

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

Метаболическое здоровье населения:  
современный взгляд на проблему и пути ее решения

Биомаркеры фиброза и воспаления  
у пациентов с ФП и метаболическим синдромом

НАЖБП и ультразвуковые маркеры ожирения  
при ишемической болезни сердца

Эпикардальная жировая ткань в развитии ФП

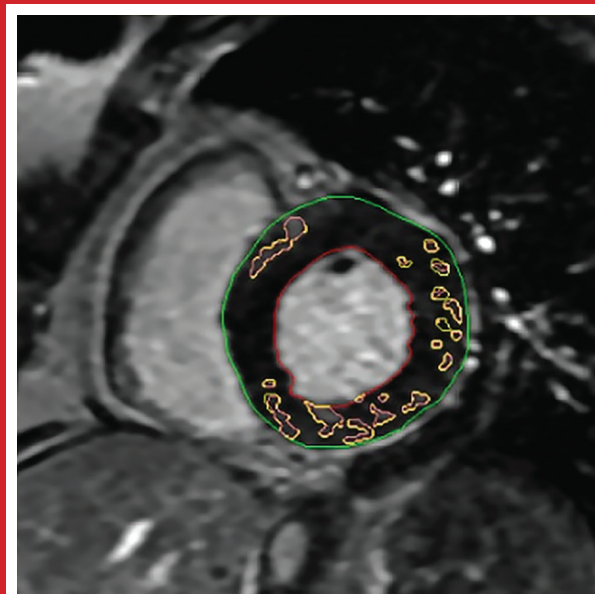
Эпикардальная жировая ткань как компонент  
синдрома раннего сосудистого старения

Кардиоваскулярный-почечно-метаболический синдром.  
Мнение по проблеме

Молодёжный “парадокс ожирения” и сосудистая  
жесткость

Результаты всероссийского скрининга АГ 2023

АГ и жесткость артериальной стенки  
в клинической практике. Обзор



**Рис. 1.** Пример полуавтоматического выделения участков отсроченного контрастирования миокарда левого желудочка. Метод используется для определения наличия и локализации гипертрофии миокарда.  
См. на стр. 92.



В ФОКУСЕ:

Метаболическое здоровье.  
Артериальная гипертония



Российское  
кардиологическое  
общество

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих  
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ  
РИНЦ (ядро), RSCI**

**Полнотекстовые версии**  
всех номеров размещены на сайте  
Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам  
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 03.06.2024

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 29 (5) 2024**  
издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Алекян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Беленков Ю. Н.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Бойцов С. А.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Васюк Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Воевода М. И.* (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Галевич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор

*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Капиталан В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Кобякова О. С.* (Москва) д.м.н., профессор

*Козилова Н. А.* (Пермь) д.м.н., профессор

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор

*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор

*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург) д.м.н.

*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Никулина С. Ю.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

*Ревивили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Скибицкий В. В.* (Краснодар) д.м.н., профессор

*Стародубов В. И.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*Чумакова Г. А.* (Барнаул) д.м.н., профессор

*Шальнова С. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Якушин С. С.* (Рязань) д.м.н., профессор

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Ратова Л. Г.* (Санкт-Петербург)

## Адрес Редакции:

119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комажда* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Попович* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панагиотис Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*

e-mail: [cardiodrug@yandex.ru](mailto:cardiodrug@yandex.ru)

**Выпускающие редакторы** *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

**Научные редакторы** *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

**Дизайн, верстка** *Добрынина Е. Ю., Корякин В. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamyatin@yandex.ru](mailto:kazamyatin@yandex.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus,  
DOAJ, Russian Science Citation Index

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Submit a manuscript:**

[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:**

[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Open Access**

For information on how to request permissions  
to reproduce articles/information from  
this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial  
products or organizations, and the inclusion  
of advertisements in the journal do not imply  
endorsement by editors, editorial board  
or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (5) 2024

founded in 1996

**EDITOR-IN-CHIEF**

*Evgeny V. Shlyakhto* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

**ASSOCIATE EDITORS**

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St. Petersburg) Professor

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

**EXECUTIVE SECRETARY**

*Ludmila G. Ratova* (St. Petersburg)

**Editorial office:**

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

**Publisher:**

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)

*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshkevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St. Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panagiotis Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Secretary** *Petr A. Kulakov*

e-mail: [cardiodrug@yandex.ru](mailto:cardiodrug@yandex.ru)

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*

e-mail: [kazamyatin@yandex.ru](mailto:kazamyatin@yandex.ru)

**Assistant Managing Editors** *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

**Scientific Editors** *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

**Distribution department** *Anna Guseva*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилев М. А., Гриценко О. В.  
Метаболическое здоровье населения: современный взгляд на проблему и пути ее решения
- Барашкова Е. И., Ионин В. А., Баранова Е. И.  
Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом
- Павлова Н. Н., Волгина Е. В., Медведева Т. А., Мишко М. Ю.  
Роль ретинол-связывающего белка 4, висфатина, оментина-1 и васпина у больных подагрой с различными фенотипами ожирения
- Цыганков Д. А., Поликутина О. М.  
Неалкогольная жировая болезнь печени и ультразвуковые маркеры ожирения как неблагоприятные факторы течения ишемической болезни сердца
- Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Русиди А. В., Ростовцева М. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С., Гачкова И. Н., Овчинникова О. В.  
Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса
- Назарова В. В., Антропова О. Н., Осипова И. В., Журавлева А. Н., Семенова М. И.  
Маскированная неконтролируемая артериальная гипертензия у пациентов с нарушением углеводного обмена
- Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Чапурных А. В., Саидова М. А., Нарусов О. Ю., Орловский С. А.  
Значение эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: пилотное исследование
- Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Лукинов В. Л.  
Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий
- Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н.  
Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром — новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме

### METABOLIC HEALTH

- 7 Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Gritsenko O. V.  
Metabolic health of the population: a modern view of the problem and solutions
- 16 Barashkova E. I., Ionin V. A., Baranova E. I.  
Fibrosis and inflammation biomarkers and the risk of arrhythmia recurrence after elective electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome
- 24 Pavlova N. N., Volgina E. V., Medvedeva T. A., Mishko M. Yu.  
Role of retinol binding protein 4, visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with various obesity phenotypes
- 31 Tsygankov D. A., Polikutina O. M.  
Non-alcoholic fatty liver disease and ultrasound obesity markers as factors of unfavorable coronary artery disease course
- 38 Evsevieveva M. E., Sergeeva O. V., Rusidi A. V., Rostovtseva M. V., Kudryavtseva V. D., Kryuchkov M. S., Gachkova I. N., Ovchinnikova O. V.  
Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status
- 46 Nazarova V. V., Antropova O. N., Osipova I. V., Zhuravleva A. N., Semenova M. I.  
Masked uncontrolled hypertension in patients with impaired carbohydrate metabolism
- 52 Miklishanskaya S. V., Mazur N. A., Chapurnykh A. V., Saidova M. A., Narusov O. Yu., Orlovsky S. A.  
Contribution of epicardial adipose tissue to atrial fibrillation development in patients with arterial hypertension: a pilot study
- 58 Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Lukinov V. L.  
Epicardial fat thickness as a component of early vascular aging in patients with coronary artery disease with borderline coronary stenosis
- 65 Arabidze G. G., Mamedov M. N.  
Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome — a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue

**Ответственный редактор раздела:** Чумакова Г. А. (Барнаул), **редактор от секции РКО:** Цыганкова Д. П. (Кемерово)  
**Executive editor of the section:** Galina A. Chumakova (Barnaul), **RSC section editor:** Darya P. Tsygankova (Kemerovo)

---

---

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ****HYPERTENSION**

Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Руденко В. В., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.

Состояние бета-адренореактивности мембран эритроцитов при различных фенотипах неконтролируемой артериальной гипертензии

Ротарь О. П., Ильянова И. Н., Бояринова М. А., и соавт. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023

Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю.

Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов

Гапон Л. И.

Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы

71 Manukyan M. A., Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Lichikaki V. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Rudenko V. V., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Afanasyev S. A.

Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in various phenotypes of uncontrolled hypertension

78 Rotar O. P., Ilyanova I. N., Boyarinova M. A., et al. 2023 All-Russian screening for hypertension: results

89 Solonskaya E. I., Mochula O. V., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Gusakova A. M., Arsanova S. Kh., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu.

Regression of left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension after renal denervation: the role of hemodynamic and antifibrotic effects

96 Gapon L. I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review





## Метаболическое здоровье населения: современный взгляд на проблему и пути ее решения

Чумакова Г. А.<sup>3</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>1</sup>, Дружилов М. А.<sup>1</sup>, Гриценко О. В.<sup>2</sup>

Изучение метаболического здоровья населения во всем мире становится приоритетным направлением современной медицины. Это связано с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения, что приводит к значительному росту различных ассоциированных с ожирением метаболических заболеваний, которые фактически являются осложнениями ожирения, прежде всего висцерального. По данным 2019г избыточный вес и ожирение ассоциированы с 5 млн смертей и 160 млн лет жизни с инвалидностью, более половины которых обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этот вызов требует развития кардиометаболической медицины и подготовки специалистов нового формата.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения, метаболическое здоровье, висцеральная жировая ткань, кардиометаболическая медицина.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; <sup>2</sup>КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Чумакова Г. А.\* — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилов М. А. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии,

фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Гриценко О. В. — к. м. н., врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
g.a.chumakova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, КРГМ — кардиореногепатометаболический, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 11.04.2024

Рецензия получена 16.04.2024

Принята к публикации 21.04.2024



**Для цитирования:** Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Гриценко О. В. Метаболическое здоровье населения: современный взгляд на проблему и пути ее решения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5896. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5896. EDN CSYSEM

## Metabolic health of the population: a modern view of the problem and solutions

Chumakova G. A.<sup>3</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>1</sup>, Druzhilov M. A.<sup>1</sup>, Gritsenko O. V.<sup>2</sup>

Studying the metabolic health of population around the world is becoming a priority area of modern medicine. This is associated with an increase in the prevalence of overweight and obesity, which leads to a significant increase in related metabolic diseases, which are actually complications of obesity, primarily visceral. According to 2019 data, overweight and obesity are associated with 5 million deaths and 160 million disability-adjusted life years, more than half of which are due to cardiovascular diseases. This challenge requires the development of cardiometabolic medicine and the training of new specialists.

