можно сделать вывод о том, что с увеличением количества интраабдоминальной и почечной жировой ткани (периренальной и жировой ткани почечного синуса) наблюдается нарушение почечной гемодинамики (повышение периферического сопротивления кровотоку), что сопровождается снижением функции почек, причем эти изменения могут наблюдаться уже на самых ранних этапах кардиометаболического континуума.

## Заключение

Таким образом, функция почек тесно коррелирует с объемом почечной жировой ткани (периренальной и жировой тканью почечного синуса), а также с количеством интраабдоминальной жировой ткани. По мере прогрессирования ожирения наблюдается ухудшение метаболического фенотипа (развитие МС и СД 2 типа), что сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и нарушением почечной гемодинамики по данным доплерографического ультразвукового исследования. Выявление данных нарушений у молодых лиц с изолированным абдоминальным ожирением (без МС) позволит выделить их в группу высокого сердечно-сосудистого риска. Раннее проведение мероприятий, направленных на изменение образа жизни, снижение массы тела позволит предотвратить развитие сердечно-сосудистых и почечных осложнений и улучшить прогноз у этой категории пациентов.

## Список литературы

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62037-5)
2. David L. Katz, Rachel S.C. Friedman. Diet, weight regulation, and obesity. In: *Nutrition in clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008:43–101.
3. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 22;57(12):1368-74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.042>
4. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014 Nov-Dec;8(6):e540-8. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.12.005>
5. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):1-10. Portuguese, English. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170001> PMID: 28355410.
6. Young JA, Hwang SJ, Sarnak MJ, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Benjamin EJ, Larson MG, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1786-91. <https://doi.org/10.2215/CJN.02490508>
7. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):784-90. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.175315>
8. Ott CE, Navar LG, Guyton AC. Pressures in static and dynamic states from capsules implanted in the kidney. *Am J Physiol*. 1971;221:394-400. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1971.221.2.394>
9. Dwyer TM, Mizelle HL, Cockrell K, Buhner P. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:869-874. PMID: 8963354
10. Meredith C Foster, Shih-Jen Hwang, Stacy A Porter et al. Development and reproducibility of a computed tomography-based measurement of renal sinus fat. Foster et al. *BMC Nephrology* 2011,12:52. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-52>
11. Haroon L, Chughtai, Timothy M. Et al. Renal Sinus Fat and Poor Blood Pressure Control in Middle-Aged and Elderly Individuals at Risk for Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2010 Nov;56(5):901-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370>
12. Wang M, Wang Z, Chen Y, Dong Y. Kidney Damage Caused by Obesity and Its Feasible Treatment Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 11;23(2):747. <https://doi.org/10.3390/ijms23020747>
13. Brenner P. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney International*. 1983; 23(4):647-655. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.72>
14. Hausman GJ. Anatomical and enzyme histochemical differentiation of adipose tissue. *Int J Obes*. 1985;9(suppl 1):1-6. PMID: 3934090
15. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005 Nov;46(5):871-80. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.015>
16. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. от имени экспертов РМОАГ. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7-45. [Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Y.V. et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7-45. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051>
17. Garabed Eknoyan, Norbert Lameire, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease/ *Kidney International* (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
18. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(1):21-28. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006>
19. Kawasaki S, Aoki K, Hasegawa O, et al. Sonographic evaluation of visceral fat by measuring para- and perirenal fat. *J Clin Ultrasound*. 2008; 36(3):129–133. <https://doi.org/10.1002/jcu.20426>
20. Manno C. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. *Eat Weight Disord*. 2019; 24(1):67-72. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0532-z>
21. D'Marco L, Salazar J, Cortez M et al. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38:365-372 <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0155>
22. Краснова Е.А., Федорова Е.Ю., Кутырина И.М., Фомин В.В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач*. 2005;6:6-9. [Krasnova E.A., Fedorova E.Yu., Kutyryna I.M., Fomin V.V. Kidney damage in obesity: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Doctor*. 2005;6:6-9. (in Russ.)].
23. Tomaszewski M, Charchar F, Maric C et al. Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney International*. 2007;71(8):816-821. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002160>
24. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2000;278(5):F817-F822. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.5.f817>
25. Geraci G, Zammuto MM, Mattina A et al. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20(10):1438-1446. <https://doi.org/10.1111/jch.13366>



# Распределение жировых депо у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом

\*Железнова Е.А.<sup>1</sup>, \*Жернакова Ю.В.<sup>1</sup>, Шария М.А.<sup>1</sup>, Блинова Н.В.<sup>1</sup>, Азимова М.О.<sup>2</sup>, Шарф Т.В.<sup>1</sup>, Коносова И.Д.<sup>1</sup>, Масенко В.П.<sup>1</sup>, Чазова И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация;

## Аннотация

В настоящее время жировую ткань (ЖТ) рассматривают как эндокринный орган, влияющий на метаболическое здоровье человека. Унифицированные количественные показатели жировых депо по данным компьютерной томографии еще не определены. В связи с чем определение критического уровня интраабдоминального, подкожного, эпикардального, периваскулярного жировых депо, ассоциированного с метаболическим синдромом у лиц молодого возраста, представляет несомненный научный и практический интерес.

**Цель исследования:** оценить распределение и связь жировых депо с показателями метаболического профиля у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом и определить критический уровень, ассоциированный с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы:** в исследование включено 132 человека (средний возраст  $37,59 \pm 6,35$  лет). Сформированы 3 группы: 0 группа – 16 условно здоровых добровольца (медиана возраста 32 [27; 35]); 1 группа – 46 человек с метаболически здоровым абдоминальным ожирением (МЗАО) (40 лет [34; 43]); 2 группа – 70 человек с МС 40 лет [35; 44]. Всем исследуемым проведена оценка роста, веса, окружности талии (ОТ), расчет ИМТ. Оценивались: липидный профиль, глюкоза, 2-часовой тест толерантности к глюкозе, инсулин, лептин, адипонектин, НОМА-IR. Выполнен СМАД. Определены объемы подкожного, интраабдоминального, периваскулярного, эпикардального жиров, отношение подкожного жира к интраабдоминальному по данным компьютерной томографии.

**Результаты:** максимальные отложения интраабдоминального, эпикардального и периаортального жира были у лиц с МС – нездоровым метаболическим фенотипом. Выявлена достоверная связь периаортального жирового депо с максимальным количеством показателей МС: липидным профилем ( $p < 0,01$ ), глюкозой ( $p < 0,01$ ), систолическим и диастолическим АД ( $p < 0,01$ ), ОТ ( $p < 0,01$ ). Интраабдоминальный и эпикардальный жировые депо достоверно были связаны с уровнем ТГ, ЛПВП, глюкозы, с уровнем давления и ОТ ( $p < 0,01$ ). Подкожный жир имел наименьшее количество достоверных корреляционных связей и ассоциировался только с ТГ и ОТ ( $p < 0,01$ ). Критический уровень периаортального жира, ассоциированный с метаболическим синдромом, составил  $< 12,2 \text{ см}^3$  (AuROC 0,72,  $p < 0,01$ ), эпикардального  $< 88,5 \text{ см}^3$  (AuROC 0,69,  $p < 0,01$ ), интраабдоминального  $< 129,9 \text{ см}^3$  (AuROC 0,78,  $p < 0,01$ ), подкожного  $< 330,0 \text{ см}^2$  (AuROC 0,61,  $p < 0,01$ ), отношение подкожного к интраабдоминальному  $< 1,6$  (AuROC 0,70,  $p < 0,01$ ).

**Заключение:** выявлены критические значения периаортального, эпикардального, интраабдоминального, подкожного жира и отношение подкожного к интраабдоминальному, ассоциированные с наличием метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Уровень периаортального жира  $< 12,2$  мл может быть рассмотрен в качестве предиктора МС у лиц молодого возраста, однако требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, висцеральное ожирение, интраабдоминальный жир, жировые депо, висцеральный жир, подкожный жир, периваскулярный жир, периаортальный жир, критический уровень жирового депо, компьютерная томография, адипонектин, лептин, инсулин.

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

**Для цитирования:** Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А., Блинова Н.В., Азимова М.О., Шарф Т.В., Коносова И.Д., Масенко В.П., Чазова И.Е. Распределение жировых депо у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом. Системные гипертензии. 2022;19(4):17-25. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-17-25>

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 10.10.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

## Сведения об авторах:

\*Автор, ответственный за переписку: Железнова Екатерина Александровна, к.м.н., младший научный сотрудник научно-экспертного отдела, преподаватель кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(906) 605-05-30; e-mail: katia.zheleznova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9163-0582

\*Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., ученый секретарь Института клинической кардиологии м. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Шария Мераб Арчилович, д.м.н., в.н.с. отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +79166013586; e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., с.н.с. отд. гипертензии, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)414-61-86; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Азимова Марина Олеговна, к.м.н., врач-кардиолог, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация; тел.: +79261303995; e-mail: marinaazimovaa@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Шарф Татьяна Васильевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунохимии НИИЭК, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(915) 252-50-63; e-mail: tsharf@rambler.ru, ORCID 0000-0003-1993-9264

**Коносова Ирина Дмитриевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории мониторинга программ по снижению смертности от ССЗ, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (916)326-17-63; e-mail: irina.konosova@mail.ru, ORCID 0000-0002-4500-3833

**Масенко Валерий Павлович**, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории нейрогуморальной регуляции ССЗ НИИК им. А. Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495) 414 64 565; e-mail: massenko@mail.ru, ORCID 0000-0003-3280-3521

**Чазова Ирина Евгеньевна**, д.м.н., академик РАН, руководитель отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)415-52-05; e-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

# Distribution of fat stores in young adults with different metabolic phenotypes

\*Ekaterina A. Zheleznova<sup>1</sup>, \*Yuliya V. Zhernakova<sup>1</sup>, Merab A. Shariya<sup>1</sup>, Nataliya V. Blinova<sup>1</sup>, Marina O. Azimova<sup>2</sup>, Tatyana V. Sharf<sup>1</sup>, Irina D. Konosova<sup>1</sup>, Valeriy P. Masenko<sup>1</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 31, st. Lobachevsky d. 42, building 1, Moscow 119415, Russian Federation;

## Abstract

Adipose tissue is considered as an endocrine organ that affects the metabolic health of a person. Unified quantitative indicators of fat depots according to computed tomography have not been determined. Determination the critical level of intraabdominal, subcutaneous, epicardial, perivascular fat depots associated with metabolic syndrome in young adults is of scientific and practical interest.

**The aim** of the study was to evaluate the distribution and relationship of fat depots with metabolic profile in young adults with different metabolic phenotypes, and to determine the critical level associated with metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods:** the study included 132 people (average age 37,59 ± 6,35 years). 3 groups were formed: 0 group – 16 healthy volunteers (median age 32 [27; 35]); 1 group – 46 people with MSAO (40 years [34; 43]); 2 group – 70 people with MS 40 years [35; 44]. All the subjects were assessed for height, weight, waist circumference (WC), BMI. The following were evaluated: lipid profile, glucose, 2-hour glucose tolerance test, insulin, leptin, adiponectin, HOMA-IR. Performed by BPM. The volumes of subcutaneous, intraabdominal, perivascular, epicardial fats, the ratio of subcutaneous to intraabdominal fat were determined using computed tomography.

**Results:** The maximum values of intraabdominal, epicardial and periportal fat were in individuals with MS – with an unhealthy metabolic phenotype. There was a significant association of the periaortic fat depot with the maximum number of MS indicators: lipid profile ( $p < 0,01$ ), glucose ( $p < 0,01$ ), systolic and diastolic blood pressure ( $p < 0,01$ ), WC ( $p < 0,01$ ). Intraabdominal and epicardial fat depots were significantly associated with the level of TG, HDL, glucose, with the level of pressure and WC ( $p < 0,01$ ). Subcutaneous fat had few reliable correlations, and was associated only with TG and WC ( $p < 0,01$ ). The critical level of periaortic fat associated with metabolic syndrome was  $< 12,2 \text{ cm}^3$  (AuROC 0,72,  $p < 0,01$ ), epicardial  $< 88,5 \text{ cm}^3$  (AuROC 0,69,  $p < 0,01$ ), intraabdominal  $< 129,9 \text{ cm}^2$  (AuROC 0,78,  $p < 0,01$ ), subcutaneous  $< 330,0 \text{ cm}^2$  (AuROC 0,61,  $p < 0,01$ ), the ratio of subcutaneous to intraabdominal  $< 1,6$  (AuROC 0,70,  $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** Critical values of periportal, epicardial, intraabdominal, subcutaneous and the ratio of subcutaneous to intraabdominal associated with the presence of metabolic syndrome were identified in young adults. The level of periportal fat  $< 12,2 \text{ ml}$  can be considered as a predictor of MS in young adults, but further studies are required.

**Keywords:** obesity, metabolic syndrome, abdominal obesity, visceral obesity, intraabdominal fat, fat depots, visceral fat, subcutaneous fat, perivascular fat, periaortic fat, critical level of fat depot, computed tomography, adiponectin, leptin, insulin.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is not conflict of interest.

**For citation:** Ekaterina A. Zheleznova, Yuliya V. Zhernakova, Merab A. Shariya, Nataliya V. Blinova, Marina O. Azimova, Tatyana V. Sharf, Irina D. Konosova, Valeriy P. Masenko, Irina E. Chazova. Distribution of fat stores in young adults with different metabolic phenotypes. Systemic Hypertension. 2022;19(4):17-25 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-17-25>

## Information about authors:

\***Corresponding author: Ekaterina A. Zheleznova**, Cand. of Sci. (Med.), junior researcher of the Scientific and Expert Department, lecturer of the Department of Cardiology with a course of interventional methods of diagnosis and treatment, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: katia.zheleznova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9163-0582

\***Corresponding author: Yuliya V. Zhernakova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Merab A. Shariya**, Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Tomography Department, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

**Nataliya V. Blinova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Marina O. Azimova**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiologist, City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation; e-mail: marinaazimovaa@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Tatyana V. Sharf**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Immunochemistry, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation; e-mail: tsharf@rambler.ru, ORCID 0000-0003-1993-9264

**Irina D. Konosova**, Cand. of Sci. (Med.), researcher at the Laboratory for monitoring programs to reduce mortality from CVD, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation; e-mail: irina.konosova@mail.ru, ORCID 0000-0002-4500-3833

**Valeriy P. Masenko**, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation; e-mail: massenko@mail.ru, ORCID 0000-0003-3280-3521

**Irina E. Chazova**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Введение

Наблюдается неуклонный рост числа лиц с ожирением во всех странах мира [1]. По результатам исследования the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors в годовом исчислении в популяции ИМТ увеличивается на 0,4 кг/м<sup>2</sup> в десятилетие у мужчин и 0,5 кг/м<sup>2</sup> в десятилетие у женщин [1]. В эпидемиологическом исследовании ЭС-СЕ-РФ среди лиц молодого возраста доля лиц с ожирением по критерию ИМТ достигает 27,1% среди мужчин и 24,6% среди женщин [2]. При использовании окружности талии в качестве критерия ожирения показатели распространенности ожирения удваиваются и достигают 41,4% у мужчин и 41,4% у женщин [2].

В настоящее время жировую ткань (ЖТ) рассматривают как эндокринный орган, влияющий на метаболическое здоровье человека. Накапливается все больше доказательств, подтверждающих концепцию, что количественные и качественные характеристики ЖТ имеют решающее значение для определения кардиометаболического риска [3]. Фактически ожирение определяется не как избыток массы тела, а как повышенное накопление жировой ткани, опосредующей негативные влияния на различные органы и ткани.

Значительный шаг вперед в изучении ожирения позволило сделать развитие компьютерной томографии [4]. С помощью данного метода стало возможным оценивать количественные показатели (площадь, объем) различных жировых депо [5]. Особый интерес представляет интраабдоминальный, подкожный, эпикардальный и периаортальный жировые депо. Известна их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском [6].

Абдоминальное ожирение (АО) – известный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и главный фактор метаболического синдрома (МС) [7]. В литературе был введен термин – метаболически здоровое ожирение, которое предполагает наличие не более 1 дополнительного фактора риска МС [8]. Имеются доказательства, что качественные и количественные характеристики ЖТ имеют решающее значение для определения кардиометаболического здоровья. Однако унифицированных количественных показателей жировых депо по данным компьютерной томографии на сегодняшний день нет. Представляет особый интерес определение критических значений количественных показателей ЖТ, для выявления лиц с высоким ри-

ском развития метаболического синдрома. В связи с чем изучение данного вопроса представляется актуальным.

Цель исследования: оценить распределение и связь жировых депо с показателями метаболического профиля у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом и определить критический уровень, ассоциированный с метаболическим синдромом.

## Материалы и методы

Работа проведена на базе отдела гипертонии и отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2017-2022 гг. В исследование последовательно были включены 116 лиц обоего пола в возрасте от 18-45 лет с окружностью талии более 94 см у мужчин и более 80 у женщин. Обследуемые по результатам скрининга были распределены на 2 группы с учетом критериев метаболического синдрома (РМОАГ, Чазова и др. 2014): 1 группа (n = 46, медиана возраста 40 [34; 43]) – лица с абдоминальным ожирением и не более чем 1 дополнительным фактором риска метаболического синдрома (МС); 2 группа (n = 70, медиана возраста 40 [35; 44]) – лица с МС. Из 16 условно здоровых лиц в возрасте от 18-45 лет была сформирована контрольная группа (КГ) – 0 (медиана возраста 32 [27; 35]).

Критериями исключения из исследования были тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца; онкологические заболевания; сахарный диабет 1 и 2 типа; установленный диагноз вторичной АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.), тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), клинически значимые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,75, креатинин крови > 130 ммоль/л, протеинурия); беременность и период лактации; нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия), хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадия, острая и хроническая сердечная недостаточность (I-IV ФК по NYHA), нестабильность веса (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 месяцев или участие в программах по его снижению); воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний); любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 232 от 25 декабря 2017 г.). Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### **Антропометрические измерения и лабораторная диагностика**

Обследование пациентов проводилось в утренние часы натощак. Измерения роста производились с помощью ростомера с точностью до 1 см. Масса тела пациента определялась с точностью до 100 г при помощи напольных электронных медицинских весов. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Окружность талии (ОТ) определялась с точностью до 0,1 см на уровне середины расстояния между нижним краем ребер и вершиной гребня подвздошной кости. Окружность бедер (ОБ) определялась с точностью до 0,1 см по самой выступающей части ягодиц. Соотношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ) рассчитывалось делением данных показателей.

Забор крови осуществлялся из вены натощак, после 12 ч голодания. Проводилась оценка липидного профиля (общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)); метаболических показателей (глюкоза, инсулин, лептин, адипонектин); расчет индекса инсулин резистентности (НОМА-IR). Параметр НОМА-IR был рассчитан с использованием формулы:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Наличие инсулин-резистентности определялось при превышении уровня НОМА-IR более 2,5. 2-часовой тест толерантности к глюкозе проводился по стандартной методике с забором крови из пальца.

Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены в клинической и иммунобиохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Всем обследуемым иммуноферментным методом на базе иммунобиохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России проводилось определение лептина, адипонектина.

Забор крови производился с помощью венопункции с применением вакуумных систем, пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Полученные образцы крови центрифугировали в течение 15 мин при 2500 оборотах в минуту при температуре +8 °С. Полученная сыворотка распределялась в эппендорфы по 0,5 мл. В последующем образцы замораживались при температуре -70 °С и хранились до одномоментного выполнения исследования. В состоянии заморозки материал хранился не более 1,5 лет.

Уровень лептина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Leptin ELISA (DBC, Cat 749-2310, Lot 181080, Exp.2019-05). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте elisaanalysis.com.

Уровень адипонектина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 020517/1, Exp.2019-06-02). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer

Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте elisaanalysis.com.

### **Инструментальная диагностика**

Все исследования проводились в течение 24 ч после забора крови. Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено всем включенным в исследование (BPLab). Диагноз артериальной гипертонии устанавливался с учетом результатов амбулаторного измерения АД, суточного мониторирования АД. При изолированной систолической и диастолической гипертонии для постановки диагноза артериальной гипертонии учитывались данные центрального аортального давления по результатам SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия).

### **Оценка количественных показателей жировых депо**

Определение объема жировой ткани методом МСКТ проводилась всем больным, включенным в исследование, на компьютерном томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion One Vision Edition, Toshiba, Япония). Сила тока на трубе – 200-300 mA, напряжение тока – 120 kV. Исследование выполнялось при проспективной кардиосинхронизации согласно стандартному протоколу. Изображения грудной полости МСКТ были восстановлены как 5-миллиметровые неперекрывающиеся срезы. Объем периаортального жира измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани [9]. Ширина окна по шкале Хаунсфилда (Hounsfield) для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц Hounsfield (HU) (оконный центр -90 HU). Грудной нисходящий отдел аорты определялся от окончания дуги аорты и до места вхождения аорты в диафрагму. Отдельно в каждом срезе контуры мягких тканей, непосредственно прилегающих к грудной аорте на расстоянии 1,5-2 см, отслеживались вручную. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата объема периаортального жирового депо в миллилитрах.

Объем эпикардального жира измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц HU (оконный центр -90 HU) [10]. Верхней границей сердца для определения эпикардального жира принимался корень аорты. Нижней границей – верхушка сердца. Отдельно в каждом срезе вручную отслеживались контуры паритетального листка перикарда. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах.

Площадь интраабдоминального и подкожного жировых депо измерялась по стандартному протоколу в срезе толщиной 8 мм на уровне I-II поясничного позвонка при помощи автоматизированного приложения «Fat measure». Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц HU (оконный центр -90 HU). Мышечный слой передней брюшной стенки, отделяющий интраабдоминальную и подкожную жировую ткань, отслеживался вручную. Результат был представлен в квадратных сантиметрах. Соотношение

подкожного жира к интраабдоминальному рассчитывалось делением данных показателей.

## Статистический анализ

Для выявления статистически значимых различий между группами по категориальным признакам анализировались соответствующие таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех трех группах гипотеза о нормальном распределении не была отвергнута, и с помощью медианы и интерквартильного размаха в случае, если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном распределении была отвергнута. Гипотеза о нормальном распределении показателя проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка на уровне значимости 0,01. Группы сравнивались между собой на наличие статистически значимых различий с использованием критерия Краскела-Уоллиса для непараметрического случая и с использованием однофакторного дисперсионного анализа для случая нормального распределения у показателя. В случае, если были выявлены статистически значимые различия между группами, применялись апостериорные критерии для попарных сравнений показателей между группами: критерий Тьюки для параметрического случая и критерий Данна для непараметрического. Для выявления корреляционной связи между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Статистическая значимость влияния фактора на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. При анализе чувствительности и специфичности использован стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. Результат представлен в виде отношений шансов, AuROC, чувствительности, специфичности, уровня статистической значимости  $p$ .

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

## Результаты исследования

В исследование было включено 132 человека (средний возраст  $37,59 \pm 6,35$  лет). 61,4% ( $n = 81$ ) среди исследуемых были мужчинами, доля женщин составила 38,6% ( $n = 51$ ). Метаболический синдром (МС) был выявлен у 53,0% ( $n = 70$ ). У 34,8% ( $n = 46$ ) наблюдалось метаболически здоровое абдоминальное ожирение (МЗАО). Группа условно здоровых добровольцев (ЗД) без абдоминального ожирения была сформирована из 16 человек (12,1% от общей выборки). Группы МС (40 лет [35; 44]) и МЗАО (40 лет [34; 43]) были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,74$ ). Контрольная группа была достоверно моложе лиц с абдоминальным ожирением (32 [27; 35]). Отличий по доле курящих среди групп не было [11].

Антропометрические показатели (табл. 1), отражающие выраженность абдоминального ожирения (ОТ, отношение ОТ/ОБ), достоверно отличались между группами ( $p < 0,01$ ). Максимальные значения ОТ ( $109,6 \pm 12,6$ ) и отношение ОТ/ОБ ( $112,5 \pm 9,2$ ) были в группе МС. В группе МЗАО ОТ и отношение ОТ/ОБ составили  $100,0 \pm 12,2$  см и  $0,91 \pm 0,10$ ,

соответственно. Интересно, что по ИМТ группы лиц с МС и МЗАО достоверно не отличались ( $p = 0,18$ ) [11].

Все обследуемые группы достоверно отличались по частоте дополнительных факторов риска ( $p < 0,01$ ), 72,9% лиц с МС имели 2 дополнительных фактора риска, 20% обследуемых имели 3 дополнительных фактора риска. И только у 5 человек (7,1%) из группы МС количество дополнительных факторов риска достигло 4 ( $p < 0,01$ ). Самым распространенным дополнительным фактором риска в группе МС была артериальная гипертензия (78,6%). На втором месте – повышение уровня ЛПНП (75,7%). Самыми редкими в группе МС были гипергликемия натощак (20,0%) и нарушение толерантности к глюкозе (5,7%). Большинство лиц в группе МЗАО (95,6%) имели 1 дополнительный фактор риска. Самым часто встречающимся фактором риска было повышение уровня ЛПНП (39,1%), или снижение уровня ЛПВП (23,9%). Артериальная гипертензия выявлялась в 17,4%, гипергликемия натощак – в 6,5% случаев [11].

Уровни САД и ДАД у лиц с МС ( $133,9 \pm 15,3$  мм рт. ст. и  $84,6 \pm 10,6$  мм рт. ст., соответственно) были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше показателей в группе МЗАО ( $117,2 \pm 10,5$  мм рт. ст. и  $73,5 \pm 10,4$  мм рт. ст., соответственно). Группа МЗАО по уровню САД и ДАД от здоровых добровольцев не отличалась [11].

При анализе метаболических параметров установлено, что нарушения липидного спектра регистрировались, как в группе МЗАО, так и в группе МС. Показатели ЛПНП и ТГ в группе МЗАО были достоверно выше ( $3,0 \pm 0,7$  ммоль/л и  $1,21 [0,94; 1,48]$  ммоль/л, соответственно), чем у здоровых добровольцев. Максимальное значение наблюдалось у лиц с МС ( $3,62 \pm 1,0$  ммоль/л и  $1,98 [1,32; 2,56]$  ммоль/л, соответственно). Среди обследуемых групп минимальный уровень ЛПВП наблюдался у лиц с МС –  $1,0 [0,9; 1,2]$  ммоль/л. По уровню ЛПВП все группы достоверно отличались между собой ( $p \leq 0,01$ ). Уровень глюкозы плазмы крови не отличался между контрольной группой и лицами с МЗАО. Выявлено достоверное отличие по уровню глюкозы плазмы натощак между группами МС и МЗАО ( $p = 0,02$ ), МС и контрольной группой ( $p = 0,04$ ) (табл. 1) [11].

Уровни гормонов плазмы крови представлены в таблице 2. Концентрация инсулина и лептина в плазме крови у лиц с МЗАО и МС была достоверно больше ( $p < 0,01$ ), чем у здоровых добровольцев. Наблюдалось отсутствие достоверного отличия по уровню инсулина и лептина между группами МЗАО и МС. Несмотря на тенденцию к снижению, уровень адипонектина у лиц с МЗАО и здоровых добровольцев был сопоставим. Почти четверть обследованных лиц (23,9%) в группе МЗАО имели инсулинорезистентность ( $p < 0,01$ ). В группе МС инсулинорезистентность имели уже почти половина лиц (47,1%) При этом индекс инсулинорезистентности НОМА значимо отличался только между контрольной группой и МЗАО ( $p < 0,01$ ), контрольной группой и группой МС ( $p < 0,01$ ) (табл. 2) [11].

Количественные показатели интраабдоминального, эпикардиального и периаортального жирового депо достоверно отличались между всеми исследуемыми группами (табл. 3, рис. 1). В группе МС наблюдались максимальные значения, что соответствовало их метаболическому фенотипу и дизайну исследования. При этом объем периаортального в 1,5 раза, а объем интраабдоминального жирового депо в 1,7 раза превышали аналогичные показатели

в группе МЗАО. Было выявлено достоверное отличие ( $p < 0,01$ ) соотношения подкожного жира к интраабдоминальному между группами МЗАО (2,4 [1,6; 3,5]) и МС (1,4 [1,0; 2,1]). У лиц с МЗАО это соотношение было сопоставимо со здоровыми добровольцами, что, по-видимому, и определяет их метаболическое благополучие. Уровень подкожного жира в отличие от интраабдоминального между группами МЗАО и МС достоверно не отличался [11].

Был проведен корреляционный анализ для выявления связи жировых депо и показателей метаболического профиля у исследуемых групп (табл. 3). Оказалось, что с наибольшим количеством параметров достоверно был связан периаортальный жир. Наиболее тесная связь была выявлена с показателями давления (САД  $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ; ДАД  $r =$

$0,43$ ,  $p < 0,01$ ) и окружностью талии ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ). Более слабые наблюдались с показателями липидного профиля. Интраабдоминальный и эпикардиальный жировые депо достоверно были связаны с уровнем ТГ, ЛПВП, глюкозы, с уровнем давления и окружностью талии ( $p < 0,01$ ). Подкожный жир имел наименьшее количество достоверных корреляционных связей и ассоциировался только с ТГ и окружностью талии ( $p < 0,01$ ).

Проведена оценка критического порогового уровня жировых депо для выявления пациентов с метаболическим синдромом (табл. 4). Разделяющим значением интраабдоминального жира стал уровень  $< 129,9$  см<sup>2</sup>, при котором риск наличия метаболического синдрома возрастал в 4 раза [2,17; 7,25] ( $p < 0,01$ ). Объем периаортального жира  $< 12,2$  см<sup>3</sup>

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп**

**Table 1. Clinical characteristics of the groups**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
n	16	46	70	
Возраст	32 [27; 35]	40 [34; 43]	40 [35; 44]	$p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,74$ $p_3 < 0,01$
Мужчины, n (%)	7 (43,8%)	17 (37,0%)	57 (81,4%)	$p < 0,01$
Курение, n (%)	4 (25,0%)	23 (50,0%)	30 (42,9%)	$p = 0,22$
Окружность талии, см	75,7 ± 12,1	100,0 ± 12,2	109,6 ± 12,6	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Окружность бедер, см	95,5 ± 7,4	110,3 ± 11,6	112,5 ± 9,2	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,45$ $p_3 < 0,01$
Отношение ОТ/ОБ	0,79 ± 0,08	0,91 ± 0,10	0,98 ± 0,10	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ИМТ	23,4 ± 3,4	31,2 ± 4,8	32,7 ± 5,0	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,18$ $p_3 < 0,01$
Наличие артериальной гипертонии, n (%)	0 (0,0%)	8 (17,4%)	55 (78,6%)	$p < 0,01$
САД, мм рт. ст.	115,9 ± 9,7	117,2 ± 10,5	133,9 ± 15,3	$p_1 = 0,96$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ДАД, мм рт. ст.	71,5 ± 5,5	73,5 ± 10,4	84,6 ± 10,6	$p_1 = 0,73$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Повышение уровня ТГ, n (%)	0 (0%)	4 (8,7%)	40 (57,1%)	$p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	0,69 [0,58; 0,92]	1,21 [0,94; 1,48]	1,98 [1,32; 2,56]	$p_1 = 0,04$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Снижение уровня ЛПВП, n (%)	0 (0,0%)	11 (23,9%)	33 (47,1%)	$p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,8]	1,3 [1,1; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	$p_1 = 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Повышение уровня ЛПНП, n (%)	0 (0%)	18 (39,1%)	53 (75,7%)	$p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 ± 0,7	3,0 ± 0,7	3,62 ± 1,0	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (5,7%)	$p = 0,16$
Гипергликемия на тощак, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,5%)	14 (20,0%)	$p = 0,03$
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,06 ± 0,60	5,24 ± 0,43	5,53 ± 0,61	$p_1 = 0,85$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,04$

**Примечание:**  $p_1$  – значимость различий между 0 группой и группой 1;  $p_2$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_3$  – значимость различий между 0 группой и группой 2. Показатели давления представлены по результатам СМАД.

**Note:**  $p_1$  is significance of differences between group 0 and group 1;  $p_2$  is the significance of differences between group 1 and group 2;  $p_3$  is significance of differences between group 0 and group 2. Pressure indicators are presented according to the results of ABPM.

увеличивал риск наличия МС в 2,74 раза [1,61; 4,67] ( $p < 0,01$ ). Для подкожного жира уровень составил  $< 330,0 \text{ см}^2$  с относительным риском 1,57 [1,17; 2,12]. Отношение подкожного жира к интраабдоминальному  $< 1,6$  увеличивало риск наличия МС в 1,86 раз [1,34; 2,59] ( $p < 0,01$ ). Разделяющим значением для эпикардиального жира явилось значение  $< 88,5 \text{ см}^3$ , увеличивающее риск в 1,8 [1,27; 2,57] ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено оценке распределения интраабдоминального, подкожной, эпикардиальной и периаортальной жировой ткани по данным МСКТ на раннем этапе кардиометаболического континуума у лиц молодого возраста. Для формирования группы и определения ожирения осознанно был взят критерий по данным окружности талии, учитывая распространенность и значимость АО для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [6].

По данным эпидемиологических исследований известно, что среди лиц с абдоминальным ожирением и МС в молодом возрасте чаще встречаются мужчины [12, 13, 14, 15]. В нашем исследовании гендерное распределение между группами также соответствовало результатам международных исследований.

Количественные показатели интраабдоминального, эпикардиального и периаортального жирового депо достоверно отличались между всеми исследуемыми группами. Максимальные значения наблюдались в группе МС – у лиц с нездоровым метаболическим фенотипом. Несмотря на разницу в метаболическом фенотипе, группы МЗАО и МС не отличались по ИМТ, что подчеркивает его низкую прогностическую значимость сердечно-сосудистого риска.

Отсутствие отличий по количественному показателю подкожного жира между МЗАО и МС подтверждает теорию о протективных свойствах данного депо и важности отношения подкожного жира к интраабдоминальному в качестве маркера метаболического здоровья [16, 17].

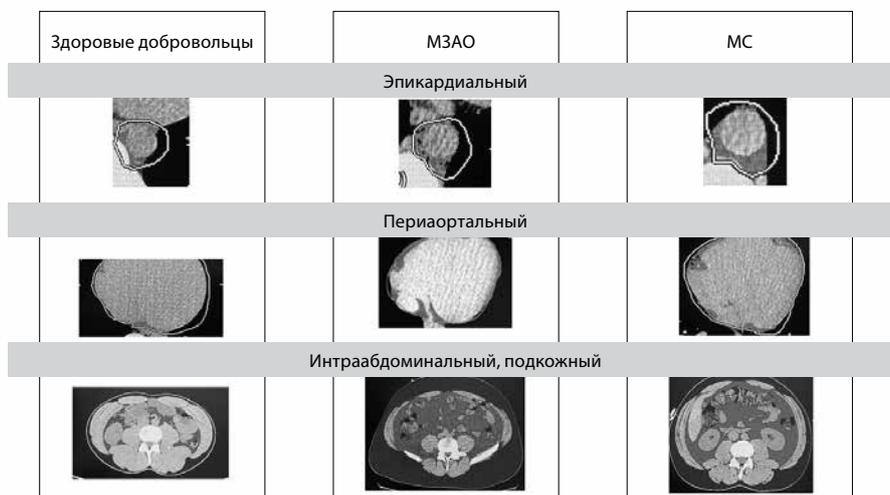
**Таблица 2. Характеристика гормонов у лиц с абдоминальным ожирением в зависимости от наличия метаболического синдрома**

**Table 2. Characteristics of hormones in persons with abdominal obesity depending on the presence of metabolic syndrome**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
Инсулин, мкЕд/мл	4,79 ± 2,05	10,91 ± 7,18	13,32 ± 9,79	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,23$ $p_3 < 0,01$
Адипонектин, мкг/мл	10,4 [6,5; 13,3]	7,3 [3,5;10,4]	4,6 [3,0; 8,0]	$p_1 = 0,21$ $p_2 = 0,29$ $p_3 = 0,01$
Лептин, нг/мл	9,2 [4,0;12,2]	27,4 [13,1;39,4]	14,3 [9,7;24,8]	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,06$ $p_3 = 0,02$
Индекс НОМА IR	1,09 ± 0,50	2,58 ± 1,81	3,40 ± 2,80	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,08$ $p_3 < 0,01$
Инсулин-резистентность, n (%)	0 (0,0%)	11 (23,9%)	33 (47,1%)	$p < 0,01$

**Примечание:**  $p_1$  – значимость различий между 0 группой и группой 1;  $p_2$  – значимость различий между группой 1 и группой 2;  $p_3$  – значимость различий между 0 группой и группой 2.

**Note:**  $p_1$  – significance of differences between group 0 and group 1;  $p_2$  – significance of differences between group 1 and group 2;  $p_3$  – significance of differences between group 0 and group 2



**Рисунок 1. Визуализация распределения жировой ткани у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом**  
**Figure 1. Visualization of the distribution of adipose tissue in young people with different metabolic phenotypes**

Пластичность ПЖ и его способность увеличиваться до определенного момента защищает от накопления интраабдоминального эктопического жира и определяет метаболическое здоровье [18]. Высказываются мнения, что у каждого существует индивидуальный количественный порог жировой ткани в подкожном депо, превышение которого увеличивает вероятность развития метаболических заболеваний, таких как СД 2 типа, даже при нормальных значениях ИМТ [16]. Критичным, по-видимому, является отношение подкожного жира к интраабдоминальному, которое в настоящем исследовании достоверно не отличались между контрольной группой и группой МЗАО, тогда как в группе МС было значимо меньше и ва-

рировалось от минимального значения 1,4 в группе МС до максимального в группе МЗАО – 2,4. При этом согласно результатам 1,6 явилось критическим значением, ассоциированным с МС.

Известно, что интраабдоминальный жир изолированно также тесно связан с метаболическими нарушениями [6]. В исследовании VACATION-J на японской популяции, включившей 12 443 человека, указывается на критический уровень интраабдоминального жира в 100 см<sup>2</sup> как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Несмотря на различие этнических групп, в настоящем исследовании площадь интраабдоминального жира оказалась достаточно близкой к полученному результату – 129,9 см<sup>2</sup>.

**Таблица 3. Распределение жировой ткани у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом**

**Table 3 Distribution of adipose tissue in young people with different metabolic phenotypes**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
Эпикардиальный жир, см <sup>3</sup>	41,7 [28,5; 53,0]	87,3 [65,1; 117,4]	114,4 [72,4; 160,2]	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01
Периаортальный жир, жир, см <sup>3</sup>	6,5 [4,7; 9,7]	13,7 [8,3; 23,8]	20,5 [13,6; 30,1]	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01
Интраабдоминальный жир, см <sup>2</sup>	50,3 [34,6; 79,3]	124,5 [82,9; 197,4]	208,8 [144,8; 250,7]	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> = 0,02 p <sub>3</sub> < 0,01
Подкожный жир, см <sup>2</sup>	129,7 ± 58,5	297,7 ± 89,0	300,1 ± 99,2	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> = 0,99 p <sub>3</sub> < 0,01
Отношение подкожного жира к интраабдоминальному	2,2 [1,3; 3,5]	2,4 [1,6; 3,5]	1,4 [1,0; 2,1]	p <sub>1</sub> = 1,0 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> = 0,06

**Примечание:** p<sub>1</sub> – значимость различий между 0 группой и группой 1; p<sub>2</sub> – значимость различий между группами 1 и 2; p<sub>3</sub> – значимость различий между 0 группой и группой 2.

**Note:** p<sub>1</sub> is significance of differences between group 0 and group 1; p<sub>2</sub> is the significance of differences between groups 1 and 2; p<sub>3</sub> is the significance of differences between group 0 and group 2.

**Таблица 4. Оценка связи различных жировых депо с некоторыми показателями метаболического синдрома у лиц молодого возраста**

**Table 4. Evaluation of the relationship of various fat depots with some indicators of the metabolic syndrome in young people**

Наименование жировых депо	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Окружность талии, см	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Объем эпикардиального жира, см <sup>3</sup>	0,32**	-0,44**	0,15	0,23**	0,57**	0,3**	0,32**
Объем периаортального жира, см <sup>3</sup>	0,32**	-0,37**	0,24**	0,27**	0,53**	0,44**	0,43**
Площадь интраабдоминального жира, см <sup>2</sup>	0,59**	-0,57**	0,06	0,41**	0,77**	0,4**	0,42**
Площадь подкожного жира, см <sup>2</sup>	0,23**	-0,09	0,02	0,14	0,53**	0,11	0,06

**Примечание (Note):** \* p < 0,05; \*\*p < 0,01

**Таблица 5. Критические уровни размеров жировых депо, ассоциирующиеся с риском развития МС по данным ROC-анализа**

**Table 5. Critical levels of fat depots associated with the risk of developing MS according to ROC analysis**

Параметр	Точка отсечения	ОР (95% ДИ)	AuROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
Эпикардиальный жир, см <sup>3</sup>	< 88,5	1,8 [1,27;2,57]	0,69	65,7	65,0	p = 0,0005
Периаортальный жир, см <sup>3</sup>	< 12,2	2,74 [1,61;4,67]	0,72	84,3	55,0	p < 0,0001
Интраабдоминальный жир, см <sup>2</sup>	< 129,9	3,97 [2,17;7,25]	0,78	87,4	65,0	p < 0,0001
Подкожный жир, см <sup>2</sup>	< 330,0	1,57 [1,17;2,12]	0,61	42,9	73,3	p = 0,0001
Отношение подкожного жира к интраабдоминальному	< 1,6	1,86 [1,34;2,59]	0,70	84,3	55,0	p < 0,0001

Эпикардиальный жир является активным эндокринным органом. Данная жировая ткань происходит из эмбриональной коричневой жировой ткани и выделяет цитокины и хемокины [20]. Имеются данные о связи данного жирового депо с риском развития ССЗ и СД 2 типа [21,22]. В проспективном 5-летнем исследовании на 127 пациентах с СД 2 типа по данным ROC анализа был выявлен критический объем эпикардиального жира в 123,2 см<sup>3</sup>, превышение которого с 72,7% чувствительностью и 77,1% специфичностью предсказывало отдаленные сердечно-сосудистые события [23]. Hyun Ji Kim и соавт. в своем исследовании выявили, что значение 93,65 см<sup>3</sup> эпикардиального жира с чувствительностью 84,2% и специфичностью 92,9% предсказывало наличие метаболического синдрома [24]. В настоящем исследовании критическое значение уровня эпикардиального жира (88,5 см<sup>3</sup>) было близким к значениям, полученным в предыдущих исследованиях.

Ранее периаортальный жир рассматривали только со стороны локального влияния на сосудистую стенку [25, 26]. В настоящем исследовании выявлена особая роль данного жирового депо. По результатам корреляционного анализа периаортальный жир имел ассоциацию со всеми показателями метаболического синдрома в отличие от других депо. Критический объем периаортального жира более 12,2 см<sup>3</sup> достоверно увеличивал риск наличия метаболического синдрома в 2,7 раз. Аналогичного исследования, соотносящего риск наличия МС и объема периаортального жира, не проводилось.

## Заключение

В исследовании показаны отличия в распределении жировой ткани по данным компьютерной томографии у лиц молодого возраста на раннем этапе кардиометаболического континуума. Большинство жировых депо ассоциировались минимум с 2 показателями метаболического синдрома, во время как периаортальный жир имел достоверную связь со всеми исследуемыми параметрами. Выявлены критические значения периаортального, эпикардиального, интраабдоминального и отношение подкожного к интраабдоминальному, ассоциированные с наличием метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Однако требуются дальнейшие исследования для других возрастных групп.

## Ограничения исследования

Исследование было одномоментным, присутствовало гендерное различие. Группа МЗАО преимущественно была представлены женщинами, а МС – мужчинами. Учитывая, что в исследование включались только лица молодого возраста без сопутствующих патологий, полученные нами критические уровни жировых депо применимы у лиц молодого возраста на раннем этапе кардиометаболического континуума.

## Список литературы

1. M.M. Finucane et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62037-5)
2. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. от имени участников исследования. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;90(10):14-22. [Zhernakova Y.V. et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. Therapeutic archive/Terapevticheskiy Arkhiv. 2018;90(10):14-22. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901014-22>
3. J. Mancio, E. K. Oikonomou, and C. Antoniadis. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*. 2018 Oct;104(20):1654-1662. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>
4. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137:1391-1406. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
5. Sjöström L. A computer-tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes*. 1991 Sep;15 Suppl 2:19-30. PMID: 1794934.
6. T.M. Powell-Wiley et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21):e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000973>
7. R. Ross et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020 Mar;16(3):177-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
8. T. Hollstein and P. Piaggi. Metabolic Factors Determining the Susceptibility to Weight Gain: Current Evidence. *Current obesity reports*. 2020 Jun;9(2):121-135. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00371-4>
9. K.A. Britton et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2012 Dec;1(6):e004200. <https://doi.org/10.1161/jaha.112.004200>
10. S. Sarin et al. Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am. J. Cardiol*. Sep. 2008;102(6):767-771. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.058>
11. Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А. и др. Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):23-30. [Zheleznova E.A., Zhernakova J.V., Shariia M.A. et al. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):23-30. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200560>
12. van Vliet-Ostapchouk, J.V., Nuotio, M.L., Slagter, S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
13. Мустафина С.В., Щербак Л.В., Козупеева Д.А., Малутина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(4):31-37. [Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Kozupeeva D.A., Maljutina S.K., Ragino Yu.I., Rymar O.D. The prevalence of metabolically healthy obesity: data from the epidemiological survey in of Novosibirsk. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):31-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET9615>
14. Buscemi S. et al. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res*. 2017;2017:9294038. <https://doi.org/10.1155/2017/9294038>
15. Zhang Y., Gu Y., Wang N. et al. Association between anthropometric indicators of obesity and cardiovascular risk factors among adults in Shanghai, China. *BMC Public Health*. Aug. 2019, 19:1035. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7366-0>
16. Taylor R. and Holman R.R. Normal weight individuals who develop Type 2 diabetes: The personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)*. 1 April 2015;128(7):405-410. <https://doi.org/10.1042/CS20140553>
17. Neeland I.J. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Sept. 1, 2019;7(9):715-725. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
18. Cuthbertson D.J. et al. What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *International Journal of Obesity*. Jun. 01, 2017;41(6):853-865. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.4>
19. Hiuge-Shimizu A. et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann. Med*. Feb. 2012;44(1):82-92. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.526138>
20. G. Iacobellis. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. Jun. 26, 2015;11(6):363-371. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
21. J. Hruskova et al. Association of Cardiovascular Health with Epicardial Adipose Tissue and Intima Media Thickness: The Cardioize Study. *J. Clin. Med*. May 2018;7(5):113. <https://doi.org/10.3390/jcm7050113>
22. Al-Talabany S. et al. Epicardial adipose tissue is related to arterial stiffness and inflammation in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc. Disord*. Feb. 2018;18:31. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0770-z>
23. Uygun B. et al. Epicardial adipose tissue volume predicts long term major adverse cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes. *Turk Kardiyol. Dern. Ars*. Mar. 2021;49(2):127-134. <https://doi.org/10.5543/tkda.2021.65635>
24. Kim H.J. et al. Diagnostic value of using epicardial fat measurement on screening low-dose chest CT for the prediction of metabolic syndrome: A cross-validation study. *Med. (United States)*. Feb. 2019;98:7. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014601>
25. Y. Liu et al. Perivascular Adipose Tissue as an Indication, Contributor to, and Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*. Dec. 18, 2020;11:615503. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615503>
26. H.W. Kim, H. Shi, M. A. Winkler, R. Lee, and N. L. Weintraub. Perivascular adipose tissue and vascular perturbation/atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2569-2576. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>



# Суточные профили артериального давления у больных артериальной гипертензией различных психотипов

Цибульская Н.Ю.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск 660022, Российская Федерация

## Аннотация

**Цель:** оценить влияние психотипа больного на степень ночного снижения артериального давления (АД) для определения предикторов неблагоприятного суточного профиля АД.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 80 больных с впервые выявленной или не леченной артериальной гипертензией (АГ), с различной стадией, степенью, риском развития сердечно-сосудистых осложнений, при отсутствии сопутствующей тяжелой соматической патологии, которые самостоятельно обратились к участковому терапевту. Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД на фоне отсутствия гипотензивной терапии и оценивался психологический профиль с использованием анкеты СМОЛ.