**Keywords:** metabolic disorders, metabolic health, visceral adipose tissue, cardiometabolic medicine.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; <sup>2</sup>Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; <sup>3</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Ожирение в XXIв становится одной из основных проблем для национальных систем здравоохранения большинства развитых и развивающихся стран мира, что в первую очередь определяется неуклонно растущими показателями его распространенности [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Chumakova G. A.\* ORCID: 0000-0002-2810-6531, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Gritsenko O. V. ORCID: 0000-0001-5937-4128.

\*Corresponding author:  
g.a.chumakova@mail.ru

**Received:** 11.04.2024 **Revision Received:** 16.04.2024 **Accepted:** 21.04.2024

**For citation:** Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Gritsenko O. V. Metabolic health of the population: a modern view of the problem and solutions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5896. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5896. EDN CSYSEM

и их факторов риска в регионах Российской Федерации) 3 (2020-2022гг) в нашей стране среди лиц в возрасте 35-74 лет частота избыточного веса (индекс массы тела (ИМТ) 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) достигает 44,0% среди мужчин и 33,7% среди женщин, ожирения (ИМТ  $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) — 30,0% и 39,5%, абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ)  $\geq$ 102 см

### Ключевые моменты

- Пандемия избыточного веса и ожирения во всем мире привела к значительному росту индуцированных ожирением метаболических заболеваний, таких как нарушения обмена глюкозы и сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, патология почек и многие другие.
- Метаболическое здоровье населения определяется распространенностью избыточного веса, ожирения и заболеваний, индуцированных ожирением.
- Лечение пациентов с ожирением и кластером метаболических заболеваний представляет организационные и профессиональные сложности, т.к. требует подготовленных врачей в области кардиометаболической медицины, что выходит за рамки традиционной подготовки врачей.
- Подготовка специалистов в области кардиометаболической медицины и открытие специализированных центров/кабинетов должно стать одним из приоритетных направлений современной медицины.

### Key messages

- The global overweight and obesity pandemic has led to a significant increase in related metabolic diseases, such as glucose metabolism disorders and type 2 diabetes, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases, hypertension, metabolic-associated fatty liver disease, renal diseases and many other.
- The metabolic health of the population is determined by the prevalence of overweight, obesity and related diseases.
- Treatment of patients with obesity and metabolic diseases presents management and professional difficulties, as it requires trained specialists in the field of cardiometabolic medicine, which goes beyond the scope of traditional training.
- Training of cardiometabolic medicine specialists and the opening of specialized centers/offices should become one of the priorities of modern medicine.

у мужчин,  $\geq 88$  см у женщин) — 30,9% и 55,1%, соответственно [2].

Данные тренды нивелируют ранее достигнутые успехи профилактического направления клинической медицины. Так, результаты систематического анализа взаимосвязи различных факторов риска (ФР) с инвалидизацией и смертностью, проведенного в 204 странах мира, по состоянию на 2019г демонстрируют, что избыточный вес и ожирение ассоциированы с 5 млн смертей и 160 млн лет жизни с инвалидностью, более половины которых обусловлены случаями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Это связано с тем, что увеличение распространенности избыточного веса и ожирения приводит к значительному росту различных метаболических заболеваний, которые фактически являются осложнениями ожирения, прежде всего, висцерального. Это нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и атеросклеротические ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), патологии почек и многие другие заболевания [4]. В этиопатогенезе этих заболеваний ведущее значение имеет дисфункциональная висцеральная жировая ткань (ВЖТ)

эктопических жировых депо с соответствующим дисбалансом адипоцитокинов в сторону выработки провоспалительных, профибротических, проинсулинорезистентных, прогипертензивных, проатеросклеротических и протромботических факторов [5-8].

Известно, что концептуально проблема метаболических заболеваний и осложнений корнями уходит к появлению понятия метаболического синдрома (МС), который связал ожирение, прежде всего висцеральное, с рядом ССЗ и нарушением обмена глюкозы. Историю МС мы описывали ранее [9].

Интересно, что наиболее широкий взгляд на МС, метаболическое нездоровье появился в 2013г в российском консенсусном документе [10]. И хотя в нем были предложены достаточно традиционные для 2013г критерии МС, определение МС было предложено очень прогрессивное, в котором указывалось, что "МС характеризуется увеличением объема висцерального жира и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, артериальной гипертензии, атеросклероза, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии, что повышает риск сердечно-сосудистой и общей смертности". Мы в своей публикации 2013г также подчеркивали, что МС понимается слишком узко и что он требует более глубокого изучения этиопатогенетической основы МС и необходимости обязательным его элементом всегда считать именно висцеральное ожирение, диагностируемое на основании

превышения пороговой величины ОТ [9]. Более того, в консенсусном документе 2013г российскими экспертами определена возможность альтернативной оценки наличия висцерального ожирения на основании пороговых величин эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира [10]. А уже позже, в 2023г Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний под руководством О. М. Драпкиной были опубликованы методические рекомендации, регламентирующие порядок организации и методику проведения ультразвукассистированной оценки ВЖТ и предлагающие алгоритм диагностики висцерального ожирения [11].

Но мнение российских ученых осталось в мире не замеченным. Пожалуй, глобальность проблемы метаболического нездоровья как осложнения ожирения стали широко обсуждать после выхода в 2014г Заявления американских эндокринологов [12], в котором предлагалось считать ожирение хроническим заболеванием с огромным количеством метаболических осложнений, перечень которых практически совпадал с Российским консенсусом, указанным выше. Причем в этом документе подчеркивалось, что метаболические осложнения возможны даже при минимально избыточном весе, но при наличии висцерального ожирения, а при значительном ожирении может не быть метаболических осложнений, если нет избыточного висцерального ожирения. Тем самым были фактически легализованы такие фенотипы ожирения, как "метаболически здоровое" и "метаболически нездоровое". Эта концепция принимается и российскими экспертами [13]. Пациенты с "*метаболически здоровым*" ожирением характеризуются сохраненной чувствительностью к инсулину, определенным характером распределения жировой ткани с более низким количеством ВЖТ и ее нормальной функциональной активностью, высоким уровнем кардиореспираторного фитнеса [14, 15].

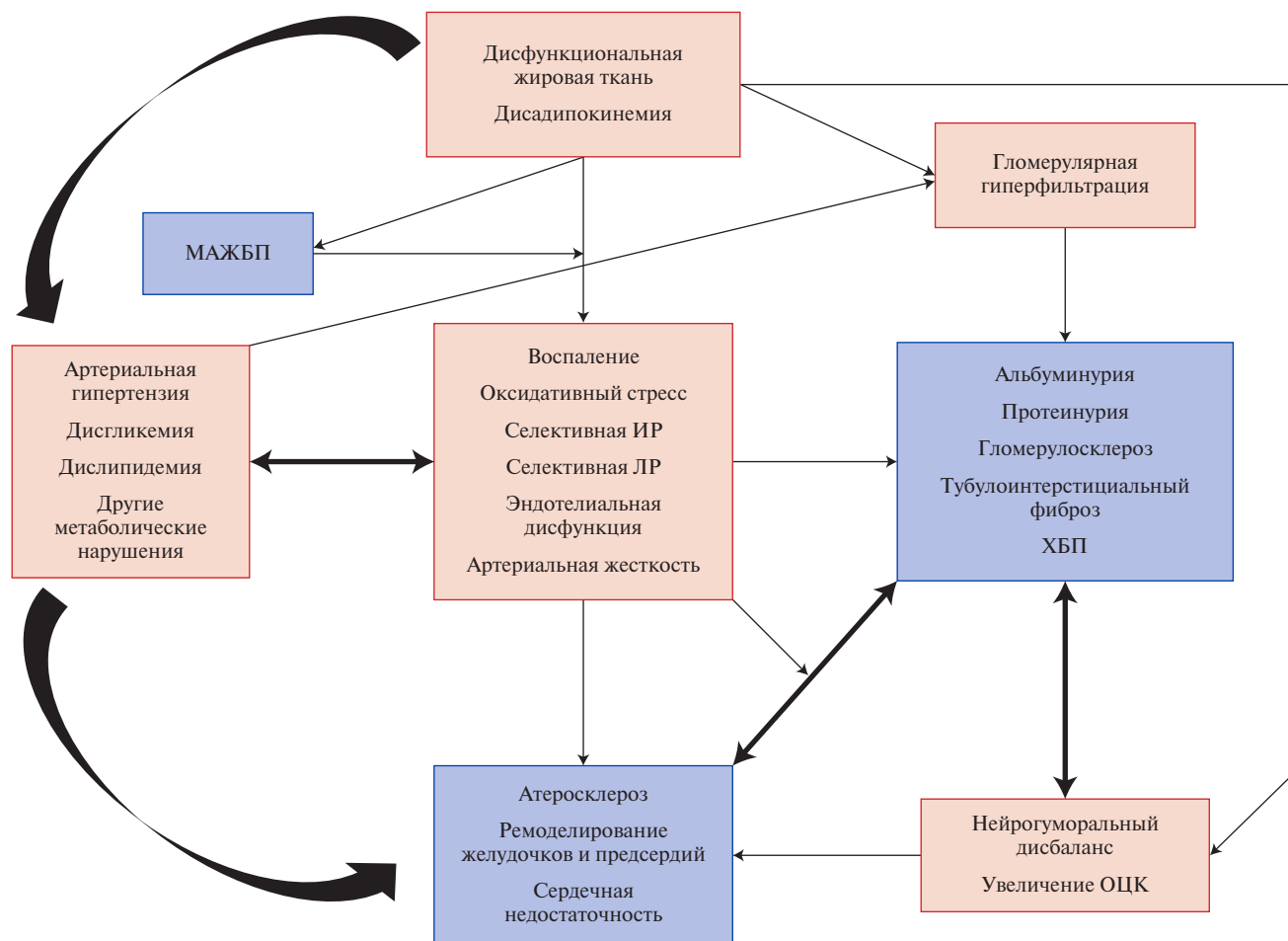
Последующие годы продолжались попытки поднять вопрос о метаболическом здоровье населения и классифицировать кластер метаболических нарушений с учетом наиболее глубоко изученных многочисленных проявлений у больных с ожирением. Так, в 2023г американские эксперты опубликовали согласительный документ, основанный на совокупности различных рекомендаций, в котором предлагается внедрение в клиническую практику концепции кардиоренометаболического синдрома [16, 17]. Согласно этому документу, данный синдром определяется как системное заболевание у пациентов с избыточной и/или дисфункциональной жировой тканью [18], характеризующееся патофизиологическими взаимосвязями между метаболическими ФР, патологией почек и ССЗ, приводящее к полиорганной дисфункции и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений/смерти. При этом данная концепция