**Результаты.** Психопатологический профиль обследованных больных АГ соответствовал социально-психологической адаптации. Проведенный нами анализ показателей усредненного профиля теста СМОЛ в зависимости от степени снижения ночного систолического АД (между профилями dipper и non-dipper) и диастолического АД (между профилями dipper, non-dipper и over-dipper) не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Больные с суточным профилем артериального давления night-peaker, ввиду малочисленности группы, в сравнительном анализе не учитывались. Усредненный профиль СМОЛ обследованных больных отмечался повышением показателей по шкалам 1 – ипохондрии и 3 – эмоциональной лабильности.

**Заключение.** Вариант суточного профиля АД не зависит от психотипа больного, вероятно на тип степени ночного снижения АД влияют функциональные и структурные изменения, возникающие при формировании АГ.

**Ключевые слова:** суточный профиль артериального давления, психотип, сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (тест СМОЛ), суточные профили артериального давления: dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker.

**Отношения и деятельность:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад автор:** автор соответствует критериям авторства ICMJE, принимал участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования:** исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом университетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Для цитирования:** Цибульская Н.Ю. Суточные профили артериального давления у больных артериальной гипертензией различных психотипов. Системные гипертензии. 2022;19(4):27-30. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-27-30>

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 29.06.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 08.12.2022

**Сведения об авторе:** Цибульская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск 660022, Российская Федерация; e-mail: solna33@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>

## Daily profiles of blood pressure in patients with arterial hypertension of various psychotypes

Natalia Yu. Tsibulskaya

Professor V.F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

### Abstract

**Aim:** to assess the influence of the patient's psychotype on the degree of nighttime reduction in blood pressure (BP) to determine predictors of an unfavorable daily BP profile.

**Materials and methods.** The study involved 80 patients with newly diagnosed or untreated arterial hypertension (AH), with various stages, severity, risk of developing cardiovascular complications, in the absence of concomitant severe somatic pathology, who independently consulted a local therapist. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring in the absence of antihypertensive therapy and the psychological profile was assessed using the SMOL questionnaire.

**Results.** The psychopathological profile of the examined AH patients corresponded to the social and psychological adaptation. Our analysis of the indices of the averaged profile of the SMOL test, depending on the degree of reduction in nocturnal systolic blood pressure (between dipper and non-dipper profiles) and diastolic blood pressure (between dipper, non-dipper and extreme dipper patterns profiles) did not reveal statistically significant differences ( $p > 0,05$ ). Patients with a riser daily blood pressure profile, due to the small size of the group, were not included in the comparative analysis. The average profile of SMOL of the examined patients was noted by an increase in indicators on the scales 1 – hypochondria and 3 – emotional lability.

**Conclusion.** The variant of the daily blood pressure profile does not depend on the psychotype of the patient; it is likely that functional and structural changes that occur during the formation of hypertension affect the type of the degree of nighttime decrease in blood pressure.

**Keywords:** daily blood pressure profile, psychotype, abbreviated multifactorial questionnaire for personality research (SMOL test), daily blood pressure profiles: dipper, nondipper, riser, and extreme dipper patterns.

**Relationships and Activities:** The study was not sponsored.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**Authors' contributions:** Author meet the ICMJE criteria for authorship, took part in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Information and Ethical Compliance in Research:** The study was carried out in accordance with Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The University Ethics Committee approved the study protocol. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment.

**For citation:** Natalia Yu. Tsibulskaia. Daily profiles of blood pressure in patients with arterial hypertension of various psychotypes. Systemic Hypertension. 2022;19(4):27-30 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-27-30>

**Information about the authors:** Natalya Yu. Tsibulskaia, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation; e-mail: [solna33@yandex.ru](mailto:solna33@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из главных факторов в развитии преждевременной смерти и инвалидизации населения [1, 2]. Среди взрослого населения частота встречаемости АГ составляет 30-45%, достигая 47% в некоторых регионах России среди трудоспособных мужчин [3, 4]. В связи с чем разработка методик, повышающих эффективность терапии данной патологии, остается актуальной задачей. Одним из перспективных направлений является работа с психологическими особенностями пациента, так как АГ в настоящее время рассматривается как психосоматическая проблема. Психологические и социально-экономические факторы в национальных рекомендациях включены в перечень модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [5]. Остается вопрос за инструментами диагностики и коррекции психосоматических особенностей пациента. Одним из таких инструментов, показавшим свою эффективность и достоверность, в том числе у больных АГ, является сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), который был разработан на основе миннесотского многопрофильного опросника личности «Minnesota Multiphasic Personality Inventory» (ММПИ) и является его адаптированным вариантом (Зайцев В. П., 1981; Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В., 1986) [6]. Обследование тестом СМОЛ занимает около 10 минут.

Тест СМОЛ достаточно часто используется в исследованиях как для оценки личностных особенностей пациентов с целью выявления предикторов неблагоприятного течения АГ, низкого комплаенса в терапии, длительности временной нетрудоспособности, так и для динамической оценки психологических изменений пациентов на фоне проводимого лечения [6, 7, 8].

Данная методика позволяет оценить уровень социально-психологической адаптации и степень выраженности социально-психологической дезадаптации. Наличие социально-психологической дезадаптации диагностируется при наличии значений шкал СМОЛ, превышающих более 60 Т-баллов [7].

По результатам суточного мониторинга АД (СМАД) различают 4 варианта степени ночного снижения

АД. Суточный профиль АД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф [9, 10]. Выявление взаимосвязи суточного профиля АД и психотипа больного может дать дополнительную информацию для выбора тактики лечения больного.

**Цель:** оценить влияние психотипа больного на степень ночного снижения АД для определения предикторов неблагоприятного суточного профиля АД.

## Материалы и методы

Для достижения цели исследования было проведено комплексное обследование, согласно национальным рекомендациям по АГ у взрослых, 80 больных с впервые выявленной или не леченной АГ (27 женщин и 53 мужчины), с различной стадией, степенью, риском развития сердечно-сосудистых осложнений, при отсутствии сопутствующей тяжелой соматической патологии. В исследование включались пациенты, самостоятельно обратившиеся к участковому врачу и подписавшие письменное информированное согласие на участие в данном исследовании, подтвержденное положительным решением этического комитета ГБОУ ВПО «КрасГМУ Минздравсоцразвития РФ». Средний возраст мужчин составил 40 [33-50] лет, женщин – 44 [36-52] года ( $p = 0,18$ ). Продолжительность гипертонического анамнеза в общей группе составила 2 года [1-6 лет]. Распределение больных в зависимости от степени АГ: 1 степень – 62 человека, 2 степень – 15 человек; 3 степень – 3 человека. В зависимости от стадии АГ: 1 стадия – 46 человек; 2 стадия – 14 обследуемых, 3 стадия – 20 человек. Среди факторов риска АГ наиболее часто регистрировался отягощенный семейный анамнез, на втором месте – избыточная масса тела и дислипидемия. Во всех группах высок уровень курящих, приближающийся к половине обследуемых. Уровень общего холестерина составил в среднем 4,8 [4,1-5,62] ммоль/л.

СМАД проводился на фоне отсутствия гипотензивной терапии, прибором МДП-НС российского производства, принцип работы которого основан на осциллометрическом методе измерения АД. Тип суточного профиля АД определялся по уровню суточного индекса (СИ). Данный пока-

затель рассчитывается отдельно для систолического и диастолического АД. СИ – это разница между средним АД в период бодрствования и в период сна, деленное на среднее АД в период бодрствования, выраженное в процентах. Суточный профиль АД *dipper* определялся при показателях СИ в пределах 10-20%, профиль *non-dipper* – при СИ менее 10%, профиль *over-dipper* – при СИ более 20% и профиль *night-peaker* – при СИ выше 0 (устойчивое повышение ночного АД).

Психологический профиль больных АГ оценивался с использованием анкеты СМОЛ. В исследовании использован адаптированный для русскоязычного населения вариант анкеты СМОЛ (сокращенный многофакторный опросник для исследования личности, разработанный на основе миннесотского многопрофильного опросника личности «Minnesota Multiphasic Personality Inventory» (MMPI) Зайцевым В.П. в 1981 г. и затем усовершенствованный Березиным Ф.Б. совместно с Мирошниковым М.П., Рожанец Р.В. в 1986 г. [6]. Тест состоит из 71 утверждения, относящихся к 11 шкалам: 8 – основных (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9) и 3 дополнительных (L, F, K). L – шкала лжи, F – шкала достоверности, K – шкала коррекции. Первая шкала 1 (Hs) – ипохондричности; вторая 2 (D) – депрессии, гипотимии, пессимистичности; третья 3 (Hy) – эмоциональной лабильности (демонстративности, истерии); четвертая 4 (Pd) – психопатии (уровень социальной адаптации); шестая 6 (Pa) – ригидно-

сти; седьмая 7 (Pt) – тревоги (психастении); восьмая 8 (Sc) – аутизма; девятая 9 (Ma) – активности (оптимизма/ гипомании). Каждая из основных шкал связана с определенным свойством личности. Качество полученных тестовых результатов, возможность их использования для вынесения заключения, определяется в зависимости от величины оценок по дополнительным шкалам. При значениях оценки по шкале L выше 4 или по шкале F выше 6 – данные считаются недостоверными. В этих случаях проводится повторное обследование. Наличие социально-психологической дезадаптации диагностируется при наличии значительных шкал СМОЛ, превышающих более 60 Т-баллов.

Тестирование больных АГ с помощью опросника СМОЛ проводилось в амбулаторных условиях до проведения СМАД.

Статистический анализ полученных данных проведен в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов анализа. Описание выборки проведено с помощью подсчета медианы (Me) и межквартильного интервала в виде 25 и 75 перцентилей (LQ-UQ). Достоверность межгрупповых различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Показатели в нескольких группах сравнивали дисперсионным анализом Краскэла-Уоллиса. За уровень статистической значимости различий принимали  $p \leq 0,05$ .

**Таблица 1. Показатели по шкалам СМОЛ (Т-баллы) у больных АГ в зависимости от суточного профиля АД**

**Table 1. Indicators on the SMOL scales (T-points) in patients with hypertension, depending on the daily blood pressure profile (Me[LQ-UQ])**

шкалы	dipper		non-dipper		over-dipper		night-peaker	
	САД n = 60	ДАД n = 46	САД n = 17	ДАД n = 7	САД n = 1	ДАД n = 26	САД n = 2	ДАД n = 1
L	46 [38-46]	46 [38-46]	46 [37-46]	46 [37-54]	54	46 [46-54]	54 [46-62]	46
F	50 [43-54]	50 [45-54]	45 [41-50]	45 [40-63]	52	45 [41-52]	58,5 [41-76]	76
K	48 [44-56]	48 [40-55]	51 [47-57]	48 [42-57]	51	54 [45-55]	40,5 [33-48]	33
1 (Hs)	52,5 [46-55]	52 [46-55]	48 [46-55]	46 [46-49]	42	53 [46-59]	39,5 [33-46]	33
2 (D)	46 [39-50]	46 [37-50]	43 [39-47]	43 [39-47]	34	43 [39-46]	52 [39-65]	65
3 (Hy)	48 [42,5-54]	48 [41-54]	48 [41-51]	44 [41-54]	46	48 [44-51]	42,5 [41-44]	41
4 (Pd)	44 [39-51]	46 [39-53]	44 [39-48]	41 [39-48]	41	44 [39-48]	41,5 [39-44]	44
6 (Pa)	44 [37-50]	44 [38-50]	44 [38-46]	44 [33-51]	51	38 [38-44]	44,5 [33-56]	56
7 (Pt)	48 [40-52]	48 [40-52]	44 [40-48]	40 [39-44]	30	44 [39-52]	40 [36-44]	44
8 (Sc)	45 [41-52]	48 [41-52]	48 [44-51]	41 [37-51]	45	45 [44-48]	41 [34-48]	48
9 (Ma)	49 [43-55]	49 [43-55]	53 [42-55]	49 [38-59]	48	49 [49-55]	42 [23-61]	46

**Примечание.** Не обнаружено значимых различий в группах  $p > 0,05$ .

L – шкала лжи, F – шкала достоверности, K – шкала коррекции. Первая шкала 1 (Hs) – ипохондричности; вторая 2 (D) – депрессии, гипотимии, пессимистичности; третья 3 (Hy) – эмоциональной лабильности (демонстративности, истерии); четвертая 4 (Pd) – психопатии (уровень социальной адаптации); шестая 6 (Pa) – ригидности; седьмая 7 (Pt) – тревоги (психастении); восьмая 8 (Sc) – аутизма; девятая 9 (Ma) – активности (оптимизма/ гипомании).

**Note:** There were no significant differences in the groups  $p > 0,05$ .

L – scale of lies, F – scale of reliability, K – scale of correction. The first scale is 1 (Hs) – hypochondria; the second 2 (D) – depression, hypothyria, pessimism; third 3 (Hy) – emotional lability (demonstrativeness, hysteria); fourth 4 (Pd) – psychopathy (level of social adaptation); sixth 6 (Pa) – rigidity; seventh 7 (Pt) – anxiety (psychasthenia); eighth 8 (Sc) – autism; ninth 9 (Ma) – activity (optimism/ hypomania).

## Результаты и их обсуждение

Проведенный нами анализ показателей усредненного профиля теста СМОЛ в зависимости от степени снижения ночного систолического АД (САД) (между профилями *dipper* и *non-dipper*) и диастолического АД (ДАД) (между профилями *dipper*, *non-dipper* и *over-dipper*) не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Психопатологический профиль обследованных больных АГ соответствует социально-психологической адаптации. Коллегами получены схожие результаты: отсутствие повышения выше 60 Т-баллов у больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [7, 11]. Что можно объяснить схожестью выборки. Отсутствие социально-психологической дезадаптации у больных АГ вероятно связано с тем, что данное заболевание в большинстве случаев длительное время не приводит к серьезным изменениям в организме и проявляется постепенным нарастанием в основном тревожного, ипохондрического синдрома и эмоциональной лабильности.

Усредненный профиль СМОЛ обследованных больных отмечался повышением показателей по шкалам 1 – ипохондрии и 3 – эмоциональной лабильности. Согласно литературным данным у пациентов с АГ обычно отмечается повышение показателей по шкалам так называемой невротической триады: 1, 2, 3 [6, 7]. Отсутствие повышения по шкале 2 – депрессии у наших пациентов может быть связано с коротким гипертоническим анамнезом. Пациенты, как говорят, еще не успели «уйти в болезнь». Более высокие показатели среди шкал отмечались также по 9 шкале – активности, стремления быть в центре общества, оптимизма/ гипомании. Повышение по шкале 9 – оптимизма, вероятно связано с ожиданием пациентов, ранее не лечивших АГ и пришедших на прием к участковому терапевту за медицинской помощью.

Тенденция к социально-психологической дезадаптации, выражающаяся в сдвиге показателей Т баллов к уровню 60, регистрируется в основном по шкалам 1, 6, 7, 9 у паци-

ентов различных суточных биоритмов, что характерно в общем для больных АГ [6]. Конкретные значения Т-баллов по каждой шкале в зависимости от суточного профиля АД представлены в таблице 1.

При использовании других личностных опросников, в частности опросника Айзенка, коллегами так же не было выявлено влияния личностных особенностей человека на показатели АД [12].

## Заключение

Проведенный нами анализ показателей теста СМОЛ у больных с гипертонической болезнью не выявил значимых различий между пациентами с различными суточными профилями АД. Практически у всех исследуемых вне зависимости от вида суточного профиля АД отмечались более высокие показатели по шкалам 1 и 3 (ипохондрии и эмоциональной лабильности), что соответствует литературным данным [6]. Исключение составили больные с профилем *night-peaker*, у которых отмечались высокие показатели по шкале 2 (шкала депрессии) по сравнению с другими шкалами, но учитывая малочисленность данной группы, полученные результаты у данных больных сложно интерпретировать. Вероятно, вариант суточного профиля АД более зависит от функциональных и структурных изменений, возникающих при формировании АГ, чем от психологических особенностей конкретного больного. Тест СМОЛ можно использовать для определения личностных особенностей больного с целью индивидуального подбора психологической реабилитации, мер лечения для увеличения комплаенса и эффективности терапии. Для уточнения данных о влиянии психологических особенностей больного на суточный профиль АД необходим набор группы больных с профилем *night-peaker* и *over-dipper* большей численности. Особенно интересны будут результаты в группе суточного профиля *night-peaker*, так как при данном профиле отмечается наиболее выраженное напряжение в сердечно-сосудистой системе.

## Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens* 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.Ye., Zhernakova Yu. V. [on behalf of the experts]. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6–31 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in the Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(6):4–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4–14. [Boitsov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A. et al. Arterial hypertension among 25–64 year olds: prevalence, awareness, treatment and control. Based on research materials ECVD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4:4–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- Кобалава Ж.Д., Коиради А.О., Недогода С.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Зайцев В.П., Айвазан Т.А. Диагностические возможности психологического теста СМОЛ при гипертонической болезни. Кардиология. 1990;4:83–87. [Zaitsev V.P., Aivazyun T.A. Diagnostic capabilities of the psychological test SMOL in hypertension. Kardiologiya. 1990;4:83–87 (In Russ.)].
- Каскаева Д.С., Петрова М.М., Костина В.В. и соавт. Психологические особенности и клиническая характеристика артериальной гипертензии с высоким сердечно-сосудистым риском у лиц мужской популяции, определяющие выбор антигипертензивной терапии на амбулаторном участке. *КардиоСоматика*. 2013;4:36–39. [Kaskaeva D.S., Petrova M.M., Kostina V.V. et al. Psychological features and clinical characteristics of arterial hypertension with high cardiovascular risk in the male population, determining the choice of antihypertensive therapy in the outpatient area. *Cardiosomatics* 2013;4:36–39 (In Russ.)].
- Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М. и соавт. Эффект белого халата у больных стабильной артериальной гипертензией: психологические предикторы, динамика на фоне длительной антигипертензивной терапии. *КардиоСоматика*. 2013; 3:11–15. [Andreeva G.F., Deev A.D., Gorbunov V.M. The effect of the white coat in patients with stable arterial hypertension: psychological predictors, dynamics against the background of long-term antihypertensive therapy. *Cardiosomatics* 2013;3:11–15 (In Russ.)].
- Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H., Fernández J.R., Mojón A., Portaluppi F. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev*. 2017 Jun;33:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.001> Epub 2016 Apr 14. PMID: 27316324.
- Cho M.C. Clinical Significance and Therapeutic Implication of Nocturnal Hypertension: Relationship between Nighttime Blood Pressure and Quality of Sleep. *Korean Circ J*. 2019 Sep;49(9):818–828. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0245>
- Сафроненко А.В. Пути оптимизации лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Фундаментальные исследования. 2011; 9-2:295–298. [Safronenko A.V. Ways to optimize the treatment of refractory arterial hypertension. *Basic Research*. 2011; 9-2: 295–298 (In Russ.)].
- Променашева Т.Е. Психические особенности и их влияние при артериальной гипертензии. Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике. Сборник материалов III Байкальской межрегиональной конференции. Ред.: Ф.И. Белялов, В.С. Собенников. Иркутск 2007. Стр. 23. [Promenashcheva T.E. Mental features and their influence in arterial hypertension. Psychosomatic and somatoform disorders in clinical practice. Sbornik materialov III Baykal'skoy mezhrayonal'noy konferentsii. Red.: F.I. Belyalov, V.S. Sobennikov. Irkutsk 2007. P. 23. (In Russ.)].



# Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия: распространенность, методы коррекции терапии

\*Юдин И.Г., Фомин В.В.

ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация.

## Аннотация

**Актуальность.** Ведение пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензии в реальной клинической практике остается трудной задачей, несмотря на внушительный арсенал антигипертензивных препаратов. В большинстве случаев коррекция терапии и модификация образа жизни у данной группы пациентов позволяют достичь успеха в лечении, но в ряде случаев целевых значений артериального давления (АГ) достичь не удается.

**Цель исследования:** оценить частоту истинной резистентной артериальной гипертензии у пациентов с АГ, выявить основные причины неконтролируемой АГ и определить основные методы коррекции терапии.

**Материалы и методы:** В исследование включены 70 пациентов с неконтролируемой АГ, получавших предшествующую антигипертензивную терапию. Всем пациентам проведено офисное измерение АД при первичном визите, после коррекции терапии было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Коррекция терапии включала в себя назначение стандартной трехкомпонентной схемы «блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + антагонист кальция + тиазидный диуретик». В случае недостижения целевых цифр АД проводилось исследование содержания альдостерона/ренина крови для исключения первичного гиперальдостеронизма (ПГА). У всех пациентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), проводилась эхокардиография для определения поражения органов-мишеней, проводились общий, биохимический анализы крови (для выявления имеющегося поражения почек).

**Результаты:** у 86% пациентов удалось достичь целевых значений АД с помощью модификации образа жизни (снижение массы тела) и коррекции ранее проводимой терапии. У 24% исследуемых была выявлена низкая приверженность терапии (некомплаентность) из-за полипрагмазии, в связи с чем пациентам был рекомендован переход на фиксированные комбинации препаратов, что позволило значительно снизить АД ниже 140/90 мм рт. ст. по результатам СМАД у всех пациентов. У 8% больных была произведена замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин, что также привело к снижению АД (–5,5 мм рт. ст. среднего АД по результатам СМАД). В двух случаях был установлен диагноз «ПГА», исключена опухолевая форма данного заболевания с помощью компьютерной томографии надпочечников, назначено лечение антагонистами альдостерона. У 10% пациентов был подтвержден диагноз «Резистентная артериальная гипертензия», к лечению последовательно были добавлены спиронолактон в низких дозах (25–50 мг), доксазозин 1 мг, моксонидин 0,4 мг, бисопролол 5 мг. Спинолактон и доксазозин продемонстрировали схожую эффективность (–7,1 мм рт. ст. и –6,9 мм рт. ст. по средним значениям АД соответственно), моксонидин и бисопролол были менее эффективны (–4,8 и –5,2 мм рт. ст., соответственно). У двух пациентов добавление спиронолактона или доксазозина не привело к достижению целевого уровня АД, к лечению был добавлен петлевой диуретик (фуросемид 40 мг).