включает как лиц, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии вследствие наличия метаболических нарушений и/или хронической болезни почек (ХБП), так и лиц с уже имеющимися ССЗ, формирование которых потенциально связано с метаболическими ФР и ХБП. Экспертами предлагается подход к выделению стадий данного синдрома: первая стадия — избыточное количество жировой ткани/абдоминальной жировой ткани (по ИМТ и/или ОТ) или дисфункциональное ожирение, под которым понимается сочетание избыточного веса/ожирения (по ИМТ) с дисгликемическими состояниями; вторая стадия — дополнительно к первой наличие других метаболических ФР (гипертриглицеридемия, АГ, сахарный диабет (СД)) или ХБП от умеренного до высокого риска в соответствии с классификацией KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2022г [19]; третья стадия — дополнительно ко второй стадии наличие субклинических ССЗ (атеросклеротического генеза и/или предсердечной недостаточности) или ХБП очень высокого риска; четвертая стадия — наличие клинически значимых ССЗ у вышеуказанных пациентов с или без почечной недостаточности [16, 17].

Анализируя данный подход, можно выделить, на наш взгляд, следующие критические моменты. Во-первых, требуется более четкое обозначение этиопатогенетической основы, формирующей комплекс ассоциированных состояний/заболеваний, прогрессирующих с течением времени. Поскольку косвенные критерии оценки выраженности жировой ткани и висцерального ожирения (ИМТ и ОТ) характеризуются низкими показателями чувствительности и специфичности в отношении верификации висцерального ожирения, необходимо включение тех или иных прямых методов оценки абдоминальной и/или эктопической ВЖТ [7, 20]. Во-вторых, констатация синдрома, начиная с первой стадии, предполагает сочетание у пациента совокупности различных компонентов, объединенных единым этиопатогенезом. Наконец, концепция данного синдрома не учитывает в рамках субклинической и клинической стадий другие метаболические нарушения, прежде всего различные формы МАЖБП.

В настоящее же время возрастает интерес к анализу патофизиологических механизмов у пациентов с МАЖБП, также приводящих к увеличению риска развития и прогрессирования кардиальной и почечной патологии [21-23].

Как было показано выше, более половины неблагоприятных событий на популяционном уровне при избыточном весе и ожирении представлены сердечно-сосудистыми событиями и случаями сердечно-сосудистой смерти [3]. Вместе с тем все больше значения приобретают случаи печеночной недостаточности вследствие прогрессирующей



**Рис. 1.** Патогенетические механизмы развития ассоциированных с висцеральным ожирением метаболических нарушений и органной дисфункции (адаптировано с изменениями [17]).

**Сокращения:** ИР — инсулинорезистентность, ЛР — лептинорезистентность, МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ОЦК — объем циркулирующей крови, ХБП — хроническая болезнь почек.

МАЗБП [24-26]. Так, по состоянию на 2019г, в мире было зарегистрировано 134 тыс. смертей и 3,62 млн лет жизни с инвалидностью по причине цирроза печени на фоне МАЗБП [3].

Потому, на наш взгляд, вполне логично, что проблему метаболического здоровья населения стали обсуждать в рамках понятия кардиореногепатометаболического (КРГМ) синдрома как сочетания мощных ФР неблагоприятных исходов и даже смерти у больных с ожирением [4, 25], а неалкогольную жировую болезнь печени стали называть МАЗБП.

Соответственно, оптимальной концепцией для клинического здравоохранения будет та, внедрение которой обеспечивало бы улучшение оценки метаболического здоровья населения и разработки системы оказания медицинской профилактики и помощи, в первую очередь, в контексте прогнозирования развития и более ранней диагностики всех возможных составляющих КРГМ синдрома еще на субклинической стадии для своевременной коррекции их про-

грессирования с помощью современных методов терапевтического воздействия [4, 16, 17]. В основе такой концепции лежит понимание взаимосвязи механизмов развития ассоциированных с висцеральным ожирением метаболических нарушений и органной дисфункции (рис. 1).

В настоящее время, с учетом огромного массива накопленных данных о роли дисфункциональной ВЖТ как в абдоминальном, так и в различных эктопических висцеральных жировых депо в патогенезе ассоциированных с ожирением метаболических нарушений [26], наиболее целесообразным представляется в качестве синдром-образующего критерия и этиопатогенетической основы высокого КРГМ риска считать именно висцеральное ожирение, при верификации которого должно использоваться сочетание как косвенного, так и прямого метода оценки выраженности абдоминальной и/или эктопической ВЖТ [11, 27]. При таком подходе можно говорить о создании классификационных критериев синдрома

Таблица 1

**Классификационные критерии синдрома висцерального ожирения**

Стадия синдрома висцерального ожирения	Верифицирующие критерии
Первая	индекс массы тела $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> и/или окружность талии $\geq 94$ см (♂)/ $\geq 80$ см (♀) и $\geq 1$ прямого критерия висцерального ожирения (в абдоминальном или эктопическом висцеральном жировом депо) (обязательный критерий) в сочетании с $\geq 2$ критериями из следующих: метаболические нарушения (дисгликемия — преддиабет или сахарный диабет, эугликемическая инсулинорезистентность, дислипидемия), низкоинтенсивное системное воспаление (по уровню высокочувствительного С-реактивного белка), артериальная гипертензия
Вторая	дополнительно к критериям первой стадии $\geq 1$ критерия из следующих: субклиническое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, аномально высокая артериальная жесткость, предсердечная недостаточность (или риск хронической сердечной недостаточности), хроническая болезнь почек IIIА-Б стадий (по расчетной скорости клубочковой фильтрации), альбуминурия высоких градаций, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени до развития признаков печеночной недостаточности
Третья	дополнительно к критериям первой стадии $\geq 1$ критерия из следующих: атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек IV-V стадий (по расчетной скорости клубочковой фильтрации), альбуминурия очень высоких градаций (протеинурия), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при наличии признаков печеночной недостаточности

висцерального ожирения с выделением его соответствующих стадий.

В 2018г нами была предпринята попытка такого похода, изложенная в опубликованной на страницах Российского кардиологического журнала передовой статье [7]. В текущей публикации в порядке обсуждения мы предлагаем обновленный подход к стадированию синдрома висцерального ожирения с учетом имеющихся на настоящее время литературных данных (табл. 1). В соответствии с предлагаемыми классификационными критериями для каждой стадии определяется комплекс необходимых лабораторно-инструментальных исследований у пациента, имеющего избыточное количество ВЖТ в абдоминальной и/или эктопической локализации. Это и оценка наличия метаболических нарушений, низкоинтенсивной системной воспалительной реакции, АГ, субклинического атеросклероза, аномально высокой артериальной жесткости, предсердечной недостаточности (или риска хронической сердечной недостаточности), почечной дисфункции и МАЖБП. Диагностические методы и пороговые значения показателей для верификации перечисленных возможных компонентов синдрома висцерального ожирения подробно описаны в руководстве по кардиоваскулярной профилактике [13]. В случае наличия у пациента с висцеральным ожирением симптомов клинически значимых ССЗ, патологии печени и почек, их диагностика будет основываться на подходах, изложенных в соответствующих клинических рекомендациях.

В соответствии с предлагаемой нами классификацией синдрома висцерального ожирения формулировка диагноза может быть следующей:

- Синдром висцерального ожирения I стадии. Ожирение первой степени (ИМТ 32,0 кг/м<sup>2</sup>), эпи-

кардиальное ожирение. АГ 1 степени. Нарушение гликемии натощак. Гипертриглицеридемия.

- Синдром висцерального ожирения II стадии. Избыточный вес (ИМТ 29,0 кг/м<sup>2</sup>), абдоминальное ожирение. АГ 2 степени. Дислипидемия IIв типа. Субклинический каротидный атеросклероз (стеноз правой внутренней сонной артерии 30%).

- Синдром висцерального ожирения III стадии. Ожирение второй степени (ИМТ 36,6 кг/м<sup>2</sup>), абдоминальное ожирение, эпикардиальное ожирение. АГ 2 степени. СД 2 типа. Гипертриглицеридемия. Хроническая сердечная недостаточность I стадии. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма.

**Профилактика и лечение метаболических нарушений и заболеваний у пациентов с ожирением**

Лечение разнообразных метаболических нарушений достаточно сложная задача хотя бы потому, что мы нередко безнадежно опаздываем с профилактикой этих нарушений. Дело в том, что предрасположенность к метаболическим нарушениям нередко закладывается внутриутробно у мам с ожирением, СД в процессе так называемого "перинатального программирования". Все больше данных свидетельствует о том, что материнское ожирение ответственно за программирование долгосрочного здоровья или нездоровья растущего плода. Уже у плода имеет место фетальное и/или раннее постнатальное переедание, что сопровождается перинатальной гиперинсулинемией, гиперлептинемией, гиперкортизолиемией, программированием пищевого поведения, массы тела и особенностям метаболизма [28]. Лица, подвергшиеся воздействию материнского ожирения или гестационного СД внутриутробно, во взрослом возрасте с большей вероятностью страдают ожирением, СД 2 типа и умирают в результате ССЗ [29, 30].