**Заключение.** Частота резистентной АГ среди пациентов выборки составила 10%. Всем пациентам с неконтролируемой АГ при невозможности достижения целевых значений АД при условии верно назначенного лечения необходимо исключение симптоматической АГ, в частности, ПГА. В случае подтверждения истинной резистентной артериальной гипертензии (РАГ) необходимо назначение антагонистов альдостерона (спиронолактон) в небольших дозах, а также допустимо назначение доксазозина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия, спиронолактон.

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Юдин И.Г., Фомин В.В. Особенности диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2022. Системные гипертензии. 2022;19(4):31–35. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-31-35>

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 11.10.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

## Сведения об авторах:

\***Автор, ответственный за переписку:** Юдин Иван Григорьевич, ассистент кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: yudin95@rambler.ru; ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация; ORCID: 0000-0003-0028-2784

**Фомин Виктор Викторович**, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-2682-4417

# Uncontrolled and resistant arterial hypertension: prevalence, methods of modification of therapy

\*Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation.

## Abstract

The management of patients with uncontrolled arterial hypertension in real clinical practice remains a difficult task, despite the impressive arsenal of antihypertensive drugs. In most cases, correction of medical therapy and lifestyle modification in this group of patients can achieve success in treatment, but in some cases, the target levels of blood pressure (AH) cannot be achieved.

**Aim.** To assess the incidence of true resistant arterial hypertension in patients with hypertension, to identify the main causes of uncontrolled hypertension and to determine the main methods of modification of therapy.

**Materials and methods.** The study included 70 patients with uncontrolled hypertension who received antihypertensive therapy previously. All patients underwent office measurement of blood pressure at the initial visit and after correction of therapy, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed. Correction of therapy included the prescription of a standard three-component regimen «RAAS blocker + calcium antagonist + thiazide diuretic». In case of failure to achieve the target BP levels, the measurement of aldosterone/renin in the blood was carried out to exclude primary hyperaldosteronism (PHA). In all patients, the body mass index (BMI) was calculated, echocardiography was performed to determine the target organ damage, complete blood count, biochemical blood tests were performed (to detect existing kidney damage).

**Results.** In 86% of patients, target BP levels were achieved through lifestyle modification (weight loss) and correction of previous therapy. In 24% of the study subjects, low adherence to therapy (non-compliance) due to polypharmacy was revealed, in connection with which patients were recommended to switch to fixed combinations of drugs, which made it possible to significantly reduce blood pressure below 140/90 mm Hg, according to the results of ABPM in all patients. In 8% of patients, amlodipine/lercanidipine was replaced with long-acting nifedipine, which also led to a decrease in blood pressure (–5,5 mm Hg mean blood pressure according to ABPM). In two cases, the diagnosis of PHA was established, the tumor form of this disease was excluded using computed tomography of the adrenal glands, and treatment with aldosterone antagonists was prescribed. In 10% of patients, the diagnosis of «Resistant arterial hypertension» was confirmed, spironolactone in low doses (25–50 mg), doxazosin 1 mg, moxonidine 0,4 mg, bisoprolol 5 mg were sequentially added to the treatment. Spironolactone and doxazosin showed similar efficacy (–7,1 mmHg and –6,9 mmHg in mean BP, respectively), moxonidine and bisoprolol were less effective (–4,8 and –5,2 mmHg, respectively). In two patients, the addition of spironolactone or doxazosin did not lead to the achievement of the target BP level, a loop diuretic (furosemide 40 mg) was added to the treatment.

**Conclusion.** The incidence of resistant hypertension among patients in the study was 10%. All patients with uncontrolled hypertension, if it is impossible to achieve the target values of blood pressure, provided that the treatment is correctly prescribed, it is necessary to exclude symptomatic hypertension, in particular, PHA. In case of confirmation of true RAH, it is necessary to prescribe aldosterone antagonists (spironolactone) in small doses, and doxazosin is also acceptable.

**Key words:** arterial hypertension, resistant arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, ambulatory blood pressure monitoring, combined antihypertensive therapy, spironolactone.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin. Uncontrolled and resistant arterial hypertension: prevalence, methods of modification of therapy. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):31-35 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-31-35>

## Information about authors:

\***Corresponding author: Ivan G. Yudin**, Assistant of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, e-mail: [yudin95@rambler.ru](mailto:yudin95@rambler.ru); st. Trubetskaya, 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-0028-2784

**Viktor V. Fomin**, corresponding member of RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID: 0000-0002-2682-4417

## Введение

Резистентная артериальная гипертензия – клиническая ситуация, при которой назначение трех и более антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозировках, включая диуретик, не приводит к достижению целевого значения артериального давления. Значительно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1] обуславливает чрезвычайную важность успешного лечения этой патологии. Несмотря на внушительный арсенал препаратов для лечения АГ, в реальной клинической практике лечение данного состояния нередко вызы-

вает сложности. Главным образом это связано с низкой приверженностью (некомплаентностью) из-за практически бессимптомного течения заболевания, а также назначением лекарственной терапии в нерациональных комбинациях. Таким образом, процент псевдорезистентности среди больных с данной патологией возрастает.

Существует стандартный поэтапный алгоритм ведения больных с АГ, который подразумевает назначение блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II), блокатора кальциевых каналов и тиазидного/тиазидоподобного диуретика. В реальности во многих работах было показано, что на-

значение этих препаратов на первых этапах происходит не всегда. При неэффективности данной схемы первым препаратом, который следует добавить к лечению, является спиронолактон в небольших дозах (25-50 мг) [2]. Это было показано главным образом в исследовании PATHWAY-2 [3], где спиронолактон в качестве четвертого компонента терапии сравнивался с бисопрололом, доксазозином и плацебо, что доказало его наибольшую состоятельность. В исследовании ReHOT [4] спиронолактон сравнивался с клонидином и не уступил ему в эффективности.

Течение резистентной и псевдорезистентной артериальной гипертензии нередко сопровождается сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек (ХБП), метаболическим синдромом, а также поражением органов-мишеней. Известно, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из наиболее неблагоприятных факторов риска развития ССО и инсульта [5, 6].

Доля истинной РАГ среди всех пациентов с АГ составляет примерно 10-15% [7, 8]. Причинами так называемой псевдорезистентной артериальной гипертензии могут быть «гипертония белого халата», прием препаратов, повышающих АД, таких, как психостимуляторы, оральные контрацептивы, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и так далее. При отсутствии вышеперечисленных причин ключ к разгадке может таиться в неверном назначении препаратов на первых этапах терапии.

**Цель исследования:** оценить частоту истинной резистентной артериальной гипертензии у пациентов с АГ, выявить основные причины неконтролируемой АГ и определить основные методы коррекции терапии.

## Материалы и методы

В данной работе были проанализированы данные 70 больных с предварительным диагнозом «неконтролируемая артериальная гипертензия». У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам на приеме проводилось офисное измерение АД с выполнением всех необходимых правил, проводился подробный сбор анамнеза с выяснением давности возникновения АГ, истории приема антигипертензивных препаратов, изучалась медицинская документация. После коррекции/назначения терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Всем пациентам проводились эхокардиография (ЭхоКГ), общий и биохимический анализ крови. При подозрении на симптоматическую (вторичную) АГ у больных исследовался уровень альдостерона и ренина в крови, а также компьютерная томография надпочечников.

У всех пациентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам было рекомендовано снижение содержания поваренной соли в рационе, что также может играть значимую роль в лечении АГ и РАГ в частности [9, 10].

## Результаты

У 70 исследуемых, несмотря на прием антигипертензивных препаратов в различных комбинациях и дозировках, АД при офисном и самостоятельном измерении АД держалось выше 140/90 мм рт. ст. У 69 из 70 пациентов (99%)

ИМТ был выше 30 кг/м<sup>2</sup>. 7 из 70 (10%) пациентов после получения рекомендаций о необходимости снижения массы тела выполнили эту задачу, что привело к значимому снижению АД: офисное АД снизилось в среднем на 5 мм рт. ст., при проведении СМАД средние цифры АД также находились в пределах нормальных значений (<140/90 мм рт. ст. днем, <120/70 мм рт. ст. ночью). У данной группы пациентов коррекция исходной антигипертензивной терапии не проводилась, они получали стандартную трехкомпонентную схему (блокаторы РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик).

У 24 исследуемых пациентов (34%) удалось выяснить, что из-за полипрагмазии они принимали препараты нерегулярно или забывали о необходимости приема. Поскольку неконтролируемость является одной из основных причин неконтролируемой АГ, для повышения приверженности всем была назначена фиксированная комбинация [11].

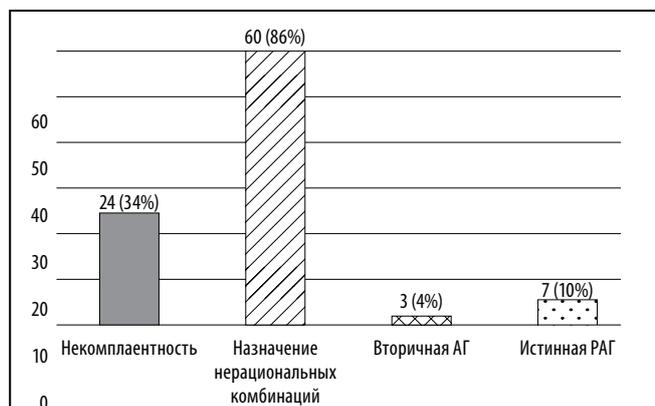
У всех исследуемых пациентов при эхокардиографии была выявлена ГЛЖ (МЖП > 1,0 см), что повышало риск ССО в данной группе и требовало максимально эффективного лечения АГ.

У 3 пациентов из 70 (4%) была диагностирована вторичная (симптоматическая) АГ. В 2 случаях был поставлен диагноз «Идиопатический первичный гиперальдостеронизм (ПГА)». Диагноз был установлен на основании значений уровня альдостерона и ренина в крови: у одной пациентки уровень ренина плазмы крови составлял 0,6 мкМЕд/мл (норма 4,4-46,1), уровень альдостерона – 101 пг/мл, альдостерон-ренинового соотношения (АРС) – 168,3 пг/мкМЕд, у второй пациентки уровень ренина составлял 2,2 мкМЕд/мл, альдостерона – 215 пг/мл, АРС – 97,4 пг/мкМЕд. Исходно было проведено суточное мониторирование АД, у обеих пациенток цифры давления находились на высоком уровне: среднее АД днем у первой больной составляло 176/93 мм рт. ст. днем, 151/81 мм рт. ст. ночью, у второй – 173/89 мм рт. ст. днем, 149/83 мм рт. ст. ночью, соответственно. Общим для исключения альдостерон-продуцирующей опухоли надпочечника была проведения КТ надпочечников с контрастированием, объемных образований не было визуализировано, что позволило предполагать неопухолевую форму ПГА. У обеих пациенток назначение спиронолактона в дозировке 150 мг позволило снизить АД по результатам СМАД: среднее АД днем у первой пациентки составляло 148/66 мм рт. ст. днем, 133/62 мм рт. ст. ночью, у второй пациентки среднее АД днем составляло 141/78 мм рт. ст. днем, 122/67 мм рт. ст. ночью. Общим больным был рекомендован контроль уровня калия в крови 1 раз в 3 месяца во избежание гиперкалиемии.

У 60 из 70 больных (86%) стабилизации АД удалось достичь без добавления препаратов из группы антагонистов альдостерона. При анализе ранее назначенной терапии был выявлен ряд неточностей: отсутствие среди препаратов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (29%), назначение препаратом второй линии бета-адреноблокатора при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (36%), раннее назначение препаратов резерва (моксонидина) (7%). Всем пациентам была рекомендована стандартная трехкомпонентная схема лечения, включающая в себя блокатор РААС, антагонист кальция и тиазидный диуретик. Для повышения приверженности препараты назначались в фиксированных комбинациях, что позволило достичь

целевых значений АД по результатам СМАД. У 5 из 60 пациентов (8%) было отмечено, что замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин в дозе 30-120 мг существенно снижала АД (в среднем  $-5,5$  мм рт. ст. для САД по сравнению с амлодипином/лерканидипином), что позволяет судить о возможном превосходстве данного препарата в лечении АГ. У 3 пациентов при применении антагонистов кальция появились отеки нижних конечностей, однако существенного снижения качества жизни у них не наблюдалось, и они продолжили прием препаратов.

У 7 пациентов из 70 (10%) не удалось стабилизировать АД на уровне целевых значений без назначения антагонистов альдостерона (спиронолактон) (рис. 1). Данной группе больных была исключена симптоматическая АГ, после чего всем был назначен спиронолактон в небольших дозах (25-50 мг). После назначения спиронолактона отмечалось снижение среднего АД по результатам СМАД ( $-7,1$  мм рт. ст.). Доксазозин в качестве четвертого компонента терапии продемонстрировал схожую со спиронолактоном эффективность ( $-6,9$  мм рт. ст. для САД). Бисопролол и моксонидин были значительно менее эффективны ( $-5,2$  мм рт. ст. и  $-4,8$  мм рт. ст., соответственно).



**Рисунок 1. Основные причины неконтролируемой АГ.**

**Figure 1. Main causes of uncontrolled hypertension**

Примечание (Note): АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension), РАГ – резистентная артериальная гипертензия (РАН – resistant arterial hypertension)

У двух пациентов назначение спиронолактона/доксазозина не привело к достижению целевого уровня АД, в связи с чем дополнительно были назначены петлевые диуретики (фуросемид 40 мг) и бета-адреноблокаторы (бисопролол 5 мг). Данное состояние можно трактовать как рефрактерная артериальная гипертензия-клиническая ситуация, при которой 5 и более антигипертензивных препаратов не позволяют достичь целевых значений АД [12, 13].

## Обсуждение

Главной целью данного исследования являлось определение частоты истинной РАГ у пациентов с неконтролируемой АГ. Истинно резистентная АГ была диагностирована лишь в 10% случаев (у 7 больных), что соответствует данным литературы [14, 15, 16]. У трех больных была выявлена вторичная АГ, потребовавшая специфического лечения [17]. Однако в нашем исследовании среди вторичных причин АГ исключался лишь первичный гиперальдостеронизм, что было предусмотрено дизайном и задачами исследования.

В 99% случаев было выявлено ожирение, достоверно являющееся фактором риска развития АГ [18]. Было отмечено, что снижение массы тела играет важную роль в лечении неконтролируемой АГ, даже при условии верно назначенного медикаментозного лечения. У 7 пациентов снижение массы тела позволило достичь целевых значений АД по результатам СМАД, что и подтверждает сказанное ранее.

В исследовании было подтверждено, что некомплаентность является важным препятствующим фактором как в лечении АГ, так и в лечении РАГ. Большинству пациентов были назначены фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, что достоверно улучшает приверженность к лечению и достижение целевых цифр АД, сопровождаясь улучшением прогноза у пациентов [19].

Было отмечено, что большинство пациентов получало нерациональные комбинации препаратов в ходе лечения. Так, самой частой ошибкой было неназначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, раннее назначение бета-адреноблокаторов и назначение препаратов резерва (моксонидина). Кроме того, была отмечена более высокая эффективность пролонгированного нифедипина в сравнении с амлодипином и лерканидипином, что позволяет выдвинуть гипотезу о том, что в тяжелых случаях неконтролируемой артериальной гипертензии может быть целесообразно назначение именно этого препарата в максимально переносимых дозах, что, однако, в настоящий момент не нашло подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях и мета-анализах.

В случаях, когда назначение стандартной трехкомпонентной схемы (блокатор РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик) не приводило к достижению целевых цифр АД, к лечению добавлялись различные препараты четвертого ряда. Среди них, по нашим данным, наибольшую эффективность продемонстрировали антагонисты альдостерона (спиронолактон) и альфа-адреноблокаторы (доксазозин). Бета-адреноблокаторы (бисопролол) и агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) уступали им в эффективности по средним значениям СМАД, что подтверждается данными литературы. Однако доказательная база моксонидина в настоящее время невелика.

В двух рассматриваемых случаях добавление антагонистов альдостерона/альфа-адреноблокаторов не привело к достижению целевых значений АД. К лечению были добавлены петлевые диуретики, что позволило снизить средние значения АД, но не достичь его целевого уровня.

Основное ограничение данного исследования заключается в малой выборке, а также отсутствии контроля приема препаратов пациентами. Кроме того, более подробное исследование возможных причин вторичных АГ позволило бы более точно описать группу больных с истинной РАГ.

## Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота истинно резистентной артериальной гипертензии составляет около 10%. Неконтролируемая АГ зачастую ошибочно называется резистентной из-за низкой приверженности терапии, а также при неверно назначенном лечении. При коррекции терапии чаще всего удается достичь целевых цифр АД. Замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин, воз-

можно, позволяет существенно снизить АД. При установлении диагноза «Резистентная артериальная гипертензия», по нашим данным, после назначения стандартной трехкомпонентной схемы «блокатор РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик» наибольшую эффектив-

ность продемонстрировали антагонисты альдостерона и альфа-адреноблокаторы. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение рациональных комбинаций фармакотерапии РАГ.

## Список литературы

- [1] Аксенова АВ, Сивакова ОА, Блинова НВ, et al. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2021;93:1018–1029. [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisiak OA, Litvin AY, Oshchepkova EV, Fomin VV, Chikhladze NM, Shelkova GV, Chazova IE. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh). 2021;93 (9):1018–1029 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26444/00403660.2021.09.201007>
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [3] Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015;386:2059–2068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
- [4] Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension the REHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension 2018;71:681–690 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662>
- [5] Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. J Hypertens 2009;27:2458–2464. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328330b845>
- [6] Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. Jama 2004;292:2350–2356. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>
- [7] Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Hum Hypertens 2014;28:463–468. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
- [8] Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. Nat Rev Nephrol 2013;9:51–58. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.260>
- [9] Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA 2022; 328: 1849–1861. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>
- [10] Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int 2015;88:622–632. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.142>
- [11] Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A, et al. Improving adherence to therapy and clinical outcomes while containing costs: opportunities from the greater use of generic medications: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016;164:41–49. <https://doi.org/10.7326/m14-2427>
- [12] Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs. Journal of Hypertension 2021;39:589–591. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002814>
- [13] Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of resistant and refractory hypertension. Circ Res 2019;124:1061–1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312156>
- [14] Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, et al. Managing resistant hypertension: Focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. Vasc Health Risk Manag 2017;13:403–411 <https://doi.org/10.2147/VHRM.S138599>
- [15] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. 2018. Epub ahead of print 2018. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- [16] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:510–526. [https://doi.org/10.1016/s0145-4145\(08\)79414-0](https://doi.org/10.1016/s0145-4145(08)79414-0)
- [17] Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. Hypertension 1988 Mar;11(3 Pt 2):II101-5. [https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.3\\_pt\\_2.ii101](https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.3_pt_2.ii101)
- [18] Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии 2020; 17: 7–45. [Chazova IE, Shestakova MV, Zernakova YuV et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051>
- [19] Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. Eur J Intern Med 2019; 63: 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.016>



# Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений

\*Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация

## Аннотация

SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция, которая поражает в первую очередь легкие, может также вызывать полиорганное поражение. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение повышают риск тяжелого течения COVID-19, вплоть до развития фатального цитокинового шторма. Риск развития тяжелой инфекции SARS-CoV-2 у лиц с ожирением и СД связан с исходным системным воспалением и дисфункцией иммунной системы. Кроме того, у этой категории пациентов чаще наблюдается постковидный синдром и ухудшается течение хронических заболеваний. Поражение эндотелия – прямое (инфицирование вирусом SARS-CoV-2) и косвенное (системное воспаление) – может играть решающую роль в развитии осложнений COVID-19. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), экспрессируемый в эндотелии человека, играет фундаментальную роль в новой коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 использует его в качестве рецептора для проникновения внутрь клетки, что приводит к снижению биодоступности АПФ-2 на поверхности эндотелиоцитов. Попадая внутрь, вирус вызывает его апоптоз, приводя к развитию провоспалительного и прокоагулянтного состояния и, как следствие, повреждению сосуда.

Препараты, включая ингибиторы АПФ, сартаны, бета-блокаторы и статины, широко назначаются больным с СД, АГ и ИБС – группам, подверженным наибольшему риску при COVID-19, их влияние на эндотелий хорошо известно. Новые классы сахароснижающих препаратов, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) продемонстрировали возможность влиять на системное воспаление и улучшать прогноз у больных СД и ССЗ. Кроме того, они оказывают позитивное влияние на уровень АД, метаболический профиль. Доказанное снижение веса на фоне применения ГПП-1 может быть дополнительным фактором, определяющим выбор данного класса препаратов. Эти эффекты могут быть использованы у больных COVID-19 с высоким риском тяжелого течения, а также у лиц с ожирением в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** COVID-19, осложнения, эндотелиальная дисфункция, эндотелиоциты, ГПП-1

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 03.10.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

**Для цитирования:** Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений Системные гипертензии. 2022;19(4):37-44. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>

## Сведения об авторах:

**\*Автор, ответственный за переписку:** Кокаева Изольда Омаровна, врач-кардиолог, аспирант отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (925) 428-88-83, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

**Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Блинова Наталия Владимировна**, к.м.н., с.н.с. отд. гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-61-86; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

## Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications

\*Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation

## Abstract

SARS-CoV-2, a novel coronavirus infection that primarily affects the lungs, can induce multi-organ involvement. Arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), and obesity increase the risk of severe COVID-19, up to and including the development of a fatal cytokine storm. The risk of severe SARS-CoV-2 infection in persons with obesity and DM is associated with baseline systemic inflammation and immune system dysfunction. In addition, this category of patients is more likely to have

post-COVID-19 syndrome and worsen the course of chronic diseases. Endothelial damage – direct (SARS-CoV-2 infection) and indirect (systemic inflammation) may play a crucial role in the development of COVID-19 complications. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) expressed in human endothelium plays a fundamental role in the new coronavirus infection. SARS-CoV-2 uses it as a receptor to enter the cell, which leads to a decrease in the bioavailability of ACE-2 on the endotheliocytes surface. Once inside, the virus induces its apoptosis, leading to the development of a proinflammatory and procoagulant state and, as a result, vascular damage.

Drugs including ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and statins are widely prescribed to patients with DM, AH, and CHD, the groups most at risk for COVID-19, and their effects on the endothelium are well known. New classes of hypoglycemic drugs, particularly glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, have demonstrated the ability to affect systemic inflammation and improve prognosis in DM and CHD patients. In addition, they have a positive effect on BP and metabolic profile. The proven reduction in weight on the background of the use of GLP-1 may be an additional factor in determining the choice of this class of drugs. These effects can be used in COVID-19 patients with a high risk of severe course, as well as in persons with obesity in the post-COVID-19 condition.

**Keywords:** COVID-19, complications, endothelial dysfunction, endotheliocytes, GGP-1

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is not conflict of interest.

**For citation:** Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova. Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):37-44 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>

#### Information about the authors:

\***Corresponding author: Izolda O. Kokaeva**, cardiologist, Graduate Student, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; tel: +7 (925) 428-88-83, e-mail: [izolda.kokaeva@icloud.com](mailto:izolda.kokaeva@icloud.com) street 3-ya Cherepkovskaya 15A, ORCID: 0000-0002-4269-4608

**Yuliya V. Zhernakova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: [juli001@mail.ru](mailto:juli001@mail.ru), ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Nataliya V. Blinova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: [nat-cardio1@yandex.ru](mailto:nat-cardio1@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-5215-4894

## Введение

Пандемия COVID-19, начавшаяся в Ухане (Китай) в конце 2019 года, стала вызовом для всего медицинского сообщества, заняв первенство по уровню контагиозности, числу летальных исходов (6,62 млн к ноябрю 2022 г.) и количеству осложнений среди заболевших [1]. Это вирусное мультисистемное заболевание, которое поражает не только легочную ткань, как изначально предполагалось, но и другие различные органы и ткани [2]. К неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам при COVID-19 относятся миокардит, аритмии и острое повреждение миокарда. Сердечно-сосудистая система может поражаться непосредственно вирусом SARS-CoV-2 и косвенно в результате системного воспалительного цитокинового повреждения. Кроме того, предстоит определить отдаленные последствия перенесенной коронавирусной инфекции, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы.

Результаты наблюдений показывают, что факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются возраст, наличие сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто называются ожирение, АГ, сахарный диабет (СД) 2 типа, онкологические и хронические легочные заболевания [3]. Эта категория пациентов чаще других нуждалась в госпитализации в отделения интенсивной терапии и реанимации, а также в искусственной вентиляции легких. В исследовании, включавшем 44 672 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции, наибольшая смертность наблюдалась при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) – 10,5%, СД – 7,3%, и по 6% при хронических респираторных, онкологических заболеваниях и АГ, однако пациенты с ожирением не об-

суждались [4]. Американские исследователи, представившие отчет по исследованию в марте 2020 г. (данные из 99 округов в 14 штатах, что составляет около 10% от общей численности населения США) сообщили, что почти 90% пациентов, поступивших с COVID-19, имели сопутствующие заболевания [5]. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием была АГ (49,7%), за которой следовали ожирение (48,3%), хронические обструктивные болезни легких (34,6%), СД (28,3%) и ССЗ (27,8%). В работах других авторов также было показано, что АГ, СД и ИБС были связаны с гораздо более высоким уровнем смертности пациентов с COVID-19 [6]. Эти данные соотносятся с результатами китайского исследования [7], в котором выявлено, что СД регистрировался почти у половины (42,3%) пациентов с тяжелым течением COVID-19. В работе французских ученых было продемонстрировано, что 90% госпитализированных в отделение реанимации с COVID-19 имели избыточную массу тела или ожирение [8], тогда как вне пандемии пациенты с ожирением в отделении реанимации составляли не более 50%. Среди патофизиологических механизмов, способствующих неблагоприятному течению COVID-19 у лиц с ожирением и АГ, называют снижение защитного кардиореспираторного резерва (уменьшение объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких) на фоне ограничения подвижности диафрагмы, а также нарушение иммунной регуляции на фоне хронического неспецифического воспаления, которые способствуют прогрессированию заболевания вплоть до развития критического состояния и полиорганной недостаточности у этой категории пациентов с COVID-19 [9].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может являться связующим звеном между этими состояниями и высокой смертностью у больных с ожирением, АГ и СД на фоне новой

коронавирусной инфекцией. Важно отметить, что эндотелиальная дисфункция рассматривалась в качестве патофизиологического механизма и при других вирусных инфекциях, включая предыдущие коронавирусные [10, 11]. Опыт предыдущих коронавирусных инфекций положил начало исследованиям, подтверждающим гипотезу о важной роли ЭД в развитии осложнений у пациентов с SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром). Она, по-видимому, является общим знаменателем многочисленных клинических исходов тяжелой формы COVID-19 и связанных с ней осложнений. Учитывая глобальные последствия этой пандемии, лучшее понимание ее патофизиологии может существенно повлиять на ведение пациентов.

Сосудистый эндотелий – это «эндокринное дерево», который представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток (эндотелиоцитов), выстилающих всю внутреннюю клеточную оболочку артерий, вен и капилляров. Механистически он представляет собой барьер между тканями и кровью с функциональной способностью эндокринного органа. Он непосредственно участвует в ряде патофизиологических процессов благодаря своему динамическому взаимодействию с компонентами крови и другими циркулирующими клетками. В физиологических условиях сложные функции этого крупного эндокринного органа имеют решающее значение для поддержания гомеостаза. С помощью эндотелия происходит контроль свертывающей системы крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, контроль функции почек. Хорошо описаны такие функции эндотелия, как восстановление целостности сосуда во время его повреждения, контроль процессов адгезии и агрегации циркулирующих клеток крови [12].

Важнейшая задача эндотелия – сбалансированная секреция биологически активных веществ, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса. Выделяют два вида секреции: базальную (постоянная) и стимулированную (при повреждении целостности эндотелия). К факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относят изменения скорости кровотока, циркулирующие нейротормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксию. Эндотелиальная функция – это баланс двух противоположно действующих сил: вазодилататоров и вазоконстрикторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. ЭД развивается, когда происходит нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, антитромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, синтезируемых эндотелием – с другой. Различают следующие формы ЭД: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [13]. Дисфункция эндотелия является ключевым механизмом многих хронических заболеваний. При длительном воздействии повреждающих факторов на сосудистую стенку происходит активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящее впоследствии к патологическому ответу на раздражающий фактор, что замыкает «порочный круг».

Важнейшую роль в развитии ЭД играет оксидативный стресс, высвобождение вазоконстрикторов, цитокинов и молекул адгезии, которые подавляют продукцию оксида

азота (NO) [14]. Также ЭД является следствием снижения способности эндотелиальных клеток к синтезу, высвобождению и активированию NO [15].

Провоспалительное и прокоагулянтное состояния, характерные для COVID-19, подразумевает критическую роль эндотелия в качестве эффектора, способствующего воспалению и тромбозу, а также эндотелия как органа-мишени, дисфункция которого может способствовать неблагоприятным исходам COVID-19 [16]. Особо следует отметить, что имеются свидетельства непосредственного повреждения эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 [17-20]. Патофизиологические механизмы развития ЭД при COVID-19 состоят в потере целостности эндотелия (например, через апоптоз), которая связана с повышенной проницаемостью; индукции цитокинов и молекул адгезии для захвата воспалительных клеток; протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [21].

### **Активация лейкоцитов, иммунная реакция и повреждение тканей**

Лейкоциты играют важную роль в патогенезе SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдается заметный рост нейтрофилов в крови, который сопровождается лимфопенией, включая Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, тем более выраженной, чем тяжелее заболевание [22]. Эндотелий является непосредственным участником системного воспалительного ответа у больных с гиперергической иммунной реакцией, называемой цитокиновым штормом или реакцией высвобождения цитокинов. Эндотелиальные клетки являются источником различных медиаторов воспаления, запускающих транскрипционные программы, активирующие молекулы адгезии, хемокины и лейкоциты [23]. Этот процесс может сопровождаться гибелью клеток эндотелия, которая способствует увеличению сосудистой проницаемости и повреждению органов-мишеней.

У лиц с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися вовлечением Т-лимфоцитов в иммунный ответ, применение противовоспалительных препаратов является основной терапевтической стратегией, которая, по-видимому, может быть использована и для лечения инфекции SARS-CoV-2. Однако неизвестно влияние этих агентов на эндотелиальные клетки у лиц, инфицированных SARS-CoV-2; есть опасения, что применение противовоспалительных средств может быть контрпродуктивным вследствие нарушения иммунной реакции против вируса. Вместе с тем на моделях мышей, инфицированных вирусом гриппа или респираторно-синцитиальным вирусом, с доказанным вовлечением эндотелия, активацией Т-лимфоцитов CD8+ (клетки цитокинового шторма) была показана эффективность агонистов рецептора S1P1 в улучшении выживаемости.

Успешное использование низких доз дексаметазона в исследовании RECOVERY в качестве терапии первой линии у лиц со среднетяжелым течением COVID-19 в Великобритании подтверждает возможность использования противовоспалительной терапии для улучшения прогноза.

Интересно, что адипонектин в эксперименте оказывает протективное действие в условиях сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) посредством по-

давления активации эндотелия [24]. Таким образом, вопрос о том, может ли сам иммунный ответ поддерживать хронический воспалительный процесс при тяжелой инфекции SARS-CoV-2, имеет важное значение. Vabret и соавторы всесторонне рассмотрели иммунный ответ при инфицировании вирусом SARS-CoV-1 [25] и отметили, что у пациентов с SARS-CoV-1 выживаемость была ассоциирована со сдвигом иммунитета в сторону цитотоксического ответа CD8+ [26]. Вместе с тем есть доказательства того, что увеличение специфических Т-лимфоцитов CD4+ и устойчивый Th2-ответ (включая увеличение в плазме IL-4, IL-5 и IL-10) были связаны с повышением смертности у лиц с SARS-CoV-1 [27]. Так ли обстоит дело с вирусом SARS-CoV-2, еще предстоит установить. Вероятно, адаптивный иммунный ответ является важным предиктором исходов при SARS-CoV-2, так как известно о связи между титрами IgA в плазме и тяжестью болезни [28].

### Эндотелий и тромбоз

Важное значение в развитии тромбозов играет состояние сосудистого эндотелия. При ЭД нарушается баланс антикоагулянтных и прокоагулянтных веществ, что в свою очередь запускает каскад реакций, приводящих к тромбообразованию [29]. Гемостаз разделяют на первичный (тромбоцитарнососудистая реакция) и вторичный (свертывание крови). Важным свойством неповрежденного эндотелия сосудов является тромборезистентность. обусловлено оно его следующими свойствами:

- ингибированием агрегации тромбоцитов с помощью отрицательного заряда и секреции антиагреганта – простаглицлина (ППГ);
- подавлением коагуляционного гемостаза благодаря связыванию тромбина тромбомодулином и инактивации других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов);
- активацией антикоагулянтов;
- активацией фибринолитической системы (секреция тканевого активатора плазминогена).
- способностью к минимизации биологически активных веществ, влияющих на гемостаз (биогенные амины, атерогенные липопротеиды, ФАТ и др.);
- продукцией эндотелий расслабляющего фактора (оксида азота).

При повреждении эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность. Выделяют несколько взаимосвязанных между собой стадий: локальная вазоконстрикция, адгезия активированных тромбоцитов на участке повреждения, агрегация тромбоцитов с образованием первичного тромбоцитарного тромба, активация коагуляционного гемостаза, стабилизация тромбоцитарного тромба образующимися нитями фибрина, реканализация сосуда вследствие активации фибринолитической системы [30]. Внутрисосудистый тромбоз и коагуляция, кроме того, могут дополнительно повреждать эндотелий и способствовать его дисфункции и воспалению. По данным литературы, у большого количества пациентов с COVID-19 было продемонстрировано тяжелое микрососудистое повреждение эндотелия, опосредованное активацией альтернативного и лектинового путей активации комплемента, которое ассоциируется с прокоагулянтным состоянием и приводит к снижению микрососудистой перфузии в лег-

ких и других органах [31], в частности нарушению перфузии миокарда, что объясняет повышение уровня тропонина у многих пациентов с SARS-CoV-2.

### Экспрессия АПФ-2 и функция эндотелия

АПФ-2 тесно связан с физиологией сердечно-сосудистой системы как часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая контролирует АД, изменяя тонус и функцию сосудов. Родственная молекула АПФ превращает ангиотензин I (АI) в ангиотензин II (АII), который способствует вазоконстрикции, повышению АД и воспалению сосудистой стенки. В связи с чем были разработаны антигипертензивные препараты, снижающие выработку АПФ (ингибиторы АПФ) или последующие эффекты АII (блокаторы рецепторов АII). Эффектам АПФ противостоит АПФ-2, который превращает АII в молекулы А1-7, способствуя вазодилатации сосудов и снижению АД [32]. Поскольку АПФ-2 экспрессируется в клетках сердечно-сосудистой системы [33], значительный интерес вызвала гипотеза о том, что этот класс антигипертензивных препаратов может повышать риск заражения SARS-CoV-2 за счет увеличения экспрессии АПФ-2 в эндотелиоцитах [34]. Однако популяционные исследования показали, что ИАПФ и БРА не повышают риск заражения COVID-19 или тяжесть заболевания [35, 36], в связи с чем Европейское общество кардиологов и другие научные сообщества рекомендовали пациентам с АГ продолжать прием блокаторов РААС.

SARS-CoV-2 взаимодействует с АПФ-2 в качестве первичного рецептора [37, 38] для проникновения внутрь клетки [39], поэтому вполне вероятно, что COVID-19 может вызвать снижение биодоступности АПФ-2 вследствие эндосомально-лизосомальной реакции [32]. Использование рекомбинантного АПФ-2 у больных с COVID-19 в качестве рецептора-ловушки проходит клинические испытания, это может ограничивать проникновение вируса внутрь клетки. Лечение рекомбинантным АПФ-2 также может иметь дополнительные полезные эффекты, в частности повышение его биодоступности на поверхности эндотелия. Протеолитический фермент, который необходим для проникновения SARS-CoV-2 внутрь клетки – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2 с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека. Одной из возможных стратегий лечения является блокирование TMPRSS2 при помощи ингибитора [37]. Сообщалось, что TMPRSS2 обнаруживается в микрососудистых эндотелиальных клетках [40]. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы лучше понять физиологическую экспрессию и функцию TMPRSS2 во взрослых эндотелиальных клетках. Однако только оценка экспрессии генов, кодирующих TMPRSS2 сама по себе может не предсказывать его активность, поскольку сериновые протеазы, такие как TMPRSS2, регулируются нитрозилированием [41]. Активность NO-синтазы и последующее производство NO могут влиять на инфицирование эндотелиальных клеток путем изменения TMPRSS2 активности.

### SARS-CoV-2 ассоциированный эндотелий

Помимо респираторного тракта вирус SARS-CoV-2 обнаруживается в почках, печени, сердце и тканях головного мозга [42], которые являются высоко васкуляризованными

ными тканями. Monteil и соавторы обнаружили свидетельства тропности SARS-CoV-2 к васкуляризованным тканям, продемонстрировав, что данный вирус может инфицировать кровеносные сосуды и органоиды почек человека через АПФ-2 [43]. Эти данные были поддержаны другими исследователями: с помощью электронной микроскопии и гистологии они продемонстрировали, что SARS-CoV-2 может быть обнаружен в эндотелиоцитах почек (гломерулярные капилляры), тонкого кишечника, легких и миокарда [17], но недавно эти данные были оспорены [44]. В работе Askerman и соавт. [18] были описаны нарушения микроциркуляции в сосудах легочной ткани с застоем и микротромбами, аналогичные изменения были описаны Menter и соавт. [19], кроме этого при электронной микроскопии они обнаружили повреждение эндотелия с фрагментами клеток и дегенеративными органеллами в просвете. При электронной микроскопии сосудов большего диаметра были выявлены шероховатости, что может быть связано с повреждением эндотелия и/или агрегатами тромбоцитов/фибрина.

В совокупности эти исследования указывают на то, что инфицирование эндотелия вирусом SARS-CoV-2 может являться прямой причиной неблагоприятных исходов, связанных с ЭД при COVID-19. Инфицирование эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 сопровождается их апоптозом, что рассматривается, как основной механизм, приводящий к ЭД при COVID-19 [20]. Недавние сообщения о синдроме, подобном болезни Kawasaki, связанном с инфекцией COVID-19 у детей, подчеркивают важность воздействия вируса на сосудистую систему [45,46]. У группы из 58 госпитализированных детей был диагностирован синдром мультисистемного воспаления (PIMS-TS), связанный с вирусом SARS-CoV-2. Болезнь Kawasaki – это системный васкулит, который чаще всего встречается у детей и поражает миокард и коронарные артерии. Хотя этиология болезни Kawasaki неизвестна, ранее предполагалось, что ее причиной являются инфекционные агенты, включая РНК-вирусы, а первая связь с коронавирусной инфекцией была опубликована в 2005 году [47]. Нынешние вспышки после заражения атипичной пневмонией (SARS-CoV-2) являются предметом интенсивного изучения. Конечно имеются существенные различия с болезнью Kawasaki [48], однако случаи с признаками васкулита средних и крупных сосудов позволяют предположить, что подобные осложнения могут наблюдаться также у некоторых взрослых с COVID-19.

## Перициты

Перициты являются многофункциональными клетками, входящими в состав стенок капилляров, необходимыми для поддержания целостности эндотелия [49]. Исследователи предполагают, что они участвуют в васкулопатии, связанной с COVID-19. Последние секвенирования ДНК одиночных клеток и секвенирование РНК с одиночным ядром показали, что АПФ-2 высоко экспрессируется в перицитах различных органов, в частности сердца, и у мышей, и у человека [50,51]. В альвеолярных капиллярах легкого, инфицированного SARS-CoV-2, количество перицитов заметно уменьшается, вероятно, за счет апоптоза [52]. В модели генетически модифицированных мышей с дефицитом перицитов, вызванным исключением тромбо-

цитарного фактора роста (PDGF-B), потеря перицитов вызвала тромбогенные реакции на поверхности эндотелия [51]. Поэтому перициты, являющиеся прямыми мишенями для вируса SARS-CoV-2, могут играть решающую роль в микрососудистой дисфункции и коагулопатии. Предполагается, что проницаемый эндотелиальный барьер при АГ, СД и ожирении, которые часто в тяжелых случаях сопутствуют COVID-19, позволяет вирусу легко достигать и повреждать перициты [51].

## Оценка функции эндотелия

ЭД предшествует манифестации клинических признаков различных заболеваний, в связи с чем оценка функционального состояния эндотелия несет большой вклад в прогностическое значение, разработку новых методов лечения и профилактики различных состояний.

Поток зависимая вазодилатация (ПЗВД) в настоящее время является золотым стандартом неинвазивной оценки функции эндотелия. Методика заключается в оценке способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления, с помощью УЗИ-аппарата. Реакция соотносится с объемной скоростью кровотока [53] и также зависит от продукции NO [54]. В качестве неинвазивного метода диагностики ЭД также используется тонометрия пульсового давления на кончике пальца с измерением толщины комплекса интима-медиа [55].

В коронарных артериях оценка ЭД возможна с помощью доплеровского измерения кровотока во время ангиографии коронарных артерий. Однако, учитывая трудоемкость, инвазивность и дороговизну данного метода, в практике он применяется крайне редко [56]. Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по ПЗВД, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий [57].

Поскольку ЭД сопровождается воспалением артерий, маркеры ЭД включают растворимые формы ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, которые можно оценить в плазме крови. Были предложены новые маркеры, такие как LOX-1, лиганд CD40, CRP и ADMA, и это лишь некоторые из них [58]. Поскольку ET-1 играет патофизиологическую роль при различных формах сердечно-сосудистых заболеваний [59], он был предложен в качестве потенциального маркера ЭД. Несмотря на то, что уровни ET-1 в плазме повышены у пациентов с системным атеросклерозом [60], сердечной недостаточностью [61], кардиогенным шоком [62], первичной легочной гипертензией [63], диабетом и почечной недостаточностью [64], ET-1 в плазме достоверно не отражает уровни продукции ET-1 в тканях, и не было обнаружено его повышения у пациентов с АГ 1-й стадии [65]. Плазменный ET-1 оказался клинически незначимым в большинстве состояний.

Некоторое время микроальбуминурию рассматривали как проявление эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия при большинстве патологических состояний представляет собой нарушение проницаемости стенки капилляров в клубочках с трансапикалярным выходом альбумина. Поэтому интересно предположить, что ЭД параллельна альбуминурии или способствует ей. При диабете ЭД коррелирует с микроальбуминурией [66] и может предшествовать ее развитию [67]. Было также показа-

но, что микроальбуминурия коррелирует с маркерами ЭД [68, 69] и риском смерти [68] у больных СД. Несколько исследований показали, что при АГ микроальбуминурия может отражать дисфункцию эндотелия [70]. Учитывая, что помимо фенестрированных эндотелиальных клеток, базальная мембрана, подоциты и каналцы могут способствовать микроальбуминурии, вполне вероятно, что время манифестации микроальбуминурии и эндотелиальной дисфункции может различаться в зависимости от заболевания и патофизиологии, даже если оба взаимосвязаны друг с другом.

## Терапевтические стратегии

Еще предстоит выяснить, отражает ли ЭД и повреждение эндотелия, наблюдаемые при COVID-19, преимущественно прямым инфицированием вирусом SARS-CoV-2 или непрямым повреждением различными факторами, включая цитокины, лейкоциты и активацию комплемента [71]. Тем не менее, является важным выяснение влияния современных сердечно-сосудистых препаратов на ЭД в данной ситуации. С одной стороны, они могут обеспечивать усиленную защиту эндотелия, а с другой – повышать его восприимчивость. На сегодняшний день имеются только ретроспективные данные, и необходимы проспективные клинические исследования у больных с COVID-19 с четко определенными сердечно-сосудистыми конечными точками. Препараты, включая ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), альфа- и бета-блокаторы и антагонисты РААС, широко назначаются больным СД, АГ и ИБС – группам, подверженным наибольшему риску при COVID-19. Поэтому понимание того, как эти препараты влияют на исходы, имеет большое значение.

Одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных с тяжелой инфекцией COVID-19 является СД; уровень смертности больных СД почти в три раза выше, чем в популяции [72, 73], это подчеркивает важность понимания патофизиологических механизмов и факторов риска, связанных с развитием осложнений и нежелательных исходов. Инкретиновые гормоны, которые являются компонентами эндогенных путей контроля уровня глюкозы в крови, продемонстрировали противовоспалительные эффекты, что делает их потенциальными факторами, определяющими течение инфекции COVID-19. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) представляет собой тип инкретинового гормона, который вырабатывается и высвобождается клетками тонкой кишки. Различные системы организма, включая центральную нервную систему, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, экспрессируют рецепторы ГПП-1 [74]. Одной из хорошо известных функций ГПП-1, которая привела к применению агонистов рецепторов ГПП-1 в качестве лекарственного средства для контроля глюкозы у пациентов с диабетом, является стимуляция секреции инсулина помимо ингибирования продукции глюкагона [75]. У больных СД 2 типа из-за измененной секреции ГПП-1 противовоспалительный механизм не работает должным образом. Следовательно, эту дисфункцию наряду с гипергликемией можно рассматривать как предрасполагающий фактор к более тяжелому течению SARS-CoV-2 у пациентов с СД 2 типа [76]. Противовоспалительная роль ГПП-1 при СД была изучена в исследованиях на животных, которые по-

казали, что независимо от влияния ГПП-1 на гликемический контроль и потерю веса он снижает уровень провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . [77]. У пациентов с СД во время пандемии COVID-19 является также важным контроль других метаболических факторов и возможных сопутствующих заболеваний в дополнение к уровню гликемии [78]. Исследования экспрессии ГПП-1 в сердечно-сосудистой системе показали, что рецептор ГПП-1 экспрессируется в сердечной мышце на том же уровне, что и в клетках поджелудочной железы [79]. Дальнейшие исследования функции ГПП-1 в сердечно-сосудистой системе показали, что ГПП-1 потенциально влияет на сердечную функцию в различных аспектах. Например, ГПП-1 снижает АД за счет снижения секреции предсердного натрийуретического пептида [80]. Кроме того, ГПП-1 за счет увеличения продукции эндогенных антиоксидантов могут защищать кардиомиоциты от клеточного апоптоза [81].

Из-за важности понимания предикторов исхода у пациентов с COVID-19 были проведены различные исследования взаимосвязи между типом противодиабетических препаратов и исходами у пациентов с СД [82]. Например, результаты исследования 12 446 человек с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 показали, что 60-дневная смертность и уровень госпитализации у пациентов, которые принимали как ГПП-1, так и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ2), были ниже, чем у тех, кто принимал только ингибиторы ДПП4 [83]. В другом исследовании была показана разница в уровне смертности от COVID-19 у пациентов, получающих разные сахароснижающие препараты, в том числе ГПП-1, однако для того, чтобы сделать однозначный вывод и выявить смешанные факторы, необходимо проведение более детальных клинических исследований [84].