Необходимо поощрять подготовку к беременности и, конечно, физические упражнения, и здоровый вес во время беременности, а также грудное вскармливание.

Нередко именно запрограммированная в детстве предрасположенность к ожирению и системным метаболическим нарушениям может в значительной степени определить качество и количество жизни человека. Поэтому в своем докладе профессор Дам Салли Дэвис призывает к действиям в промышленности и государственном секторе, чтобы помочь правительству достичь цели по сокращению вдвое количества детского ожирения к 2030г<sup>1</sup>.

Системная биология здорового долголетия и благополучия в значительной степени определяется взаимодействием систем, участвующих в поддержании метаболического здоровья и долголетия. Воздействуя на *общий метаболический субстрат (ожирение, прежде всего, висцеральное)*, можно заблаговременно предотвращать различные кардиометаболические хронические заболевания. Специфические вмешательства в образ жизни, действующие на различные, но взаимодополняющие метаболические и молекулярные пути, служат для предотвращения накопления повреждений клеток, тканей и органов [31].

Сердечно-сосудистое старение является результатом сложного взаимодействия генетических и модифицируемых эпигенетических факторов, образа жизни и окружающей среды. Предлагается 10 научно обоснованных стратегий поддержки здоровья сердца и обмена веществ в процессе старения [31], которые можно назвать "кодом здорового долголетия". Он включает следующие рекомендации:

1. Уменьшите ОТ и увеличьте мышечную массу.
2. Придерживайтесь минимально обработанной средиземноморской диеты.
3. Придерживайтесь ограниченного по времени питания.
4. Будьте физически активны каждый день.
5. Избегайте или ограничьте употребление алкоголя.
6. Не курите.
7. Отдавайте предпочтение качественному сну.
8. Питайте и защищайте свой разум.
9. Развивайте дружбу, альтруизм и сострадание.
10. Сведите к минимуму воздействие загрязнения и соединитесь с природой.

Причем подчеркивается именно приоритет достижения оптимального состава тела над простым контролем веса, что имеет решающее значение для здоровья сердечно-сосудистой системы. Объединение умеренного ограничения калорий с регулярными

тренировками на выносливость и сопротивление является краеугольным камнем уменьшения, в т.ч. возрастного, накопления вредного висцерального и эктопического жира, одновременно увеличивая мышечную массу и функцию, особенно, крупных метаболически активных ягодично-бедренных мышц [32].

Действительно, самый, казалось бы, простой шанс прервать или хотя бы замедлить эту патологическую метаболическую цепь событий — это здоровый образ жизни как путь к здоровью и здоровому долголетию. Конечно, на сегодняшний день наши пациенты могут найти массу полезной информации о принципах здорового образа жизни как для первичной, так и вторичной профилактики. Но, к сожалению, она бывает противоречива и даже спекулятивна. Нередко преподносится явно антинаучная информация о некоторых лекарственных препаратах, чем только усложняется работа врачей. Пациенты не знают, кому верить. В результате часть людей прекращают прием лекарственных препаратов, так и не перейдя на здоровый образ жизни. Возможно, это одна из причин того, что *наши надежды на сознательность населения и массовый здоровый образ жизни не оправдались*.

Эпидемия ожирения и его многочисленных метаболических осложнений не имеет признаков затухания, и количество больных с кластером метаболических заболеваний неизбежно растет. Европейское исследование диабета и ССЗ показало, что у 31% людей с ишемической болезнью сердца также был диагностирован диабет. Когортное исследование с участием почти двух миллионов участников показало, что у 17,9% лиц с СД 2 типа наблюдались проявления ССЗ, наиболее распространенными из которых были атеросклероз периферических артерий (16,2%) и сердечная недостаточность (14,1%) [33]. Данные свидетельствуют о том, что частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в 2 раза выше у пациентов с СД [34]. Висцеральное ожирение, диабет и фибрилляция предсердий также тесно связаны между собой [35].

Таким образом, у больных с ожирением количество метаболических заболеваний может достигать 3-6 и более. А в лечении этих больных могут принимать участие не только кардиолог, но и эндокринолог, акушер-гинеколог, гепатолог, невролог, травматолог и другие специалисты, которые работают параллельно и мало взаимодействуют друг с другом, при этом нет "главного" специалиста, координирующего ведение пациента в целом. Хотя достижения в фармакологии продолжают стирать границы между кардиологией и эндокринологией, врачи по-прежнему обучаются по разрозненным программам, которые непригодны для кардиометаболических пациентов с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, требующими междисциплинарного

<sup>1</sup> Davies S. Time to solve childhood obesity. Department of Health Social Care. 2019, <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d9ddd6be5274a596f829bbd/cmo-special-report-childhood-obesity-october-2019.pdf>.

подхода к лечению. Несмотря на то, что кардиологи могут показаться хорошими кандидатами для того, чтобы взять на себя "лидерство" в ведении пациентов с кардиометаболическими нарушениями, многие из них могут чувствовать себя некомфортно или не заинтересованы в том, чтобы брать на себя управление гликемией пациентов и назначать вмешательства и лекарства для снижения веса. А эндокринологам может быть сложно назначать лекарства от ССЗ. Более того, лишь ограниченное число врачей имеют обширный опыт назначения препаратов против ожирения. Это может привести к недостаточному использованию научно обоснованных и рекомендуемых в руководствах методов лечения [36]. Тем более для лечения "метаболических" пациентов нужны очень грамотные и часто повторные консультации по вопросам лечебного питания и персонализированному выбору физических тренировок с учетом всей коморбидной патологии.

Поскольку непросто положить конец медицинским проблемам, связанным со стареющим, малоподвижным и страдающим ожирением населением с ССЗ, своевременна и очень необходима новая специальность по внутренним болезням с глубокими знаниями в области профилактики и лечения кардиометаболических заболеваний. Вместо того, чтобы переключать пациентов между кардиологом, эндокринологом, гепатологом, терапевтом и врачами других специальностей, было бы замечательно иметь специалиста в области кардиометаболической медицины, который будет специально подготовлен в профилактической медицине, терапии внутренних болезней, кардиологии и эндокринологии, гастроэнтерологии, а также иметь навыки диетолога, специалиста в области физической реабилитации [37]. Эта же проблема есть и в педиатрии, т.к. рост распространенности ожирения среди детей и подростков не прекращается.

В настоящее время введение и внедрение новой специальности представляет большие трудности. Традиционные модели медицинского образования необходимо будет переоценить. Программа клинической подготовки по кардиометаболической медицине должна включать в себя соответствующие части традиционных программ эндокринологии и кардиологии с важным акцентом на лечение ожирения и методологии мотивирующего консультирования по здоровому образу жизни как немедикаментозным методам лечения кардиометаболических заболеваний.

В тех странах, которые уже внедряют эту новую специальность, дополнительно планируют обучение в области биостатистики и эпидемиологии, психологии, персонализации ухода, технологии сотрудничества с другими специальностями [34]. Такие программы уже внедряются в Бразилии, США, Южной Кореи и других странах [38]. Более того, для удобства

обследования и лечения создаются многопрофильные центры кардиометаболической медицины, максимально адаптированные к диагностике и лечению этой категории больных [39].

Это длительный путь, но если цель будет поставлена, то необходимо наметить этапы ее реализации. Первым шагом может стать изменение программ первичной переподготовки и повышения квалификации врачей, по меньшей мере, кардиологов и эндокринологов. Возможно, необходим дополнительный, но обязательный цикл обучения пока для кардиологов и эндокринологов по кардиометаболической медицине. Нужно установить льготы для государственных и частных центров, готовых создавать и поддерживать кардиометаболические кабинеты и даже центры.

Последние годы показали, что достижения в кардиометаболической медицине возможны благодаря недавним достижениям в фармакологической терапии, которые привели к появлению "кардиометаболических" препаратов. Таковые одобрены FDA для лечения метаболических состояний — ожирения и диабета, обеспечивая при этом доказанную пользу от ССЗ [40]. Например, исследования сердечно-сосудистых исходов продемонстрированы для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [41-43], а также ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 (SGLT2) [44, 45], которые не только эффективны для контроля уровня глюкозы, но и значительно снижают основные сердечно-сосудистые события. Лираглутид одобрен для лечения ожирения [46, 47]. Это повысило внимание к актуальности проблем кардиометаболических пациентов, необходимости профильных специалистов и программ их обучения [34].

Но, к сожалению, несмотря на явные преимущества этих препаратов в отношении ССЗ и одобрение FDA сердечно-сосудистых показаний для этих препаратов, они недостаточно используются в реальной клинической практике. По оценкам, менее 20% пациентов с атеросклеротическими ССЗ и диабетом получают рекомендованное руководством лечение для снижения риска [43]. Оценка большого регистра амбулаторных пациентов показала, что из потенциальных пациентов, подходящих для назначения ингибиторов SGLT2 и агонистов GLP-1, только 5,2 и 6,0% назначали лираглутид и эмпаглифлозин, соответственно [48]. Более широкое и целенаправленное использование этих препаратов, вероятно, приведет к снижению числа сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Возможно, это связано с недостаточными знаниями, например, у кардиологов, терапевтов в данной области и/или опасений, связанных с риском развития осложнений, например, урологической инфекции.

В конечном итоге отсутствие междисциплинарного ведения пациентов приводит к фрагментации уxo-

да и худшим результатам для пациентов. Существует потребность в профессионалах, которые смогут вести сложных кардиометаболических пациентов, всесторонне соблюдая рекомендации [36].

### Заключение

Изучение метаболического здоровья населения во всем мире становится приоритетным направлением современной медицины. Каких бы успехов мы ни достигли в лечении ССЗ, СД и других заболеваний, пока мы не смогли достичь успехов в лечении общего метаболического субстрата этих заболеваний/осложнений — ожирения, прежде всего, висцерального.

### Литература/References

- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
- GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet.* 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Cosentino F, Verma S, Ambery P, et al. Cardiometabolic risk management: insights from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur Heart J.* 2023;44:4141-56. doi:10.1093/eurheartj/ehad445.
- Koenen M, Hill M, Cohen P, et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res.* 2021;128(7):951-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
- Powell-Wiley T, Poirier P, Burke L, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:984-1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(3):63-71. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-63-71.
- Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(6):41-82. (In Russ.) Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(6):41-82.
- Drapkina OM, Angarsky RK, Rogozhnikina EA, et al. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(3):3552. (In Russ.) Драпкина О.М., Ангарский Р.К., Рогожкина Е.А. и др. Ультразвуково-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552.
- Garvey WT, Mechanick JL, Einhorn D. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977-89. doi:10.4158/EP14280.PS.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (In Russ.)

А значит, рост метаболических заболеваний, ассоциированных с ожирением, пока остановить невозможно. Проблема усложняется тем, что нет подготовленных специалистов в области кардиометаболической медицины и центров раннего скрининга, профилактики и лечения кардиометаболических больных. Возможно, мы должны, наконец, прийти к пониманию существования некой кардиометаболической болезни, ассоциированной с ожирением, и начать действовать.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):75-86. (In Russ.) Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины.* 2015;1(1):75-86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Ndumele C, Rangaswami J, Chow S, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.
- Ndumele C, Neeland I, Tuttle K, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:1636-64. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
- Rana M, Neeland I. Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: an update. *Curr Diab Rep.* 2022;22:27-37. doi:10.1007/s11892-021-01446-9.
- Rossing P, Caramori M, Chan J, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int.* 2022;102(5):990-9. doi:10.1016/j.kint.2022.06.013.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружиллов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167.
- Stahl E, Dhindsa D, Lee S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:948-63. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.050.
- Alexander M, Loomis A, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ.* 2019;367:i5367. doi:10.1136/bmj.i5367.
- Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(4):424-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
- Wong R, Singal A. Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1920294. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20294.
- Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(6):e168-e185. doi:10.1161/ATV.000000000000153.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal*



- of Cardiology. 2017;(4):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
28. Stupin JH, Arabin B. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy. Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):639-45. doi:10.1055/s-0034-1368486.
  29. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):250-64. doi:10.1111/jhn.12999.
  30. Tan HC, Roberts J, Catov J, et al. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2015;16:419-26. doi:10.1111/pedi.12273.
  31. Cagigas ML, Twigg SM, Fontana L. Ten tips for promoting cardiometabolic health and slowing cardiovascular aging. *European Heart Journal.* 2024;45(13):1094-7. doi:10.1093/eurheartj/ehad853.
  32. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e472-87. doi:10.1161/CIR.0000000000001031.
  33. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
  34. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2018;138:2774-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.
  35. Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:128. doi:10.1186/s12933-019-0932-z.
  36. Reiter-Brennan C, Cainzos-Achirica M, Soroosh G, et al. Cardiometabolic medicine — the US perspective on a new subspecialty. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;9(3):70-80. doi:10.1097/XCE.0000000000000224.
  37. Eckel RH, Blaham MJ. Cardiometabolic Medicine: A Call for a New Subspecialty Training Track in Internal Medicine. *Am J Med.* 2019;7:132. doi:10.1016/j.amjmed.2019.02.027.
  38. Jeong D, Kim J, Lee H, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity Pattern with Dietary Factors among Adults in South Korea. *Nutrients.* 2020;12(9):2730. doi:10.3390/nu12092730.
  39. Thomas M, Magwire M, Gosch K, et al. Cardiometabolic Center of Excellence: a novel care delivery model for secondary prevention of cardiovascular disease in Type 2 diabetes *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(10):e007682. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007682.
  40. Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Chumakova GA, et al. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):61-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):61-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
  41. Petunina NA, Telnova ME. Diabetes and obesity. The role of agonists glucagon-like peptide-1 of in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):293-300. (In Russ.) Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Сахарный диабет и ожирение. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):293-300. doi:10.14341/DM9623.
  42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
  43. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
  44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.
  45. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of visceral obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2648. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Роль глифлозинов в терапии синдрома висцерального ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2648. doi:10.15829/1728-8800-2021-2648.
  46. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99. doi:10.1001/jama.2015.9676.
  47. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Chumakova GA. Promising areas of pharmacotherapy for obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4279. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4279. doi:10.15829/1560-4071-2021-4279.
  48. Arnold SV, de Lemos JA, Rosenson RS, et al.; GOULD Investigators. Use of guideline-recommended risk reduction strategies among patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2019;140:618-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041730.

## Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

Барашкова Е. И., Ионин В. А., Баранова Е. И.

**Цель.** Оценить влияние концентраций в крови биомаркеров воспаления и фиброза, параметров ожирения и показателей, характеризующих ремоделирование сердца, на риск рецидива фибрилляции предсердий (ФП) в течение 6 мес. после плановой электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты с ФП и МС (n=60) и с ФП без МС (n=41), которым выполнялась плановая ЭИТ. Проспективное наблюдение проводилось в течение 6 мес.

**Результаты.** Частота рецидива аритмии в течение 6 мес. после ЭИТ у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем без МС (34/60 и 9/41, p=0,003). Среди эхокардиографических показателей объем и индекс объема левого предсердия, толщина эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) ассоциированы с возобновлением аритмии у пациентов с МС и ФП. Концентрации в крови галектина-3 (17,4 (12,8-19,6) и 13,3 (5,1-14,9), p=0,0001), фактора роста соединительной ткани (163,1 (134,1-232,2) и 156,7 (104,7-189,1), p=0,002), фактора дифференцировки роста 15 (2343,9 (1206,1-3254,2) и 986,1 (812,5-1775,5), p=0,0001) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (3,8 (2,3-7,3) и 2,3 (1,3-3,4), p=0001) у пациентов с МС с рецидивом аритмии выше, чем без аритмии. По данным ROC-анализа ТЭЖ, концентрация галектина-3 и ИЛ-6 в крови в наибольшей степени позволяли прогнозировать рецидив ФП при МС, установлены пороговые значения предикторов: ТЭЖ >6,1 мм, ИЛ-6 >2,8 пг/мл, галектина-3 >15,9 нг/мл. **Заключение.** У пациентов с ФП в сочетании с МС частота сохранения синусового ритма после эффективной ЭИТ в течение 6 мес. ниже, чем у пациентов без МС. ТЭЖ, высокие концентрации галектина-3 и ИЛ-6 ассоциированы с рецидивом ФП у пациентов с МС.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, метаболический синдром, электроимпульсная терапия, галектин-3, интерлейкин-6.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Барашкова Е.И.\* — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Ионин В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lisafya22@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТЭЖ — толщина эпикардальной жировой ткани, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

Рукопись получена 25.03.2024

Рецензия получена 07.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



**Для цитирования:** Барашкова Е.И., Ионин В.А., Баранова Е.И. Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5857. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5857. EDN LWGRMQ

## Fibrosis and inflammation biomarkers and the risk of arrhythmia recurrence after elective electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome

Barashkova E. I., Ionin V. A., Baranova E. I.

**Aim.** To evaluate the effect of blood concentrations of inflammation and fibrosis biomarkers, obesity parameters, and cardiac remodeling parameters on the risk of recurrent atrial fibrillation (AF) within 6 months after elective electrical cardioversion (ECV) in patients with metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** The study included patients with AF and MS (n=60) and with AF without MS (n=41), who underwent elective ECV. Prospective follow-up was carried out within 6 months.

**Results.** Arrhythmia recurrence rate within 6 months after ECV in patients with AF in combination with MS was higher than without MS (34/60 and 9/41, p=0,003). Among echocardiographic parameters, left atrial volume and volume index, and epicardial adipose tissue (EAT) thickness were associated with arrhythmia recurrence in patients with MS and AF. Blood concentrations of galectin-3 (17,4 (12,8-19,6) and 13,3 (5,1-14,9), p=0,0001), connective tissue growth factor (163,1 (134,1-232,2) and 156,7 (104,7-189,1), p=0,002), growth differentiation factor 15 (2343,9 (1206,1-3254,2) and 986,1 (812,5-1775,5), p=0,0001) and interleukin-6 (IL-6) (3,8 (2,3-7,3) and 2,3 (1,3-3,4), p=0001) in patients with MS with recurrent arrhythmia is higher than without arrhythmia. According to the ROC analysis of EAT thickness, the blood concentration of galectin-3 and IL-6 was most predictive of

recurrent AF in MS. There were following threshold values of the predictors: EAT thickness >6,1 mm, IL-6 >2,8 pg/ml, galectin-3 >15,9 ng/ml.

**Conclusion.** In patients with AF combined with MS, the prevalence of sinus rhythm maintenance 6 month after effective ECV lower than in patients without MS. EAT thickness, high concentrations of galectin-3 and IL-6 are associated with relapse of AF in patients with MS.

**Keywords:** atrial fibrillation, metabolic syndrome, electrical cardioversion, galectin-3, interleukin-6.

**Relationships and Activities:** none.

Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Barashkova E.I.\* ORCID: 0000-0002-7888-4374, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

\*Corresponding author: lisafya22@gmail.com

Received: 25.03.2024 Revision Received: 07.05.2024 Accepted: 08.05.2024

For citation: Barashkova E. I., Ionin V. A., Baranova E. I. Fibrosis and inflammation biomarkers and the risk of arrhythmia recurrence after elective electrical

cardioversion in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5857. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5857. EDN LWGRMQ

## Ключевые моменты

- Наличие метаболического синдрома повышает риск рецидива фибрилляции предсердий после плановой электрической кардиоверсии.
- Среди показателей, характеризующих ожирение, большая толщина эпикардального жира является наиболее значимым предиктором отсутствия стойкого удержания синусового ритма после кардиоверсии.
- Установлены пороговые значения галектина-3 и интерлейкина-6, позволяющие прогнозировать рецидив аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом в течение 6 мес.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой устойчивой аритмией и встречается у 2-4% взрослых [1]. Увеличение распространённости ФП связано со старением населения и повышением бремени сердечной недостаточности (СН) и метаболических факторов риска, имеющих прочную патогенетическую связь с данной аритмией [2].