Исследования показали, что вследствие хронического воспаления и нарушения иммунной системы, у лиц с ожирением более высок риск развития тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [85, 86]. В дополнение к сверх экспрессии воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ , в жировой ткани у лиц с ожирением и диабетом наблюдалось увеличение фермента ДПП-4 и снижение уровня ГПП-1 с резистентностью к инсулину [87, 88]. Учитывая значительную роль воспалительных цитокинов в патофизиологии инфекции COVID-19, важно учитывать объем и распределение жировой ткани как фактора, определяющего тяжесть воспаления и метаболических нарушений, с целью снижения риска тяжелых осложнений COVID-19. Доказанное снижение веса на фоне применения ГПП-1 может быть дополнительным фактором, определяющим выбор данного класса препаратов у пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и у лиц с ожирением в постковидном периоде.

В целом, хотя ГПП-1 являются хорошо изученными препаратами, модулирующими уровень глюкозы у пациентов с СД, необходимо признать их дополнительные потенциальные преимущества в лечении и контроле других сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений, в том числе у больных с COVID-19 и постковидным синдромом.

## Список литературы

- Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):323-335. <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>
- Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(6):93-99. [Martynov MYu, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(6):93-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>
- Elissa Driggin, Mahesh V Madhavan, Behnood Bikkdeli, Taylor Chuich, Justin Laracy, Giuseppe Biondi-Zoccai, Tyler S Brown, Caroline Der Nigoghossian, David A Zidar, Jennifer Haythe, Daniel Brodie, Joshua A Beckman, Ajay J Kirtane, Gregg W Stone 8, Harlan M Krumholz, Sahil A Parikh; Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(18):2352-2371. Affiliations expand PMID: 32201335 PMCID: PMC7198856 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv.* January 2020:2020.04.08.20057794 <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9(2):575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation.* 2020;142(1):4-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
- Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antivir Res.* 2012;93(1):2–15. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.019>
- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012;84(10):1680–96. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>
- Патофизиология Группы компаний «БиоХимМак». Маркеры дисфункции эндотелия / В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». — М., 2005. — С. 49–50. [«БиоХимМак» companies group. Markers for endothelial dysfunction, in Katalog Gruppy kompaniy «BioKhimMak». (Catalogue of the «BioKhimMak» companies group.) Moscow. 2005: 49–50. (In Russ.).]
- Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология.* 2007. Т. 11, №4. С. 28–46. [Paniina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nefrologiya.* 2007;11(4):28–46. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46>
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009. Vol. 3. P. 411–415. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1102>
- Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. *Нефрол. и диализ* 2004 Т. 6, №2 С 138–139. [Saenko Yu.V., Shutov A.M. The role of the oxidative stress in cardiovascular diseases in patients with renal disease. *Nefrologiya i dializ.* 2004; 6 (2): 138–139. (In Russ.).]
- Klok FA, Kruij M, van der Meer NJ, Arbus MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savelic S, Hopper F, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willig N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):198-209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Colmenero I, Antonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, Wiesner T, Rodriguez-Peralto JL, Requena L, Torreal A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
- Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2018;38:e90-e95. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.310367>
- Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q, Song Q, Zhu B, Wang J. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.2003.2012.20035048. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017;39:517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Teoh H, Quan A, Bang KW, Wang G, Lovren F, Vu V, Haitsma JJ, Szmikto PE, Al-Omran M, Wang CH, Gupta M, Peterson MD, Zhang H, Chan L, Freedman J, Sweeney G, Verma S. Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Sep;295(3):E658–64. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90384.2008>
- Vabret N, Samstein R, Fernandez N, Merad M, Sinai Immunology Review Project. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. *Nat Rev Immunol* 2020;20:338–338. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0>
- Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Baticoff A, Tan YJ. Memory T cell responses target the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine* 2016;34:2008–2014. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.063>
- Li CKF, Wu H, Yan HP, Ma SW, Wang LL, Zhang MX, Tang XP, Temperton NJ, Weiss RA, Brenchley JM, Douek DC, Mongkolsapaya J, Tran BH, Lin CLS, Screaton GR, Hou JL, McMichael AJ, Xu XN. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol* 2008;181:5490–5500. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
- Huan Ma, Weihong Zeng, Hongliang He, Dan Zhao, Yunru Yang, Dehua Jiang, Peigen Yingqi Qi, Weihuang He, Changcheng Zhao, Ruting Yi, Xiaofang Wang, Bo Wang, Yuanhong Yun Yang, Arnaud John Kombe Kombe, Chengchao Ding, Jiajia Xie, Yong Gao, Linzhao Cheng, Yajuan Li, Xiaoling Ma, Tengchuan Jin. COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG by chemiluminescence immunoanalysis. *medRxiv* 2020.04.17.20064907. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20064907>
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017;39:517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. Г.В.Порядина. — М., РГМУ, 2013. с. [Pathophysiology of the hemostasis system. Methodological developments for independent work of students of medical and pediatric faculties. Ed. prof. G.V. Poryadina. — М., RSMU, 2013, p. (in Russ.).]
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong X, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126:1456–1474. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>
- Nicin L, Ablanlap WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, Schmitto JD, Heineke J, Emrich F, Arslan M, Holubec T, Walther T, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J* 2020 May. 14:41(19):1804-1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med.* 2020 Apr;8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8)
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrurte E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–2448. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2008975>
- Mancia G, Rea F, Ludergmani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–2440. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2006923>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Li W, Moore MJ, Vasiliava N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrays A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020 May 14;181(4):905-913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
- Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM, Sit ML, Fuchs S, Gotley CD, Quigley JP, Antalis TM. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost* 2003;89:561–572. PMID: 12624642
- Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. The prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell* 2001;106:675–683. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00495-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00495-0)
- Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MM, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schroeder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wieg T, Kluge S, Pueschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrays A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020 May 14;181(4):905-913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
- Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet.* 2020;395:e99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0)
- Verdoni L, Mazza F, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-x)
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191:499–502. <https://doi.org/10.1086/428291>
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafarou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraise A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M, PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:451–455. <https://doi.org/10.1177/0271678x15610340>
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- He L, Mäe MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Liebanas EV, Fagerlund MJ, Oldner A, Liu J, Genové G, Pietilä R, Zhang L, Xie Y, Leptidis S, Mocchi G, Stritt S, Osman A, Anisimov A, Hemanthakumar KA, Räsänen M, Björkregren J, Vanlandewijck M, Blomgren K, Hansson E, Mäkinen T, Peng X-R, Arnold TD, Alitalo K, Eriksson LI, Lendahl U, Betsholtz C. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2—

- implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020: 2020.2005.2011.088500. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>
52. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7>
  53. Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И., Самохвалова В.В. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии. *Волгоградский Научно-Медицинский Журнал*. 2009;24(4):50-1 [Petrenko T.E., Panin A.A., Volchanskij E.I., Samohvalova V.V. Assessment of endothelial function in children and adolescents with hypertension according to Doppler ultrasound. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;24(4):50-1. (In Russ.)].
  54. Joannides R, Haefeli W.E., Linder L., et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1314>
  55. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2049-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089507.19675.f9>
  56. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1899-906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
  57. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Nov 1;26(5):1235-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00327-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00327-4)
  58. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1917-23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089190.95415.9f>
  59. Schiffrin EL, Intengan HD, Thibault G, Touyz RM. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997 Jul;12(4):354-67. PMID: 9263647
  60. Pacher R, Stanek B, Hulsman M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 1;27(3):633-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00520-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00520-x)
  61. Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Jun 15;161(2):562-7. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92636-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92636-3)
  62. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991 Mar 15;114(6):464-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-6-464>
  63. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, Leidig-Bruckner G, Kasperk C. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002 Nov;15(11):967-72. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03060-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03060-1)
  64. Deray G, Carayon A, Maistre G, Benhmida M, Masson F, Barthelemy C, Petitclerc T, Jacobs C. Endothelin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(4):300-5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a092132>
  65. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 303-308. <https://doi.org/10.1093/ajh/4.4.303>
  66. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* , 2000; 26: 64-66. PMID: 10922975
  67. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1999 Nov;22(11):1865-70. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1865>
  68. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1992 Aug 8;340(8815):319-23. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91401-s](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91401-s)
  69. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatation capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869-1874. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.14.1869>
  70. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91047-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91047-2)
  71. Gustafson D, Raju S, Wu R, Ching C, Veitch S, Rathnakumar K, Boudreau E, Howe KL, Fish JE. Overcoming barriers: the endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1818-1829. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314558>
  72. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, et al. COVID-19 in people with diabetes: urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1378-1381. <https://doi.org/10.2337/dci20-0024>
  73. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens)*. 2021 Jun;20(2):305-314. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
  74. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>
  75. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23-65. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8>
  76. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2346-2350. <https://doi.org/10.2337/dci12-2469>
  77. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):781-784. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3145-0>
  78. Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2003 Jan 3;278(1):471-478. <https://doi.org/10.1074/jbc.m209423200>
  79. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*. 1995 Jan 30;358(3):219-224. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01430-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01430-9)
  80. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med*. 2013 May;19(5):567-575. <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
  81. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Oct 22;13(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0142-7>
  82. Scherthaner G. Can glucose-lowering drugs affect the prognosis of COVID-19 in patients with type 2 diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):251-252. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00059-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00059-0)
  83. Anna R. Kahkoska T TJA, G Caleb Alexander 3 4 5, Tellen D Bennett 6, et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care*. 2021. <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>
  84. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):293-303. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00050-4)
  85. Kim J, Nam JH. Insight into the relationship between obesity-induced low-level chronic inflammation and COVID-19 infection. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jul;44(7):1541-1542. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0602-y>
  86. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Dec 2;25(1):64. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00464-9>
  87. McCarthy C, O'Donnell CP, Kelly NEW, et al. COVID-19 severity and obesity: are MAIT cells a factor? *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):445-447. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00140-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00140-5)
  88. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1178-1179. <https://doi.org/10.1002/oby.22844>



# Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в палитре современной специфической терапии прекапиллярной легочной гипертензии: от патофизиологического базиса к результатам актуальных исследований

\*Мусашайхова С.А.<sup>1</sup>, Трухин Д.И.<sup>2</sup>, Валиева З.С.<sup>1</sup>, Мартынюк Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», ул. Делегатская, д.20, стр.1, г. Москва 127473, Российская Федерация

## Аннотация

Среди форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) выделяют легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ) с диагностической триадой гемодинамических параметров: среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт.ст. (> 20 мм рт. ст. в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.), давление заклинивания в легочной артерии  $\geq$  15 мм рт. ст.; легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда (> 2 единиц Вуда в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.) при катетеризации правых отделов сердца в покое. Ведущими факторами патогенеза ЛАГ являются дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, активация пролиферации эндотелия/ гладкомышечных клеток и системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения. При ХТЭЛГ имеется морфологический субстрат в виде хронической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, причем хронические/ организованные тромбы/ эмболы в легочных артериях эластического типа выявляются через три месяца эффективной антикоагулянтной терапии.

В результате значительных успехов в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ за последние годы в клиническую практику внедрена специфическая терапия с воздействием на ключевые звенья патогенеза заболевания. При ХТЭЛГ легочная эндартерэктомия остается методом выбора для всех операбельных пациентов. При неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ в случае технической возможности проводится баллонная ангиопластика легочных артерий на фоне приема специфических препаратов, применяемых при ЛАГ, в особенности, единственного официально одобренного стимулятора растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) риоцигуата.

В статье рассматриваются наиболее важные аспекты ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ, неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ; указаны мишени терапии, обсуждаются перспективные подходы терапии с фокусом на стимулятор рГЦ риоцигуат, возможности комбинированной терапии и стратегии переключения. Оптимальный профиль безопасности и эффективности риоцигуата, продемонстрированный в крупных международных исследованиях и рутинной клинической практике, позволяет широко применять препарат для лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Перевод с ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) на риоцигуат является безопасным и целесообразным, что подчеркивается в Евразийских и Российских клинических рекомендациях; в 2022 г. стратегия переключения на риоцигуат при неэффективности терапии ИФДЭ-5 в составе комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина одобрена в новой версии Европейского документа. Оригинальность риоцигуата, обусловленная наличием двойного механизма действия за счет прямой стимуляции рГЦ и сенсбилизации фермента к эндогенному NO, позволяет его назначать не только в качестве длительной монотерапии, но также в составе комбинированной терапии, с реализацией стратегии переключения в случае неэффективности ИФДЭ-5.

**Ключевые слова:** прекапиллярная легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфическая терапия, риоцигуат, силденафил.

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 16.11.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

**Для цитирования:** Мусашайхова С.А., Трухин Д.И., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в палитре современной специфической терапии прекапиллярной легочной гипертензии: от патофизиологического базиса к результатам актуальных исследований. Системные гипертензии. 2022;19(4):45-52. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-45-52>

## Сведения об авторах:

\***Автор, ответственный за связь с редакцией: Мусашайхова Сайна Абдулбасировна**, врач-кардиолог приемного отделения, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)150-44-19, e-mail: saina170790@icloud.com, info@cardioweb.ru, ORCID: 0000-0003-3079-0341

**Трухин Дмитрий Игоревич**, студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», ORCID: 0000-0002-0968-8994

**Валиева Зарина Солтановна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9041-3604

**Мартынюк Тамила Витальевна**, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID 0000-0002-9022-8097

# Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in the palette of modern specific therapy for precapillary pulmonary hypertension: from the pathophysiological basis to the results of current research

\*Sayna A. Musashaykhova<sup>1</sup>, Dmitriy I. Trukhin<sup>2</sup>, Zarina S. Valieva<sup>1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation

## Abstract

Among the forms of precapillary pulmonary hypertension (PH) are pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic PH (CTEPH) with a diagnostic triad of hemodynamic parameters: mean pulmonary artery pressure > 25 mm Hg (> 20 mm Hg according to the new version of European guidelines 2022), pulmonary artery wedge pressure  $\geq$  15 mm Hg; pulmonary vascular resistance > 3 Wood units (> 2 Wood units in the new version of European guidelines 2022) by right heart catheterization at rest. The leading factors in the pathogenesis of PAH are an endothelial dysfunction with an imbalance between vasodilating and vasoconstrictor substances, activation of endothelial/smooth muscle cell proliferation and the blood coagulation system, which lead to remodeling of the vessels of the pulmonary circulation. In CTEPH there is a morphological substrate as a chronic obstruction of large and medium branches of pulmonary arteries, as well as secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs, and chronic/organized thrombi/emboli in the elastic type of pulmonary arteries are detected after three months of effective anticoagulant therapy.

As a result of a significant progress in the study of the pathophysiological aspects of PAH in recent years, specific therapy has been introduced into clinical practice with an impact on key targets of the pathogenesis of the disease. In CTEPH pulmonary endarterectomy remains the treatment of choice for all operable patients. In case of inoperable and residual forms of CTEPH, if technically feasible, pulmonary artery balloon angioplasty is performed while taking PAH-specific drugs, in particular, the only officially approved stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC) riociguat.

The most important aspects of PAH-specific therapy of patients with PAH, inoperable and residual forms of CTEPH; the targets of therapy are indicated, promising approaches to therapy with a focus on the sGC stimulator riociguat, the possibilities of combination therapy and switching strategies are discussed in the article. The optimal safety and efficacy profile of riociguat, demonstrated in large international studies and routine clinical practice, allows the drug to be widely used in the treatment of patients with PAH and CTEPH. Switching from phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors to riociguat is safe and appropriate, which is emphasized in the Eurasian and Russian clinical guidelines, in 2022. The strategy of switching to riociguat is approved in case of failure of PDE5 inhibitors as part of combination therapy with endothelin receptor antagonists in the new version of the European document. The originality of riociguat due to the presence of a dual mechanism of action by direct stimulation of sGC and sensitization of the enzyme to endogenous NO, allows its use not only as a long-term monotherapy, but also as part of a combination therapy, with the implementation of a switching strategy in case of clinical failure of PDE5 inhibitors.

**Keywords:** precapillary pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, specific therapy, riociguat, sildenafil.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is not conflict of interest.

**For citation:** Sayna A. Musashaykhova, Dmitriy I. Trukhin, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk. Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in the palette of modern specific therapy for precapillary pulmonary hypertension: from the pathophysiological basis to the results of current research. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):45-52 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-45-52>.

## Information about authors:

\***Corresponding author: Sayna A. Musashaykhova**, cardiologist of the reception department, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, tel.: +7(495)150-44-19, [saina170790@icloud.com](mailto:saina170790@icloud.com), [info@cardioweb.ru](mailto:info@cardioweb.ru); ORCID: 0000-0003-3079-0341

**Dmitriy I. Trukhin**, 6th year student, Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, ORCID ID: 0000-0002-0968-8994

**Zarina S. Valieva**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-9041-3604

**Tamila V. Martynyuk**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Среди форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) выделяют легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ) с диагностической триадой гемодинамических параметров, полученных при катетеризации правых отделов сердца в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 25 мм рт. ст. (> 20 мм рт. ст. в новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.), давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 единиц Вуда (> 2 единиц Вуда согласно новой версии Европейских рекомендаций 2022 г.) [1-3]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, которое развивается вследствие дисфункции эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, активацией пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, свертывающей системы крови, что приводит к обструктивному ремоделированию сосудов малого круга кровообращения как причины повышения ЛСС и давления в легочной артерии (ДЛА) [1, 4]. При ХТЭЛГ наблюдается хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА) эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких. При этом хронические организованные тромбы/ эмболы в системе ЛА выявляются через три месяца от начала эффективной антикоагулянтной терапии [1, 2, 5].

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику специфическую терапию, воздействующую на основные звенья патогенеза. Медикаментозная специфическая терапия позволяет улучшить клинико- функциональный и гемодинамический статус больных, замедлить темп прогрессирования заболевания и увеличить выживаемость этой категории пациентов [1-3]. Ключевой целью лечения больных является достижение и поддержание статуса низкого риска годичной летальности (< 5%) [1, 2, 6]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества ESC/ERS 2015 г. стратификация риска осуществляется с применением комплекса параметров с оценкой клинической симптоматики, функционального класса (ФК) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), толерантности к физической нагрузке, гемодинамики, биомаркеров, функции правого желудочка [6]. При прогностической оценке должны учитываться и другие факторы – возраст, пол, этиология ЛАГ, наличие явлений сердечной недостаточности [3, 4].

Лечение ЛАГ направлено на три пути патогенеза: сигнальный путь «оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)», сигнальные пути эндотелина и простаглицлина. Соответствующими вариантами терапии патогенетического воздействия являются антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующие эффекты эндотелина-1; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и стимуляторы рГЦ, оказывающие влияние на путь оксида азота; аналоги простаглицлина и агонисты рецепторов – с воздействием на путь простаглицлина [1-6].

## Сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ

Нарушения в сигнальном пути NO-рГЦ-цГМФ играют важную роль в развитии и прогрессировании ЛГ. Влияние NO, синтезирующегося в клетках эндотелия, на сердечно-сосудистую систему реализуется путем связывания с рГЦ, которая служит единственным внутриклеточным рецептором NO – ферментом, катализирующим превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ [1-3].

Физиологическое значение цГМФ – вторичного мессенджера NO – заключается во взаимодействии с тремя типами внутриклеточных белков: цГМФ-зависимыми протеинкиназами, цГМФ-регулируемыми ионными каналами и фосфодиэстеразами (ФДЭ). Каскад молекулярных реакций опосредует тканевые защитные физиологические эффекты, включая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелия, гладкомышечных клеток и миграции лейкоцитов, противовоспалительное, антифиброзное, дезагрегантное действие [7, 8].

## Механизмы действия ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 и стимулятора рГЦ риоцигуата

Изоферменты семейства ФДЭ осуществляют деградацию цГМФ в органах и тканях; ФДЭ типа 5 – это изофермент с преимущественной локализацией в тканях легкого. Ингибиторы ФДЭ-5 (ИФДЭ-5) за счет ингибирования цГМФ-зависимой ФДЭ-5 способствуют повышению внутриклеточного содержания цГМФ, что вызывает вазодилатацию легочных сосудов вследствие ослабления гладкомышечных клеток и, за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ и калиевых каналов, подавляет пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток [9]. В российской практике с 2010 г. применяется силденафил – единственный препарат класса ИФДЭ-5, официально одобренный для лечения пациентов с ЛГ [1, 4, 10].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показаны благоприятные клинические эффекты данного перорально активного ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Силденафил в суточной дозе 60 мг в сутки по данным 4-х РКИ улучшал толерантность к физической нагрузке, клиническую симптоматику и/или гемодинамику у больных ЛАГ [6]. В РКИ SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики, а при открытом наблюдении за пациентами-участниками исследования SUPER-2 показано, что стабильный клинический эффект сохранялся на долгосрочной основе [6, 10].

В рутинной клинической практике у 20-60% пациентов отмечается недостаточный клинический ответ на терапию ИФДЭ-5. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует фермент, а с другой – повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [7]. У пациентов с ЛГ приоритет риоцигуата в сравнении с ИФДЭ-5 связан с его способностью повышать продукцию цГМФ в условиях дефицита NO, а также в условиях окислительного стресса даже при сохранной продукции последнего [11].

## Доказательная база по применению риоцигуата у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial 1) с участием 443 больных ЛАГ различной этиологии показано улучшение первичной (динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с плацебо-корригированным приростом 36 м;  $p < 0,001$ ) и вторичных конечных точек (динамика ФК (ВОЗ), N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни (Европейский опросник EuroQol/ The Living with Pulmonary Hypertension – «Жизнь с легочной гипертензией»), увеличение времени до развития клинического ухудшения и благоприятный профиль безопасности [12]. Примечательно, что 50% пациентов не получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию, 44% и 6% пациентов, соответственно, до включения в РКИ принимали АРЭ и протаноиды, за исключением внутривенных форм. Риоцигуат улучшал дистанцию в Т6МХ как у пациентов без предшествующей ЛАГ-специфической терапии (+38 м), так и у принимавших АРЭ или протаноиды (+34 м). По данным оценки вторичных конечных точек лечение риоцигуатом приводило к значительному снижению уровня NT-proBNP по сравнению с исходным (–432 пг/мл,  $p < 0,001$ ); при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) наблюдалось достоверное снижение срдЛА и ЛСС, прирост сердечного индекса (СИ) [12].

В РКИ CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) у 261 больного с неоперабельными и персистирующими/ рецидивирующими формами ХТЭЛГ оценивались эффективность и безопасность лекарственной терапии риоцигуатом в сравнении с плацебо. Через 16 недель лечения отмечался плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ на 46 м (первичная конечная точка;  $p < 0,001$ ) [13]. При изучении вторичных конечных точек статистически значимые результаты получены при оценке ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни (EuroQol/ The Living with Pulmonary Hypertension). В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата (2,5 мг) была достигнута у 77% больных.

В 2013 г. на основании результатов успешных РКИ PATENT-1 и CHEST-1 риоцигуат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) сразу по двум показаниям: с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования ЛАГ (идиопатическая, наследуемая, ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани); для улучшения переносимости физических нагрузок у больных с хронической тромбоэмболической ЛГ (резидуальная и неоперабельные формы) [14]. В 2014 г. по этим показаниям препарат был одобрен фармкомитетом МЗ РФ для применения в российской практике [4].