В основе возникновения ФП лежит триггерная активность, инициирующая распространение возвратных волн в уязвимом предсердном субстрате. Под воздействием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска возникают гистопатологические изменения в предсердиях, которые характеризуются воспалением и фиброзом, что создаёт аритмогенный субстрат. По мере прогрессирования ФП возникает электрическое и структурное ремоделирование, которое способствует сохранению и прогрессированию аритмии, при этом по мере прогрессирования субстрата аритмии роль инициирующего триггера снижается.

Кроме того, ФП нередко ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, что также вносит вклад в формирование аритмогенного субстрата и поддержание аритмии [3]. Метаболический синдром (МС) и его компоненты увеличивают риск возникновения ФП [4], способствуя электрическому и структурному ремоделированию сердца, формированию порочного круга развития аритмии и прогрессированию ФП [5]. В настоящее время активно изучается роль биомаркеров воспаления и фиброза в патогенезе ФП у пациентов с МС [6].

## Key messages

- Metabolic syndrome increases the risk of recurrent atrial fibrillation after elective electrical cardioversion.
- Among the indicators characterizing obesity, high epicardial fat thickness is the most significant predictor of failure to maintain sinus rhythm after cardioversion.
- Threshold values for galectin-3 and interleukin-6 have been established to predict atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome within 6 months.

В соответствии со стратегией "АВС", ведение пациентов с ФП должно включать лечение, направленное на предупреждение тромбоэмболических осложнений, коррекцию патологии, ассоциированной с ФП, и терапию, целью которой является оптимальный контроль симптомов. Последнее предполагает выбор между тактикой контроля частоты сокращений желудочков и тактикой контроля ритма [1]. Установлено, что стратегия контроля синусового ритма снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем стратегия контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП, диагностированной в течение 1 года. Контроль ритма снижает риск инсульта и госпитализации по причине СН, а также ассоциирован с более низким риском деменции, чем контроль частоты сердечных сокращений [6]. По данным исследования Kim D, et al. установлено, что контроль ритма снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов младше 75 лет, при этом преимущества этой стратегии менее очевидны у пациентов 75 лет и старше [7, 8]. В соответствии с клиническими рекомендациями, для планового восстановления синусового ритма у симптомных пациентов с ФП рекомендовано применение медикаментозной или электрической кардиоверсии [9].

Предикторами неэффективности электрической кардиоверсии у пациентов с ФП являются: женский пол, пожилой возраст, большая длительность ФП, число предшествующих кардиоверсий, ожирение и курение. Также к причинам отсутствия эффекта кардиоверсии следует отнести наличие сопутствующей патологии сердца (ишемическая болезнь сердца,

поражение клапанного аппарата, СН) и коморбидной патологии (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническая болезнь почек, гипертиреоз). Риск рецидива аритмии после электрической кардиоверсии снижается при применении антиаритмической терапии перед процедурой и после её выполнения [10, 11]. Вместе с тем предикторы отдалённой эффективности электрической кардиоверсии у пациентов с ФП в сочетании с МС не изучены, и исходя из этого предпринято данное исследование.

Цель исследования — оценить влияние концентраций в крови биомаркеров воспаления и фиброза, параметров ожирения и показателей, характеризующих ремоделирование сердца, на риск рецидива ФП у пациентов с МС после плановой электроимпульсной терапии (ЭИТ) в течение 6 мес.

### Материал и методы

В исследование был включен 101 пациент в возрасте от 35 до 70 лет, с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, которым выполнялась плановая ЭИТ. В исследуемую группу были включены пациенты с МС (n=60), а группу сравнения составили больные с ФП без МС (n=41). Для диагностики МС использовались критерии JIS (2009), которые требуют наличия 3 из 5 нижеприведенных факторов риска: окружность талии (ОТ)  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин; триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия); холестерин липопротеинов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,3$  ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия); систолическое артериальное давление  $\geq 130$  и/или диастолическое  $\geq 85$  мм рт.ст. (или проводимая антигипертензивная терапия); глюкоза натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или проводимое лечение по поводу гипергликемии [12]. В исследование не включались пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца, кардиохирургическими и интервенционными вмешательствами в анамнезе, клапанной патологией, вторичной АГ (за исключением СОАС), хронической СН с сниженной и умеренно-сниженной фракцией выброса, сахарным диабетом 1 типа, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями функции почек (хроническая болезнь почек С3а-С5) и печени (цирроз печени, активный гепатит), острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, перенесёнными острыми нарушениями мозгового кровообращения, системными и онкологическими заболеваниями.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобрен-

ное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза крови натощак) и выполнена трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Для определения концентраций биомаркеров фиброза и воспаления использовались образцы плазмы или сыворотки, которые были центрифугированы одномоментно с последующей заморозкой при  $-40^{\circ}$  С и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. ЭИТ выполнялась согласно протоколу отделения реанимации и интенсивной терапии, где пациенты наблюдались в течение 24 ч, а в последующем переводились под наблюдение в кардиологическое отделение. После ЭИТ пациентам назначалась поддерживающая антиаритмическая терапия препаратами IC или III класса. Контрольной точкой считалось возобновление после ЭИТ устойчивого пароксизма ФП, зарегистрированного на ЭКГ в течение  $> 30$  сек. Проспективное наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 мес.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M)  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Использовались методы многофакторного регрессионного анализа и ROC-анализ для определения пороговых значений.

### Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу. До проведения ЭИТ у пациентов с ФП в сочетании с МС индекс массы тела, ОТ, уровень триглицеридов и глюкозы в крови были выше, чем у пациентов с ФП без МС. Встречаемость АГ, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа, СОАС в группе пациентов с МС была выше, чем у больных без МС. Анализ эхокардиографических параметров показал, что размер левого предсердия (ЛП), объемы и индексы объемов обоих предсер-

Таблица 1

**Основные клинические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов с ФП в сочетании с МС и без него**

Показатель		МС (-), n=41	МС (+), n=60	Статистическая значимость, p
Возраст, лет		57,1±11,2	56,2±7,5	p=0,731
Форма ФП	пароксизмальная	21/41 (51,2%)	29/60 (48,3%)	p=0,436
	персистирующая	20/41 (48,8%)	31/60 (51,7%)	p=0,436
Пол, муж./жен.		23 (56,1%)/18 (43,9%)	32 (81,1%)/28 (18,9%)	p=0,785
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,2±7,4	32,1±7,1	p=0,030
Окружность талии, см	мужчины	101,4±15,1	107,7±13,5	p=0,01
	женщины	82,4±10,1	103,2±13,5	p=0,001
Общий холестерин, ммоль/л		5,2±1,1	5,3±1,4	p=0,630
ЛНП, ммоль/л		3,0±0,9	3,0±1,0	p=0,910
ЛВП, ммоль/л	мужчины	1,2±0,6	1,1±0,4	p=0,745
	женщины	1,4±0,5	1,4±0,4	p=0,895
ТГ, ммоль/л		1,7±0,7	2,3±1,6	p=0,045
Глюкоза, ммоль/л		5,8±1,2	6,1±1,7	p=0,042
Артериальная гипертензия		17/41 (41,5%)	59/60 (98,3%)	p<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе		3/41 (7,3%)	23/60 (38,3%)	p=0,0005
Сахарный диабет 2 типа		1/41 (2,4%)	12/60 (20%)	p=0,0097
Дислипидемия		19/41 (46,3%)	56/60 (93,3%)	p<0,0001
Синдром обструктивного апноэ сна		4/41 (10%)	19/60 (31,7%)	p=0,0099
Диаметр ЛП, мм		45,2±6,0	46,1±5,6	p=0,527
Объем ЛП, мл		88,7±39,6	90,9±28,6	p=0,797
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>		44,7±18,6	44,5±10,4	p=0,955
Объем ПП, мл		71,3±22,4	78,5±28,7	p=0,326
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>		30,6±15,3	34,8±9,1	p=0,431
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	мужчины	96,4±14,3	119,1±17,8	p=0,01
	женщины	85,9±15,1	108,5±17,8	p=0,0001
ФВ ЛЖ, %		59,7±8,2	59,9±7,3	p=0,946
ТЭЖ, мм		5,2±2,3	6,5±2,1	p=0,029
ААТ	препараты III класса	20/41	33/60	p=0,6805
	препараты IC класса	21/41	27/60	p=0,6805
Возобновление ФП после ЭИТ в течение 6 мес.		9/41 (21,9%)	34/60 (56,7%)	p=0,003

**Сокращения:** ААТ — антиаритмическая терапия, ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

дий, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах значимо не различались, однако индекс массы миокарда ЛЖ и толщина эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ) у пациентов с ФП и МС были больше, чем у пациентов с ФП без МС (табл. 1).

Частота рецидива ФП в когорте в целом составила 43/101 (42,6%). Установлено, что риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ в 2,6 раз выше у больных с МС и ФП, чем у пациентов с ФП без МС (отношение рисков (ОР) 2,58, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,39–4,79, p=0,003).

С учётом более высокой частоты рецидивом аритмии у больных с МС дальнейший анализ проводился в группах пациентов с МС и ФП, у которых удерживался синусовый ритм или регистрировался рецидив

аритмии. При анализе клинических, лабораторных и эхокардиографических данных установлено, что у пациентов с МС и рецидивом аритмии в течение 6 мес. показатели ОТ (у мужчин), объём и индекс объёма ЛП, ТЭЖ, концентрации в крови галектина-3, фактора роста соединительной ткани, фактора дифференцировки роста 15 и интерлейкина-6 (ИЛ-6) были выше, чем у больных, у которых сохранялся синусовый ритм. При анализе поддерживающей антиаритмической терапии достоверных различий в частоте рецидивов не установлено (табл. 2).

В многофакторную модель прогнозирования рецидива ФП в течение 6 мес. после выполнения ЭИТ у пациентов с МС были включены исследуемые клинико-anamнестические, антропометрические, эхо-

Таблица 2

**Клинические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов с ФП в сочетании с МС с рецидивом аритмии и без повторных эпизодов аритмии в течение 6 мес. после ЭИТ**

Данные	Без рецидива ФП у пациентов с МС, n=26	Рецидив ФП у пациентов с МС, n=34	Статистическая значимость, P	
Возраст, лет	57,3±8,3	56,1±8,4	p=0,517	
Пол, муж./жен.	13 (50,0%)/13 (50,8%)	20 (58,8%)/14 (41,2%)	p=0,675	
Число компонентов МС	3,7±0,8	4,0±0,8	p=0,191	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1±5,4	32,5±4,4	p=0,623	
Окружность талии, см	мужчины	106,8±10,1	115,6±12,5	p=0,003
	женщины	107,6±11,1	109,5±15,5	p=0,401
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,3±1,1	p=0,206	
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±1,2	3,2±1,0	p=0,753	
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины	1,1±0,6	1,1±0,5	p=0,741
	женщины	1,4±0,5	1,3±0,4	p=0,675
ТГ, ммоль/л	2,2±1,4	2,1±1,3	p=0,741	
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,9	6,2±1,5	p=0,242	
Артериальная гипертензия	26/26 (100%)	33/34 (97,1%)	p=0,3779	
Нарушение толерантности к глюкозе	8/26 (30,8%)	15/34 (44,1%)	p=0,2920	
Сахарный диабет 2 типа	5/26 (19,2%)	7/34 (20,6%)	p=0,8964	
Дислипидемия	23/26 (88,5%)	33/34 (97,1%)	p=0,1859	
Синдром обструктивного апноэ сна	7/26 (26,9%)	12/34 (35,3%)	p=0,4897	
Диаметр ЛП, мм	46,8±5,2	46,1±5,8	p=0,252	
Объем ЛП, мл	80,8±9,8	90,5±26,7	p=0,031	
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	42,3±11,8	46,8±10,5	p=0,041	
Объем ПП, мл	77,6±17,7	73,3±31,4	p=0,546	
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	40,4±8,2	35,8±13,9	p=0,077	
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	мужчины	109,3±14,3	112,4±12,8	p=0,081
	женщины	92,3±15,3	97,6±17,8	p=0,671
ФВ ЛЖ, %	60,2±8,2	60,2±7,3	p=0,997	
ТЭЖ, мм	5,2±1,7	7,6±1,5	p=0,0001	
ААТ	препараты III класса	14/26	19/34	p=0,8752
	препараты IC класса	12/26	15/34	p=0,8752
Альдостерон, пг/мл	134,9 (103,8-182,5)	134,0 (82,9-215,9)	p=0,668	
Галектин-3, нг/мл	13,3 (5,1-14,9)	17,4 (12,8-19,6)	p=0,0001	
TGF-beta1, пг/мл	3522,5 (2581,1-5836,2)	2574,9 (1751,3-4631,4)	p=0,061	
СТGF, пг/мл	156,7 (104,7-189,1)	163,1 (134,1-232,2)	p=0,002	
GDF-15, пг/мл	986,1 (812,5-1775,5)	2343,9 (1206,1-3254,2)	p=0,0001	
C-реактивный белок, мг/мл	2,1 (1,0-3,0)	2,0 (0,9-3,7)	p=0,252	
ИЛ-6, пг/мл	2,3 (1,3-3,4)	3,8 (2,3-7,3)	p=0,0001	

**Сокращения:** ААТ — антиаритмическая терапия, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, СТGF — фактор роста соединительной ткани, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста бета 1.

кардиографические параметры и изучаемые биомаркеры фиброза и воспаления, циркулирующие в крови. Методом поэтапного исключения менее значимых предикторов установлено, что ОТ, концентрации галектина-3, ИЛ-6, объем ЛП и ТЭЖ в наибольшей степени значимо влияли на риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ у пациентов с МС (табл. 3).

При моделировании риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС с помощью построения ROC-кривых и определения площа-

ди под кривой ТЭЖ, концентрация галектина-3 и ИЛ-6 в крови в наибольшей степени позволяли прогнозировать рецидив аритмии (табл. 4). С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения установленных предикторов. Установлено, что увеличение ТЭЖ выше 6,1 мм повышало риск пароксизмов ФП после ЭИТ в 4,2 раза (ОР 4,21, 95% ДИ: 1,69-10,37, p=0,000001), а концентрация галектина-3 в крови >15,9 нг/мл в 2,4 раза увеличивала вероятность того, что у пациентов с ФП и МС синусовый

Таблица 3

**Многофакторный анализ прогнозирования предикторов  
риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС**

Факторы	Бета	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость, р
Окружность талии, см	0,17170	1,18732	1,04743-1,34590	0,00727
Галектин-3, нг/мл	0,42226	1,52541	1,10240-2,11074	0,01082
ИЛ-6, пг/мл	1,18862	3,28256	1,17719-9,15333	0,02310
Объем ЛП, мл	0,29441	1,34233	1,02663-1,75513	0,03139
ТЭЖ, мм	1,71747	5,57041	1,64057-18,9138	0,00589

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 4

**Результаты ROC-анализа с определением пороговых значений предикторов  
и риска рецидива ФП после ЭИТ в течение 6 мес. у пациентов с МС**

Биомаркеры	AUC ± стандартная ошибка	Статистическая значимость, р	Пороговое значение (cut-off point)	ОР	95% ДИ	Статистическая значимость, р
Галектин-3, нг/мл	0,773±0,06	р=0,000001	15,9	2,41	1,61-3,61	0,000001
ИЛ-6, пг/мл	0,741±0,06	р=0,00001	2,8	2,34	1,38-3,98	0,0005
Объем ЛП, мл	0,632±0,06	р=0,01	92,0	2,10	1,46-3,01	0,003
ТЭЖ, мм	0,806±0,07	р=0,000001	6,1	4,21	1,69-10,37	0,000001
ОТ, см	0,662±0,07	р=0,014	107,0	1,83	1,10-3,04	0,01

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛП — левое предсердие, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

ритм не сохранялся в течение 6 мес. (ОР 2,41, 95% ДИ: 1,61-3,61,  $p=0,000001$ ). Концентрация провоспалительного биомаркера ИЛ-6 в крови  $>2,8$  пг/мл повышала риск возобновления ФП в течение 6 мес. после ЭИТ в 2,34 раза (ОР 2,34, 95% ДИ: 1,38-3,98,  $p=0,0005$ ). Также установлено, что объём ЛП  $>92$  мл увеличивает риск рецидива аритмии в 2,1 раза, а ОТ  $>107$  см — в 1,83 раза (табл. 4).

### Обсуждение

Реакцию на ЭИТ при ФП можно описать правилом "1-1-1-1-1" [11]. Сразу после разряда может возникать отсутствие восстановления синусового ритма, что вызвано неспособностью полного захвата предсердий разрядом постоянного тока. В следующую минуту может произойти немедленный рецидив ФП, обусловленный феноменом "мгновенной постшоковой гиперуязвимости". Далее в течение дня наблюдается так называемый "рецидивный разрыв", обусловленный оглушением предсердий [11]. После этого в течение 1-2 нед. могут возникать подострые рецидивы из-за пространственно неоднородного электрического обратного ремоделирования, которое усиливает электрическую нестабильность предсердий. По мере завершения обратного электрического ремоделирования частота рецидивов снижается, что представлено последующей фазой поздних рецидивов, во время которой рецидивы ФП встречаются реже [11]. Отмечается

высокая частота рецидивов ФП в течение полугода. В частности, по данным исследования, включавшего 3940 пациентов с впервые выявленной, пароксизмальной и персистирующей формами ФП, синусовый ритм в течение 2 мес. сохранялся только у 64,3% [13], что согласуется с нашими данными по частоте рецидива ФП в целом по группе без учета существования МС.

По нашим данным, риск рецидива ФП в течение 6 мес. у пациентов с МС в 2,6 раз выше, чем у пациентов без этого синдрома. Согласно литературным данным, по мере увеличения числа компонентов МС риск ФП повышается в 3,1 раза [14]. МС инициирует возникновение ФП посредством влияния на электрофизиологические пути, ионные каналы, вегетативный тонус и формирование морфологического субстрата аритмии. Известно, что отдельные компоненты МС (абдоминальное ожирение, АГ) являются факторами риска развития ФП и способствуют развитию гипертрофии, диастолической дисфункции ЛЖ и увеличению ЛП. Все эти эффекты в сочетании с измененной гемодинамикой (увеличение ударного объема и давления в легочной артерии) способствуют развитию ФП [15]. Ожирение приводит к увеличению объема циркулирующей крови, повышению сердечного выброса, дилатации камер сердца, в т.ч. ЛП, и увеличению объема и ТЭЖ и увеличивает риск ФП [15].

Дилатация и дисфункция ЛП способствуют развитию и поддержанию ФП. Дилатация ЛП также сни-

жает эффективность кардиоверсии и повышает риск рецидива ФП в краткосрочной и долгосрочной перспективе [10]. По данным обсервационного когортного исследования, увеличение индекса объёма ЛП и количество предшествующих кардиоверсий повышают риск рецидива аритмии в течение 6 мес. наблюдения [16]. В метаанализе, выполненном Thangjui S, et al. (2021), продемонстрировано, что увеличение индекса объёма ЛП  $>40$  мл/м<sup>2</sup> повышает риск рецидива ФП после успешной ЭИТ в 4 раза [17]. Согласно нашим данным, объём ЛП  $>92$  мл ассоциирован с риском рецидива аритмии в течение 6 мес. у пациентов с МС.