Представляют интерес результаты длительного лечения риоцигуатом. Так, в открытое длительное исследование PATENT-2 были включены 396 (98%) пациентов, завершивших участие в PATENT-1. К 1-му и 2-му году наблюдения у больных на фоне терапии риоцигуатом наблюдалось уве-

личение дистанции в Т6МХ на 50 м и 47 м, соответственно, с уменьшением выраженности одышки, улучшением ФК (ВОЗ) у 100 (33%) пациентов, его стабилизацией и ухудшением – у 179 (58%) и 27 (9%) пациентов, соответственно. В общей группе наблюдались изменения средней концентрации NT-proBNP по сравнению с исходным на –301 пг/мл к 1-му году ( $n=321$ ) и –145 пг/мл ко 2-му году наблюдения ( $n = 196$ ). Ко 2-му году наблюдения выявлено улучшение показателей качества жизни при оценке Европейского опросника со средним изменением на +0,06 ( $n = 217$ ). Выживаемость к 1-му и 2-му году наблюдения составила 97% (95% ДИ 95–98%) и 93% (95% ДИ 90–95%). Доля пациентов без клинического ухудшения ко 2-му году наблюдения составила 79% [15,16]. Результаты исследования убедительно показали прогностическую ценность функциональных показателей и концентраций NT-proBNP: достоверные корреляционные взаимосвязи были обнаружены между исходной дистанцией в Т6МХ, ФК (ВОЗ) и NT-proBNP с общей выживаемостью как в начале исследования ( $p = 0,0006, 0,0225$  и  $0,0191$ , соответственно), так и при последующем наблюдении ( $p = 0,021, 0,0056$  и  $0,0048$ , соответственно).

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата в течение двух лет наблюдения у 237 больных, получавших риоцигуат, показан стабильный позитивный эффект терапии. К 1-му году наблюдения ФК (ВОЗ) улучшился/ стабилизировался/ ухудшился у 47/50/3% пациентов, соответственно, в общей группе ( $n = 176$ ). Общая выживаемость пациентов в исследовании CHEST-2 составила 97% (95% ДИ 93–98%) и 93% (95% ДИ 89–96%) к концу 1-го и 2-го года исследования, соответственно [17].

У пациентов, завершивших участие в РКИ PATENT и CHEST, продолжавших принимать лечение риоцигуатом, в среднем в течение 8 лет выживаемость через 1, 3, 5 и 8 составила 97%, 86%, 72% и 61%, соответственно, без различий в группах ЛАГ и ХТЭЛГ. При максимальном сроке наблюдения сохранялось улучшение результатов Т6МХ, ключевых гемодинамических параметров – ЛСС и СИ. ФК по классификации ВОЗ улучшился/ стабилизировался/ ухудшился в 40%, 35% и 25% случаев, соответственно [18].

В проспективном многоцентровом открытом исследовании IV фазы MOTION (NCT02191137) у 66 пациентов с ЛАГ изучалось влияние 24-недельной монотерапии риоцигуатом на качество жизни (первичная конечная точка) с помощью опросника «Жизнь с легочной гипертензией» [19]. Улучшение общего балла опросника достоверно наблюдалось уже на 4-й неделе лечения риоцигуатом и сохранялось через 24 недели. Улучшение вторичных конечных точек – ФК (ВОЗ), показателей модифицированной шкалы одышки по Боргу и прирост дистанции в Т6МХ достигались к 24-й неделе. Таким образом, терапия риоцигуатом доказала благоприятное влияние на результат лечения и качество жизни пациентов.

В post-hoc анализе РКИ PATENT-1 и CHEST-1 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ оценивалась эластичность ЛА в динамике на фоне лечения риоцигуатом [20]. Расчет показателя пульсовой постнагрузки правого желудочка проводился по формуле как отношение ударного объема к пульсовому ДЛА – разницы между систолическим и диастолическим ДЛА. По сравнению с плацебо риоцигуат значительно улучшал эластичность ЛА как у пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ. В груп-

пе ЛАГ эластичность легочной артерии > 1,6 мл/мм рт. ст. при исходной оценке была связана с лучшими результатами выживаемости при последующем наблюдении [20]. В группе ХТЭЛГ анализ пропорциональных рисков Кокса не выявил тесной взаимосвязи величины податливости ЛА с клиническими исходами.

Для оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ был проведен сетевой мета-анализ, включавший 703 пациентов в восьми РКИ для оценки семи лекарственных схем [21]. Риоцигуат оказался наилучшим препаратом в плане прироста дистанции в Т6МХ с вероятностью 80,4%. Силденафил был признан лучшим с точки зрения динамики ФК (ВОЗ) с вероятностью 87,3%. Трепростинил и мацитентан оказались наиболее эффективными для снижения ЛСС и частоты клинического ухудшения с вероятностью 86,2% и 79,2%, соответственно. В результате анализа выявлены преимущества применения ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ, причем трепростинил и риоцигуат превосходили все другие препараты [21].

За последнее десятилетие значительно возросла роль ЛАГ-специфической комбинированной терапии, воздействующей на несколько сигнальных путей. Galiè N. и соавт. в мета-анализе показали улучшение клинических результатов при реализации стратегии последовательной комбинированной терапии в случае субоптимального ответа на монотерапию [6]. В ретроспективном исследовании японской группы в университете Кейо Мотои М. и соавт. оценивали влияние тройной пероральной комбинированной терапии мацитентаном, риоцигуатом и селекспагом на гемодинамические и эхокардиографические параметры, общую смертность и потребность в назначении простаглицлина у 27 пациентов с ЛАГ в среднем возрасте 38 лет (73,1% женщин), треть из которых ранее принимали ЛАГ-специфическую терапию. Среднее время от начала приема первого ЛАГ-специфического препарата до назначения третьего препарата у ранее не получавших лечения пациентов составляло 24 дня (межквартильный размах 12-47 дней). Четыре пациента (15,0%) прекратили прием одного из трех ЛАГ-специфических препаратов по причине побочных явлений, а 17 пациентов (65,4%) достигли максимальной дозы всех трех препаратов. СрДЛА, ЛСС и сердечный выброс улучшились на 29%, 65% и 82%, соответственно (средний период наблюдения: 441 день), и аналогичные улучшения наблюдались у пациентов, ранее не получавших терапию. 3-летняя выживаемость при отсутствии потребности в назначении простаглицлина при назначении трех вазодилаторов составила 93,3% и 74,6% через 3 года, соответственно [22].

### Стратегия замены ИФДЭ-5 на риоцигуат

При изучении возможностей оптимизации ЛАГ-специфической терапии наиболее перспективной и клинически целесообразной с позиции биохимического базиса является стратегия переключения на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения при приеме ИФДЭ-5. В открытом проспективном клиническом исследовании RESPITE (The Riociguat clinical Effects Studied in Patients with Insufficient Treatment response to PDE5 inhibitors) удалось впервые показать, что такая замена является эффективной и безопасной опцией эскалации терапии у пациентов ФК III

(ВОЗ) с дистанцией в Т6МХ 165-440 м, СИ < 3,0 л/мин/м<sup>2</sup> и ЛСС > 400 дин×с×см<sup>-5</sup>, несмотря на прием ИФДЭ-5 в высоких дозах [23]. Причем 8 из 10 пациентов продолжали прием АРЭ после отмены силденафила 240 мг/сутки или тадалафила 40 мг/сутки на 24 и 72 часов, соответственно. Конечные точки отражали изменение дистанции в Т6МХ (первичная конечная точка), ФК (ВОЗ), уровня NT-proBNP и оценку безопасности. Из 61 включенного пациента 51 (84%) пациент завершил участие в исследовании. Через 24 недели лечения увеличилась дистанция в Т6МХ на 31 ± 63 м с улучшением ФК (ВОЗ) у 28 пациентов (54%), наблюдалось достоверное снижение ЛСС и прирост СИ; уровень NT-proBNP снизился на 347 ± 1235 пг/мл [23].

Исследование RESPITE впервые показало, что замена ИФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ III ФК с/без сопутствующей терапии АРЭ приводила к улучшению Т6МХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ по данным КПОС; наблюдалась тенденция к улучшению комбинированной конечной точки и снижению риска прогрессирования ЛАГ. Это явилось основой для дальнейшего изучения стратегии переключения в РКИ REPLACE (Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension) с применением инновационной первичной конечной точки – достижение клинического улучшения (наличие как минимум двух из трех параметров: прирост дистанции Т6МХ ≥ 10%/ ≥ 30 м, достижение ФК I/II (ВОЗ), снижение NT-proBNP ≥ 30% по сравнению с исходным) при отсутствии клинического ухудшения (смерть по любой причине, госпитализация по причине ЛАГ, прогрессирование заболевания, определяемое как уменьшение дистанции Т6МХ ≥ 15% при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК (ВОЗ), потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии или декомпенсация правожелудочковой сердечной недостаточности) [24].

Из 293 скринированных пациентов с ЛАГ промежуточного риска 226 больных были рандомизированы в группу риоцигуата (n = 111) или продолжения лечения ИФДЭ-5 (n = 115) при исходной дистанции в Т6МХ (165-440 м), ФК III (ВОЗ), приеме ИФДЭ-5 в стабильных дозах в виде монотерапии и в комбинации с АРЭ. К 24 неделе терапии клиническое улучшение было достигнуто у 45 (41%) пациентов в группе риоцигуата и у 23 (20%) – в группе ИФДЭ-5 (отношение шансов [ОШ] 2,78, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,53–5,06, p = 0,0007) [24]. Благоприятный профиль эффективности риоцигуата наблюдался в подгруппах ЛАГ различной этиологии – идиопатической, наследуемой и ассоциированной с приемом лекарств и токсинов (ОШ 2,63, 95% ДИ 1,32-5,23), ассоциированной с ЗСТ (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,02-103,95). Клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ значительно чаще наблюдалось в группе ИФДЭ-5 по сравнению с группой риоцигуата (9% против 1%, p = 0,0047) и не зависело от формы ЛАГ. Эскалация терапии потребовалась у 2 (2%) пациентов в группе риоцигуата и у 9 (8%) больных в группе ИФДЭ-5. За период 24 недель наблюдения только в группе ИФДЭ-5 отмечались летальные случаи – у 3 больных в течение 24 недель наблюдения, еще 1 пациент – в период наблюдения за безопасностью. Важно подчеркнуть, что клиническое улучшение не было ассоциировано с видом предшествующей терапии, включая применение комбинации препаратов, что свидетельствует

ет о целесообразности переключения пациентов с недостаточной эффективностью ИФДЭ-5 на риоцигуат. При оценке вторичных точек также выявлено значимое улучшение ФК (ВОЗ) в группе риоцигуата и тенденцию к увеличению дистанции в Т6МХ по сравнению с группой ИФДЭ-5 [25].

Simonneau G. и соавт. провели ретроспективный анализ результатов РКИ PATENT-1 и PATENT-2 с применением комбинированной конечной точки клинического улучшения из РКИ REPLACE и показали, что через 12 недель лечения пациенты, получавшие риоцигуат, с большей вероятностью достигали этой комбинированной конечной точки по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,0001$ ) [25]. Сопоставимые результаты отмечались у пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию ( $p = 0,0189$ ) и ранее не леченных больных ( $p < 0,0001$ ). Достижение комбинированной конечной точки на 12-й неделе было связано со снижением относительного риска смерти на 45% и клинического ухудшения на 19% за двухлетний период PATENT-2. В целом, эти данные позволяют предположить, что использование комбинированной конечной точки REPLACE у пациентов с ЛАГ является достоверной оценкой клинического ответа на лечение.

Эффективность замены ИФДЭ-5 на риоцигуат подтверждена результатами оценки функциональных и гемодинамических показателей в целом ряде неконтролируемых исследований за период 2017-2020гг. [4,26-31]. При замене силденафила на риоцигуат у пациентов с идиопатической ЛАГ в проспективном исследовании выявлено улучшение ФК, Т6МХ, систолической функции правого желудочка и его сопряжения с ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости последней [32]. Основной причиной переключения на риоцигуат была недостаточная эффективность или нежелательные явления ИФДЭ-5.

Возможность переключения на риоцигуат после отмены силденафила, как минимум на 24 часа, прописана в Российских (уровень убедительности рекомендаций В уровень достоверности доказательств 3) и Евразийских (класс и уровень доказательности IIb-B) клинических рекомендациях [1, 2]. В Европейских рекомендациях 2022 г. замена ИФДЭ-5 на риоцигуат рекомендуется при недостижении целей лечения при приеме начальной двойной терапии, включающей АРЭ и ИФДЭ-5 (класс и уровень доказательности IIb-B) [3].

### **Безопасность применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ**

Вопрос о выборе и коррекции ЛАГ-специфической терапии решается врачом-специалистом экспертного центра. Начальную дозу риоцигуата 1 мг 3 раза необходимо увеличивать на 0,5 мг 3 раза каждые две недели при отсутствии побочных явлений, индивидуальной непереносимости и симптомов артериальной гипотензии. Титрацию дозы до максимальной (7,5 мг/сутки) рекомендовано проводить с осторожностью в соответствии с установленной схемой, учитывая то, что в некоторых когортах пациентов – при наличии печеночной или почечной недостаточности, у пожилых людей, у пациентов, злоупотребляющих курением – экспозиция риоцигуата в организме может повышаться [33, 34].

В исследовании PATENT-1 прекращение лечения риоцигуатом из-за нежелательных явлений (НЯ) наблюдалось в

3% случаев в группе пациентов, принимающих риоцигуат 2,5 мг три раза в сутки, по сравнению с 7% в группе плацебо. Синкопальные состояния редко возникали в группе пациентов, получающих максимальную дозу риоцигуата (1%), по сравнению с группой плацебо (4%). Риск возникновения гипотонии (10%) и анемии (8%) оказался выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (3% и 2%, соответственно). НЯ, потребовавшие прекращения приема риоцигуата при достижении максимальной дозы, отмечались у 8 (3%) больных: диарея, синкопе, одышка, гипоксемия, ухудшение ЛГ. В группе риоцигуата наблюдалось два (1%) летальных случая, не связанных с приемом препарата, в группе плацебо отмечалось 3 (2%) случая смерти [12].

Серьезными НЯ в РКИ CHEST-1 были правожелудочковая сердечная недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и обмороки (у 2% пациентов в группе риоцигуата и у 3% пациентов в группе плацебо). За период 16-недельного лечения умерли 2 пациента (1%) в группе риоцигуата (1 – по причине сердечной недостаточности, 1 – острой почечной недостаточности) и 3 пациента (3%) в группе плацебо (по одному случаю дыхательной недостаточности, остановки кровообращения и остановки сердца) [12].

В открытых исследованиях у больных ЛАГ и ХТЭЛГ PATENT-2 и CHEST-2 новых НЯ выявлено не отмечалось. Так, в PATENT-2 НЯ были зарегистрированы у 238 (60%) больных в общей когорте, 45 (11%) пациентов прекратили лечение по причине переносимости.

Профиль безопасности риоцигуата в целом ряде неконтролируемых исследований соответствовал таковому в регистрационных исследованиях PATENT и CHEST [35].

Kneidinger B.M. и соавт. показали сохранение благоприятного профиля безопасности риоцигуата при улучшении параметров, характеризующих качество жизни и риск отдаленных исходов у коморбидных пациентов с ХТЭЛГ разных возрастных групп [36]. В одноцентровом ретроспективном исследовании 47 пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат в клинике Мюнхенского университета ( $n = 47$ ) разделялись на группы в зависимости от возраста ( $< 65$  лет, 65-79 лет и  $\geq 80$  лет) и числа факторов риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) ( $< 2$  по сравнению с  $\geq 2$  факторами риска). Во время титрования дозы пациенты старше 80 лет чаще сообщали о побочных эффектах (40%) по сравнению с другими возрастными группами (23% и 21% для пациентов моложе 65 лет и пациентов 65-79 лет, соответственно). 26% когорты сообщили о каком-либо побочном эффекте в период титрования. При этом 87% пациентов в общей группе и все 80-летние больные достигли максимальной поддерживающей дозы 7,5 мг/сутки. Частота любого побочного эффекта была одинаковой у пациентов в обеих группах факторов риска, а артериальная гипотония наблюдалась только у лиц с  $< 2$  факторами риска СН-сФВ [36].

В исследовании RESPITE 32 (52%) пациента отметили НЯ, связанные с исследуемым препаратом, 10 (16%) – серьезные НЯ, которые у 2 (3%) пациентов были связаны с приемом риоцигуата. У 6 (10%) пациентов наблюдалось клиническое ухудшение, из которых у 2 больных наступила смерть, не связанная с приемом препарата [23]. В РКИ REPLACE общее число пациентов с НЯ в группах риоцигуата и ИФДЭ-5 было сопоставимым – 71% и 66%, соответственно [24]. В группе риоцигуата наиболее часто отме-

чались гипотония (14%), головная боль (13%) и диспепсия (9%); в группе ИФДЭ-5 – головная боль (7%), кашель (6%) и инфекция верхних дыхательных путей (6%). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 7% пациентов в группе риоцигуата и у 17% больных в группе ИФДЭ-5. НЯ, потребовавшие прекращения терапии, имели место у 5% пациентов в группе риоцигуата и у 1% больных в группе ИФДЭ-5 [24].

Для изучения профиля безопасности риоцигуата было проведено международное многоцентровое, проспективное неконтролируемое неинтервенционное когортное исследование EXPERT с длительностью наблюдения за пациентами, получающими риоцигуат в рутинной клинической практике, до 4 лет [37]. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 13,7$  лет. 198 (20,7%) пациентам риоцигуат назначался в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами (78,6%): с АРЭ – 62,1%, простаноидами – 4,9%, их сочетанием – 11,5%. Примерно половина больных с ХТЭЛГ, которые получали терапию риоцигуатом, имели неоперабельную форму заболевания. Большинство пациентов (76%) принимали риоцигуат в режиме монотерапии. В когорте пациентов, получавших комбинированную терапию, НЯ наблюдались чаще, чем при монотерапии. Так, при монотерапии риоцигуатом НЯ зарегистрированы у 476 (62,8%) больных, при его сочетании с АРЭ – у 116 (68,2%) больных, при применении риоцигуата совместно с простаноидами – у 8 (88,9%), в случае тройной терапии риоцигуатом, простаноидами и АРЭ – у 15 (78,9%) пациентов. У пациентов, которые начинали терапию риоцигуатом в течение менее 3 месяцев до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, отмечались ожидаемо чаще, чем у пациентов, которые получали лечение риоцигуатом в течение  $\geq 3$  месяцев до включения в регистр. Частота гипотонии, кровохарканья/ легочных кровотечений у пациентов с ЛАГ, скорректированная по длительности воздействия, в исследовании EXPERT была ниже чем в PATENT-2. Частота кровохарканья/ легочных кровотечений у пациентов с ХТЭЛГ, скорректированная по длительности воздействия, в исследовании EXPERT была сопоставимой с результатами CHEST-2 [38].

В исследовании EXPERT у 44 (13,5%) умерших пациентов с ЛАГ причины смерти указана в 30 случаях (правожелудочковая сердечная недостаточность – у 9 пациентов;

полиорганная недостаточность – у 3; по 2 (0,6%) случая дыхательной недостаточности, ЛАГ, диспноэ, внезапной сердечной смерти [37]. У умерших пациентов с ХТЭЛГ ( $n = 101$  (10,6%)) причина смерти была указана в 48 случаях (правожелудочковая сердечная недостаточность – у 27 пациентов; смерть по неизвестной причине – у 19 больных). При этом летальные исходы, связанные с приемом риоцигуата, возникли в двух случаях (кровохарканье и отсутствие терапии) [38].

Финальный анализ регистра EXPERT показал сопоставимый с РКИ CHEST и PATENT-1/2 профиль безопасности риоцигуата при ЛАГ и ХТЭЛГ [37,38]. Длительное наблюдение в условиях реальной клинической практики не выявило новых сигналов безопасности.

## Заключение

Для лечения пациентов с ЛАГ, неоперабельными/резидуальными формами ХТЭЛГ успешно применяются препараты патогенетического действия, среди которых риоцигуат занял достойное место. Результаты представленных исследований убедительно свидетельствуют в пользу положительного долгосрочного влияния терапии риоцигуатом на клинико-функциональный и гемодинамический профиль пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Оптимальный профиль безопасности и эффективности риоцигуата, продемонстрированный в крупных международных исследованиях и рутинной клинической практике, позволяет широко применять препарат для лечения указанных категорий пациентов. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат является безопасным и целесообразным, что подчеркивается в Евразийских и Российских клинических рекомендациях; в 2022 г. стратегия переключения на риоцигуат одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 в составе комбинированной терапии с АРЭ согласно новой версии Европейского документа [1-3].

Таким образом, оригинальность препарата, обусловленная наличием двойного механизма действия за счет прямой стимуляции рГЦ и сенсibilизации фермента к эндогенному NO, позволяет использовать риоцигуат не только в качестве длительной монотерапии, но также в составе комбинированной терапии, с реализацией стратегии переключения в случае неэффективности терапии ИФДЭ-5.

## Список литературы

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2020; 1: 78-122. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonechnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>
3. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur Respir J. 2022; 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
4. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. — 304 с. [Martynuk T.V. Pulmonary hypertension: Diagnosis and treatment. Ser. Library of the National Medical Research Center of Cardiology Russia. — M.: LLC "Medical Information Agency". 2018. — 304 p.] ISBN: 978-5-6040008-0-9.
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021;1:6-43. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
7. Schermuly R.T., Stasch J.-P., Pullamsetti S.S., et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2008;32(4):881-91. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00114407>
8. Schmidt H.H., Hofmann F., Stasch J.P. (ed.). cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. ISBN 978-3-540-68960-7. e-ISBN 978-3-540-68964-5.
9. Lee A.J., Chiao T.B., Tsang M.P. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann Pharmacother. 2005; 39(5):869-84. <https://doi.org/10.1345/aph.1e426>
10. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., соавт. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила у больных с легочной гипертензией. Евразийский Кардиологический Журнал. 2015; 2: 42-49. [<https://www.heartj.asia/jour/article/view/5633>] Martynuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M., Arkhipova O.A., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Y. Application of phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil in patients with pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2015;(2):42-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-2-42-49>
11. Guha M. First in class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat. Biotechnol. 2013;31:1064. <https://doi.org/10.1038/nbt1213-1064b>
12. Ghofrani H.-A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2013;369:330-40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209655>

13. Ghofrani H-A., D'Armini A.M., et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
14. Bayer Inc. FDA Approves Adempas as Treatment for CTEPH and PAH. [www.adempas-us.com](http://www.adempas-us.com). October 8, 2013
15. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
16. Ghofrani H., Grimminger F., Grünig E., et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:361-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
17. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H., et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:372-80. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4)
18. Yang S., Yang Y., Zhang Y., et al. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Res* 2021;7:00082-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00082-2021>
19. Sood N., Aranda A., Platt D., et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018823715. <https://doi.org/10.1177/2045894018823715>
20. Thenappan T., Al-Naamani N., Ghio S., et al. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance in the PATENT and CHEST studies. *BioMed Research International Volume 2018*, Article ID 3293584, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3293584>
21. Chen Y., Li F., Luo J., et al. Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Canadian Respiratory Journal*. 2021. Article ID 1626971, 11 p. <https://doi.org/10.1155/2021/1626971>
22. Momoi M., Hiraida T., Shinya Y., et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Advances in Respir Dis*. 2021;15:175346662199504. <https://doi.org/10.1177/1753466621995048>
23. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
24. Hoepfer M.M., Al-Hiti H., Benza R.L., et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;9(6):573-584. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)
25. Simonneau G., Ghofrani H-A, Corris P.A., et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020973124. <https://doi.org/10.1177/2045894020973124>
26. Andersen A., Korsholm K., Mellemkjær S., Nielsen-Kudsk J.E. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: Real-life experiences. *Respir Med Case Rep*. 2017;22:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.06.005>
27. Davey R., Benza R.L., Murali S., Raina A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):539-42. <https://doi.org/10.1177/2045893217708566>
28. Raina A., Benza R.L., Farber H.W. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ*. 2017;7(3):741-46. <https://doi.org/10.1177/2045893217721694>
29. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R., et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investigation*. 2017;55(4):270-75. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.04.004>
30. Darocha S., Banaszkievicz M., Pietrasik A., et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.015>
31. Kuroda K., Akagi S., Nakamura K., et al. Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29 (3):331-36. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.01.013>
32. Taran I.N., Belevskaya A.A., Saidova M.A, Martynyuk TV, Chazova IE et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>
33. Halank M., Tausche K., Grünig E., et al. Practical management of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension. 2019;13:1753466619868938. <https://doi.org/10.1177/1753466619868938>
34. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. От 05.10.2017 [Instructions for use of the medicinal product for medical use Adempas. Registration number: LP-002639. From 05.10.2017 (in Russ.)].
35. Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический архив* 2021;92(9):77-84. [Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1117-1124 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>
36. Kneidinger B.M., Waelde A.P., Milger K. Riociguat in Patients with CTEPH and Advanced Age and/or Comorbidities. *J Clin Med*. 2022;11:1084. <https://doi.org/10.3390/jcm11041084>
37. Hoepfer M.M., Gomez Sanchez M-A, Humber M., et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry *Respir Med Actions*. 2020;77:106241. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>
38. Ghofrani H-A., Gall H., Grünig E., et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199:A6067. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A6067](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067)



# Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример

\*Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., Юраж М.В., Миронова О.Ю.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация

## Аннотация

В данной статье описан клинический случай пациента, длительное время страдающего язвенным колитом и сердечно-сосудистой патологией. В клиническом случае представлен пациент с поздним дебютом язвенного колита и резким ухудшением сердечно-сосудистой патологии. Подобное сочетание заболеваний представляет собой клинический интерес, т.к. по существующим данным воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются предикторами повышенного сердечно-сосудистого риска. В клиническом случае описана проведенная терапия воспалительных заболеваний кишечника, которая может купировать симптомы заболевания и тем самым снизить риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, описана получаемая пациентом гипотензивная, гиполипидемическая терапия. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), поражают не только желудочно-кишечный тракт, но имеют и экстраинтестинальные проявления. Например, при ВЗК развивается синдром хронического воспаления, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускорению роста атеросклеротических бляшек. Учитывая, что воспаление выступает триггером ранних этапов атерогенеза, а повышение воспалительных цитокинов сопровождается более высоким сердечно-сосудистым риском, на сегодняшний день существует предположение, что пациенты, страдающие ВЗК, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем здоровые. В нашем клиническом случае приведены последние данные о ВЗК как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. Воспаление играет ключевую роль в развитии ВЗК и сердечно-сосудистой патологии. Понимание основных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний и приводящих к повышению сердечно-сосудистого риска и ухудшению прогноза у пациентов с ВЗК, позволит оптимизировать тактику лечения и, таким образом, снизить количество нежелательных событий и смертность в этой когорте больных. Целью нашего клинического случая является привлечение особого внимания к данной когорте пациентов со стороны кардиологов, гастроэнтерологов и терапевтов для того, чтобы было возможно рассмотреть вопрос начала превентивной профилактики как можно раньше.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, персонализированное лечение, клинический случай

**Вклад авторов:** все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 16.11.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 05.12.2022

**Для цитирования:** Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., Юраж М.В., Миронова О.Ю. Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример. Системные гипертензии. 2022;19(4):53-57. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-53-57>

## Сведения об авторах:

**\*Автор, ответственный за переписку:** Исайкина Мария Алексеевна, к.м.н., гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; email: isaikina\_m\_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-6440-8636

**Пятигорец Евгения Сергеевна**, студентка 4 курса института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2296-3900>

**Исаев Георгий Олегович**, врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4871-8797>

**Юраж Марта Валерьевна**, врач гастроэнтеролог УКБ №1, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4459-7481>

**Миронова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5820-175>

## Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report

\*Maria A. Isaikina, Evgenia S. Pyatigorets, Georgii O. Isaev, Marta V. Yurazh, Marta V. Yurazh, Olga Iu. Mironova

St. Bolshaya Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation

## Abstract

This article describes a clinical case of a patient suffering from ulcerative colitis and cardiovascular pathology for a long time. In the clinical case, a patient with a late onset of ulcerative colitis and a sharp deterioration in cardiovascular pathology is presented. This combination of diseases is of clinical interest, because according to existing data, inflammatory bowel diseases (IBD) are predictors of increased cardiovascular risk. The clinical case describes the therapy of inflammatory

bowel diseases, which can stop the symptoms of the disease and thereby reduce the risk of progression of cardiovascular pathology, describes the hypotensive, hypolipidemic therapy received by the patient. Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), affect not only the gastrointestinal tract, but also have extra-intestinal manifestations. For example, IBD develops chronic inflammation syndrome, which leads to the development of endothelial dysfunction and accelerated growth of atherosclerotic plaques. Given that inflammation triggers the early stages of atherogenesis, and an increase in inflammatory cytokines is accompanied by a higher cardiovascular risk, today there is an assumption that patients suffering from IBD have a higher risk of developing cardiovascular events than healthy ones. In our clinical case, the latest data on IBD as a risk factor for cardiovascular diseases are presented. Inflammation plays a key role in the development of IBD and cardiovascular pathology. Understanding the main mechanisms underlying these diseases and leading to increased cardiovascular risk and worsening prognosis in patients with IBD will optimize treatment tactics and, thus, reduce the number of adverse events and mortality in this cohort of patients. The purpose of our clinical case is to attract special attention to this cohort of patients from cardiologists, gastroenterologists and therapists in order to be able to consider starting preventive prevention as early as possible.

**Key words:** cardiovascular risk, arterial hypertension, heart failure, inflammation, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, cardiovascular disease, comorbidities, personalized treatment, case report

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship.

**Conflict of Interest and funding for the article.** The authors declare that there is not conflict of interest.

**For citation:** Maria A. Isaikina, Evgenia S. Pyatigorets, Georgii O. Isaev, Marta V. Yurazh, Marta V. Yurazh, Olga Iu. Mironova. Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report. Systemic Hypertension. 2022;19(4):53-57 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-53-57>

**About authors:**

**\*Author responsible for communication: Maria A. Isaikina**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Bolshaya Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, email: [isaykina\\_m\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:isaykina_m_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

**Evgenia S. Pyatigorets**, medical student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0003-2296-3900>

**Georgii O. Isaev**, MD – PhD fellow, Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-4871-8797>

**Marta V. Yurazh**, MD, gastroenterologist, Department of Gastroenterology University Clinical Hospital No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-4459-7481>

**Olga Iu. Mironova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy #1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-5820-175>

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущими причинами смертности населения в мире. В 2019 году атеросклероз коронарных и церебральных артерий привел к 18 миллионам летальных исходов по всему миру согласно отчету ВОЗ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), поражают не только желудочно-кишечный тракт, но имеют и экстраинтестинальные проявления. Например, при ВЗК развивается синдром хронического воспаления, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускорению роста атеросклеротических бляшек. Учитывая, что воспаление выступает триггером ранних этапов атерогенеза, а повышение воспалительных цитокинов сопровождается более высоким сердечно-сосудистым риском [1], на сегодняшний день существует предположение, что пациенты, страдающие ВЗК, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем здоровые. Подтверждение взаимосвязи между данными патологиями следует расценивать как прогностически значимый фактор, поскольку это позволит внести изменения в схемы ведения пациентов с ВЗК и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов.

Описываемый нами клинический случай пациента, страдающего ЯК и гипертонической болезнью и атеросклеротическим поражением сосудов, наглядно демонстрирует влияние ВЗК на сердечно-сосудистую систему.

## Клинический случай

Пациент Б., 62 лет, в течение десяти лет периодически отмечал появление крови в стуле, однако не обращался за медицинской помощью, считая это проявлением геморроя. В 2018 г. на фоне стресса заметил значительную примесь крови в стуле, в течение года данные явления прогрессировали, ухудшения отмечались в весеннее и осеннее время, к жалобам на кровь в стуле присоединился жидкий стул до 6 р/сутки, в том числе эпизоды ночной диареи, тенезмы. Пациент обратился за консультацией к проктологу, был диагностирован ЯК в форме проктосигмоидита. Было назначено лечение препаратами 5-аминосалицилаты (5-АСК) в ректальной форме с эффектом.

Весной того же года помимо патологий со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациента появились жалобы на головную боль, выраженное головокружение, общую слабость, нарушение сна, учащенное сердцебиение, жалобы на повышение АД до 200/120 мм рт. ст., на фоне которых пациент был госпитализирован в отделение общей терапии. При поступлении и проведении обследования был подтвержден диагноз гипертонической болезни (ГБ) с максимальными подъемами АД до 200/120 мм рт. ст. Во время стационарного лечения пациента ЯК протекал бессимптомно, не считая болезненности при пальпации в области проекции желчного пузыря. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня холестерина (6,72 ммоль/л) и гиперурикемия (уровень мочевой кислоты составлял 451 мкмоль/л). Пациентом были получены рекомендации принимать Магний В6 по 2 та-

блетки 2 раза в день в течение месяца, этилметилгидроксипиридина сукцинат по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 15 дней, 2,5 мг индапамида, 10 мг эналаприла по 2 таблетки утром и по 1 таблетке вечером и 100 мг ацетилсалициловой кислоты по 1 таблетке вечером.

В ноябре 2019 года пациент отметил ухудшение состояния со стороны ЖКТ: появилась выраженная примесь крови, спастические боли в животе, преимущественно в нижних отделах, частый жидкий стул, тенезмы, ложные позывы на дефекацию. Похудел на 5 кг. В связи с этим был вынужден обратиться за медицинской помощью. При обследовании в лабораторных анализах отмечалось повышение маркеров воспаления: СРБ 9 мг/л, фекальный кальпротектин 800 мкг/г, лейкоцитоз. При колоноскопии удалось просмотреть левые отделы кишки – слизистая сигмовидной и прямой кишки повреждена, определялись множественные крипт-абсцессы, сосудистый рисунок не прослеживался. При гистологическом обследовании подтвержден диагноз язвенного колита высокой степени активности. Проводилась терапия 5-АСК (перорально и ректальными формами), добавлена терапия ГКС дексаметазоном (ректально) и антибактериальная терапия метронидазолом, на фоне которой симптомы регрессировали и не беспокоили пациента в течение года.

В сентябре 2020 г. они возобновились и вынудили пациента обратиться к врачу. Была проведена повторная колоноскопия с биопсией, гистологическая картина которой соответствовала ЯК умеренной степени активности. Проводились повторные курсы ГКС в ректальной форме, оставлена базисная терапия 5-АСК. В этом же месяце пациенту было произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, в заключении которого были отмечены стеатоз печени, поджелудочной железы, дискинезия желчевыводящих путей, конкремент в левой почке. Консультирован кардиологом, по результатам которой была подтверждена ИБС и зафиксированы явления хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-III ФК по NYHA, а также обнаружены ЭКГ-признаки ранее перенесенного нижнего инфаркта миокарда.

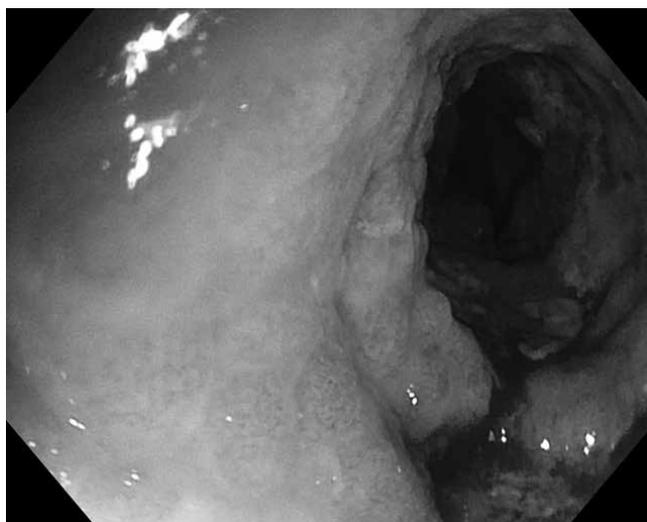
В 2021 г. пациент продолжал наблюдение у кардиолога. Ему была выполнена эхокардиография (Эхо-КГ): сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена (на границе нормы), умеренное расширение правых отделов сердца, диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу, митральная регургитация – 1 степени, трикуспидальная – 1 степени, легочная – 1 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, уплотнение аорты, АК, МК, легочная гипертензия, гидроперикард. По результатам обследования было принято решение о коррекции проводимой медикаментозной терапии, которая стала включать в себя кандесартан, метапролол, спиронолактон, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин. Пациент выполнял рекомендации, однако затем самостоятельно прекратил лечение.

В феврале 2022 г. пациенту вновь были проведены ЭГДС и колоноскопия с биопсией, по результатам которых выявлены хронический поверхностный антральный гастрит, эрозии области угла и препилорического отдела желудка, дуоденит, язвенный колит высокой степени активности. Откорректированная в марте схема терапии ЯК включала в себя будесонид, месалазин. Придерживаясь данных назначений в течение трех недель, пациент отметил положительный эффект от лечения. Однако на фоне очередного эмоционального стресса симптомы возобновились, и пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение для обследования и лечения.

В ходе данной госпитализации в лабораторных анализах отмечалось повышение маркеров воспаления: фекальный кальпротектин 1200 мкг/г, СРБ 25 мг/мл, в анализе кала эритроциты и лейкоциты покрывали поля зрения; при колоноскопии выявлено субтотальное поражение толстой кишки, минимальная активность воспалительного процесса в правых отделах ободочной кишки, выраженная активность в левых отделах (сужение просвета за счет отека, множественные полигональные язвы, контактная кровоточивость, формирование крипт-абсцессов), множественные участки полиповидно утолщенной гиперплазированной слизистой оболочки толстой кишки (рис. 1 и 2).



**Рисунок 1** Псевдополипы толстой кишки  
Picture 1. Pseudopolyps in the colon



**Рисунок 2.** Язвенный колит, крипт-абсцессы, полигональные язвенные дефекты  
Picture 2. Ulcerative colitis, crypt abscesses, polygonal ulcerative defects

Гистологически – язвенный колит высокой гистологической активности. Таким образом, состояние было расценено как «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальная форма, тяжелая атака. Псевдополипоз».

Исходя из того, что пациент на протяжении четырех лет получал терапию препарата 5-АСК и ректальными формами глюкокортикостероидов (ГКС) с недостаточным эффектом, наблюдалась недостаточная эффективность от топических стероидов (будесонид), было принято решение назначить системные ГКС: преднизолон 75 мг в/в с последующим переходом на 60 мг per os с постепенным снижением по схеме (суммарно курс 12 недель). Также проводилась терапия антибиотиками (ципрофлоксацин + метронидазол), планировалась терапия цитостатиком (азатиоприн) после санации ротовой полости. На фоне данной схемы терапии была зафиксирована положительная динамика по клиническому статусу пациента. Через почти четыре недели наблюдения в стационаре пациент был выписан домой для продолжения амбулаторного лечения. Были даны рекомендации по соблюдению диеты, ограничивающей употребление грубой клетчатки, молочных продуктов, острого, жареного, копченого, легко усваиваемых углеводов и животных жиров. Терапия патологий ЖКТ и ССС была скорректирована: пациент продолжал прием преднизолона по 2 таблетки в сутки, снижая дозу по 1 таблетке в неделю, также были назначены месалазин по 1000 мг в таблетках и по 2 г в суппозиториях на длительный срок, смекта (по потребности), омепразол, энтерол, тералиджен (для контроля обострения на фоне стресса), лизиноприл, метопролол, гипотизид, аторвастатин. Было рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога и кардиолога.

В октябре 2022 г. во время консультации гастроэнтеролога в анамнезе было зафиксировано появление крови в стуле и диарея (стул 3-4 раза по утрам ежедневно), при осмотре отмечались боли при пальпации в правом подреберье. В ходе данной консультации пациенту было рекомендовано продолжать ранее назначенную схему лечения и придерживаться той же диеты. Также в связи с декомпенсацией недостаточности кровообращения в виде одышки при физической нагрузке, отеков нижних конечностей пациенту была рекомендована консультация кардиолога. Пациент был госпитализирован в университетскую клиническую больницу №1 для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. За время госпитализации пациенту проведено ЭХОКГ, по данным которого выявлена гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, атеросклеротические изменения аорты, аортального и митрального клапанов. Данные изменения типичны для длительного течения неконтролируемой гипертонической болезни. При осмотре обращало на себя внимание наличие систолического шума в области выслушивания сонных артерий. Было проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, по данным которого выявлено: стенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: справа стеноз ОСА 53% по диаметру и 70% по площади, критический стеноз ВСА 75-80% по диаметру и 90% по площади, стеноз НСА 45% по диаметру и 60% по площади, ПкЛА 30-40%, слева стеноз ОСА 30-35%, ВСА 53% по диаметру и 60% по площади, НСА 50-55%, нельзя исключить

протяженные стенозы ПА в сегменте V1 и частично в V2 с обеих сторон. Пациенту было выполнено суточное мониторирование АД, по данным исследования среднее АД днем составило 168/86 мм рт. ст., ночью – 124/72 мм рт. ст. Пациенту была проведена коррекция гипотензивной терапии, усилена гиполипидемическая терапия, проведена терапия диуретиками для купирования явлений недостаточности кровообращения. На фоне лечения АД достигло целевых значений, явления недостаточности кровообращения регрессировали, толерантность к физической нагрузке возросла. Рекомендовано проведение эндартерэктомии в плановом порядке.

## Обсуждение

Данный клинический случай поднимает вопрос о взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и сердечно-сосудистой патологией. Как уже было сказано ранее, ВЗК вызывает развитие синдрома хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. При развитии эндотелиальной дисфункции нарушается нормальный гомеостаз стенки сосуда – уменьшается концентрация эндотелиальных факторов (оксид азота, фактор Виллебранда и т.д.), увеличивается количество маркеров воспаления (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон). При развитии данного состояния эндотелий становится более проницаемым для атерогенных липопротеинов, а также клеток иммунной системы, таких как лейкоциты и макрофаги, что приводит к их скоплению в субэндотелиальном слое сосуда и образованию большого количества пенящихся клеток. Эндотелиальная дисфункция ускоряет процесс образования атеросклеротической бляшки и ремоделирования стенки сосуда. Хроническое системное воспаление опасно и тем, что при росте бляшки у нее образуется тонкая покрышка, что создает опасность её разрыва и развития таких осложнений как инфаркт миокарда или инсульт головного мозга [2]. Существует целый ряд данных, подтверждающих теоретические предположения. Например, в систематическом обзоре, включавшем 6 исследований, в которых зарегистрировано 6478 коронарных событий у 123 907 пациентов, было показано, что пациенты с ВЗК имеют на 19% выше риск поражения коронарного русла, особенно среди женщин и молодых людей до 40-50 лет [3]. В другом исследовании было обнаружено, что пациенты с ВЗК имеют большие риски инсульта и госпитализации в связи с прогрессированием сердечной недостаточности в сравнении с группой контроля [4]. В крупном британском популяционном исследовании у пациентов с ВЗК также наблюдался повышенный риск преждевременных артериальных тромбозов [5].

Как известно, оценка сердечно-сосудистого риска очень важна в рутинной практике врача терапевтических специальностей. Наиболее популярными в мире являются шкалы SCORE и фрамингемская шкала риска, однако ни первая, ни вторая не может объективно оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ВЗК [6]. Использование стандартных подходов не может достоверно отразить риски у данной группы пациентов. Требуется разработка новых подходов к проведению оценки риска у данных пациентов.

Помимо влияния самих ВЗК на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, другим немаловажным фактором является терапия, направленная на лечение ВЗК.

Например, анти-ФНО- $\alpha$  терапия показала статистически значимое снижение риска острых артериальных событий у пациентов с ВЗК, в отличие от салицилатов и гормональной терапии [7,8].

Еще одним немаловажным моментом, который мог бы помочь в определении риска развития сердечно-сосудистой патологии при ВЗК – определение методов диагностики. Наиболее перспективными рассматриваются два – ультразвуковое измерение толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ) и оценка скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (КФ-СРПВ). Например, в метаанализе G. Wu и соавт. [9], основанном на 16 исследованиях, ТКИМ у пациентов с ВЗК была значительно больше, чем в контрольной группе. При этом анализ не обнаружил различия в ТКИМ между пациентами с БК и ЯК, что может еще раз подтверждать теорию, что за увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний у данных двух патологий отвечает один процесс – хроническое воспаление. КФ-СРПВ является одним из показателей оценки артериальной жесткости. Известно, что паци-

енты с ВЗК имеют повышенную артериальную жесткость даже без выраженных клинических проявлений [10]. В одном исследовании также было обнаружено значительное увеличение КФ-СРПВ в группе пациентов с ВЗК, в то время как ТКИМ не отличалась со значениями контрольной группы [11]. Наличие противоречий по данным разных исследований, большое количество белых пятен, а также отсутствие каких-либо исследований на территории нашей страны по сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ВЗК требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует важность комплексного обследования пациентов с ВЗК мультидисциплинарной командой специалистов, позволяющего своевременно выявлять весь спектр патологии, а также назначать медикаментозную терапию с учетом персонализированных подходов к лечению, улучшая качество жизни и прогноз.

## Список литературы

1. Sorriento, D. & Iaccarino, G. Inflammation and Cardiovascular Diseases: The Most Recent Findings. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9;20(16):3879. <https://doi.org/10.3390/ijms20163879>
2. Kondubhatla, K., Kaushal, A., Daoud, A., Shabbir, H., & Mostafa, J. A. (2020). Pro-atherogenic inflammatory mediators in inflammatory bowel disease patients increase the risk of thrombosis, coronary artery disease, and myocardial infarction: a scientific dilemma. *Cureus.* 2020 Sep 19;12(9):e10544. <https://doi.org/10.7759/cureus.10544>
3. Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382–393. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.023>
4. Kristensen SL, Ahlehoj O, Lindhardtsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death: a Danish nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8:e56944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>
5. Alayo, Q., Loftus Jr, E. V., Yarur, A., Alvarado, D., Ciorba, M. A., de Las Fuentes, L., & Deepak, P. (2022). Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Sep 6;S1542-3565(22)00831-X. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.035>
6. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:107-13. <https://doi.org/10.2147/CEG.S243478>
7. Kirchgessner, J., Nyboe Andersen, N., Carrat, F., Jess, T., & Beaugerie, L. (2019). Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut, gutjnl–2019–318932.* <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318932>
8. Sleutjes, J. A., Roeters van Lennepe, J. E., Boersma, E., Menchen, L. A., Laudes, M., Farkas, K., ... & de Vries, A. C. (2021). Systematic review with meta-analysis: effect of inflammatory bowel disease therapy on lipid levels. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 52021 Oct;54(8):999-1012.4(8), 999-1012. <https://doi.org/10.1111/apt.16580>
9. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2017;68:447-61. <https://doi.org/10.1177/000331971665203>
10. Zanolli L, Cannavò M, Rastelli S, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J Hypertens.* 2012;30(9):1775-81. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283568abd>
11. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1314-20. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000355>