Эпикардальная жировая ткань — метаболически активная висцеральная жировая ткань, вырабатывающая цитокины и хемокины, усиливающие предсердный аритмогенез. Биомаркеры воспаления, синтезируемые эпикардальной жировой тканью, могут способствовать фиброзу предсердий посредством паракринного воздействия на прилежащий миокард и вызывать формирование участков микро-re-entry посредством жировой инфильтрации миокарда, что нарушает предсердную проводимость. Существует тесная взаимосвязь между ТЭЖ и степенью фиброза предсердий, а также выраженностью электрофизиологических нарушений в прилежащих тканях миокарда [18]. По данным метаанализа, включавшего 352275 пациентов, установлена очевидная связь между увеличением ТЭЖ и ФП, более того, сила связи была больше, чем с показателями, характеризующими абдоминальное и общее ожирение [19]. В нашем исследовании увеличение ТЭЖ  $>6,1$  мм повышало риск рецидива ФП после кардиоверсии в 4,2 раза. Среди антропометрических параметров, характеризующих ожирение, увеличение ОТ  $>107$  см также ассоциировано с риском рецидива аритмии. Показано, что у пациентов с ожирением снижается вероятность успешной кардиоверсии, и для восстановления синусового ритма таким больным требуется более высокий разряд дефибриллятора [10].

Роль биомаркеров воспаления и фиброза в прогнозировании риска рецидива ФП после выполнения кардиоверсии у пациентов с МС в настоящее время изучена недостаточно. Нами установлено, что высокий уровень ИЛ-6 и галектина-3 ассоциированы с рецидивом ФП в течение 6 мес. у пациентов с МС.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который синтезируется в макрофагах и моноцитах и участвует в функционировании ряда сигнальных путей, включая ядерный фактор каппа В, усиливая воспалительный ответ, значительно увеличивая риск ФП [20]. В исследовании, посвящённом прогнозу долгосрочной эффективности ЭИТ, было показано, что более низкий уровень ИЛ-6 и С-реактивного белка до кардиоверсии были ассоциированы с меньшей вероятностью рецидива ФП в течение 180 дней после кардиоверсии [21].

Галектин-3 —  $\beta$ -галактозидсвязывающий лектин, секретируемый преимущественно макрофагами, активирующийся в ответ на стимулы, такие как высокая концентрация ангиотензина-II, перегрузка давлением и повреждение. Роль галектина-3 при ФП связана с фиксацией рецепторов цитокинов на мембране миофибробластов предсердий и усилением профибротических сигнальных путей, способствующих инициации фиброгенеза. Формирующийся при этом фиброз способствует ремоделированию предсердий и формированию субстрата для развития и прогрессирования ФП [22]. Известно, что у пациентов с ФП концентрация галектина-3 выше, чем у пациентов без аритмии, независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Также ранее установлена связь между повышенным уровнем галектина-3 и ремоделированием предсердий [23]. У пациентов с успешной ЭИТ галектин-3 отрицательно коррелировал с размером, объём, сократимостью ЛП, а также с систолической функцией ЛЖ [24]. В проспективном исследовании предикторами рецидива аритмии в течение 3 мес. после ЭИТ были высокий уровень галектина-3 и большой индекс объёма ЛП [25].

Таким образом, длительная эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с ФП в сочетании с МС ниже, чем у пациентов без МС. Наиболее вероятно, что низкая эффективность ЭИТ при МС обусловлена более высокой концентрацией в крови провоспалительных и профиброгенных факторов, что ведет к электрическому и структурному ремоделированию предсердий и формированию субстрата для возникновения и поддержания аритмии.

**Ограничения исследования.** В исследовании не проводился анализ антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии, получаемой пациентами, достижения целевых значений артериального давления, показателей липидного и углеводного обмена, контроля СОАС, что могло в некоторой степени повлиять на результаты.

### Заключение

1. У больных с ФП в сочетании с МС риск рецидива аритмии после ЭИТ в течение 6 мес. в 2,6 раз выше, чем у пациентов без МС.
2. Увеличение объёма ЛП  $>92$  мл уменьшает вероятность сохранения синусового ритма в течение полугода у пациентов с ФП в сочетании с МС.
3. ТЭЖ  $>6,1$  мм, концентрация в крови ИЛ-6  $>2,8$  пг/мл, галектина-3  $>15,9$  нг/мл увеличивают риск рецидива ФП у пациентов с МС в течение 6 мес. после ЭИТ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



## Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2021;67(1):87-95. doi:10.1093/clinchem/hvaa298.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Zheng Y, Xie Z, Li J, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90. doi:10.1186/s12872-021-01858-1.
- Lubbers ER, Price MV, Mohler PJ. Arrhythmogenic substrates for atrial fibrillation in obesity. *Front Physiol*. 2018;9:1-13. doi:10.3389/fphys.2018.01482.
- Ionin VA, Barashkova EI, Pavlova VA, et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.) Ионин В.А., Барашкова Е.И., Павлова В.А. и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752.
- Kim D, Yang PS, Joung B. Optimal Rhythm Control Strategy in Patients With Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2022;52(7):496-512. doi:10.4070/kcj.2022.0078.
- Kim D, Yang PS, You SC, et al. Age and Outcomes of Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(5):619-32. doi:10.1016/j.jacep.2022.02.014.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):862-70. doi:10.1002/clc.22931.
- Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020;22(8):1149-61. doi:10.1093/europace/eaad057.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Crijns HJ, Weijls B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):588-94. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.099.
- Ahn HJ, Han K do, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-13. doi:10.1186/s12933-021-01215-8.
- Zakynthinos GE, Tzolaki V, Oikonomou E, et al. Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation: Different Entities or Combined Disorders. *J Pers Med*. 2023;13(9):1323. doi:10.3390/jpm13091323.
- Águila-Gordo D, Jiménez-Díaz J, Negrreira-Caamaño M, et al. Usefulness of risk scores and predictors of atrial fibrillation recurrence after elective electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2024;29(1):e13095. doi:10.1111/anec.13095.
- Thangjui S, Yodsuan R, Kewcharoen J, et al. Left atrial volume index associated with recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion: meta-analysis and systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18). doi:10.1016/s0735-1097(21)01632-6.
- Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: The potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1-6. doi:10.1186/s12933-019-0927-9.
- Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004378. doi:10.1161/CIRCEP.116.004378.
- Rafaqat S, Rafaqat S, Rafaqat S. Major Interleukins: Role in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *J Cardiac Arrhythmias*. 2022;35(1). doi:10.24207/jca.v35i1.3470.
- Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, et al. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(3):425-32. doi:10.1080/00365510802676848.
- Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9232. doi:10.3390/ijms21239232.
- Demirel O, Berezin AE, Mirna M, et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation Following External Direct Current Electrical Cardioversion. *Biomedicine*. 2023;11(5):1452. doi:10.3390/biomedicine11051452.
- Wałek P, Grabowska U, Cieśla E, et al. Analysis of the Correlation of Galectin-3 Concentration with the Measurements of Echocardiographic Parameters Assessing Left Atrial Remodeling and Function in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *Biomolecules*. 2021;11(8):1108. doi:10.3390/biom11081108.
- Gürses KM, Yalçın MU, Koçyiğit D, et al. Serum galectin-3 level predicts early recurrence following successful direct-current cardioversion in persistent atrial fibrillation patients. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2019;47(7):564-71. doi:10.5543/tkda.2019.58399.

## Роль ретинол-связывающего белка 4, висфатина, оментина-1 и васпина у больных подагрой с различными фенотипами ожирения

Павлова Н. Н.<sup>1</sup>, Волгина Е. В.<sup>1,2</sup>, Медведева Т. А.<sup>3</sup>, Мишко М. Ю.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить содержание ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина, оментина-1 и васпина в сыворотке крови больных подагрой с разными фенотипами ожирения, оценить динамику изучаемых показателей на фоне снижения веса при использовании аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

**Материал и методы.** Обследовано 117 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания. Больные были разделены на 2 группы исследования: 1-ю составили 43 пациента с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения и индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; группу сравнения — 74 человека с нездоровым фенотипом (МНЗФ) ожирения: наличием нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензией и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Контрольная группа представлена 38 респондентами со МЗФ 1 степени. Изучали концентрацию в крови RBP4, оментина-1, висфатина, васпина, уровень мочевого кислоты сыворотки крови, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), инсулина, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), антропометрические показатели на момент включения в исследование и через 12 нед. на фоне терапии лираглутидом.

**Результаты.** У больных подагрой с МНЗФ ожирения выявлено увеличение уровня RBP4 и висфатина при одновременном снижении оментина-1 и васпина по сравнению с пациентами группы контроля и больными подагрой с отсутствием метаболических нарушений. Установлены взаимосвязи RBP4 и оментина-1 с компонентами метаболического синдрома: ИМТ, повышением уровня триглицеридов, увеличением общего холестерина, вЧСРБ, индексом инсулинорезистентности и гиперинсулинемией, а сниженный уровень васпина продемонстрировал лишь положительную связь с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ). Висфатин положительно коррелирует с уровнем диастолического артериального давления ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ), количеством пораженных суставов ( $r = 0,577$ ,  $p < 0,01$ ), числом подагрических атак ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** RBP4 и оментин-1 коррелируют с ИМТ и повышением чувствительности к инсулину, тогда как висфатин демонстрирует связь с гиперурикемией и тяжестью подагрического артрита. Использование лираглутида способствует снижению веса на  $11,0 \pm 5,7\%$ , улучшает метаболический профиль больных подагрой, увеличивая содержание оментина-1, понижая концентрацию RBP4 и уровень мочевого кислоты сыворотки.

**Ключевые слова:** подагра, ожирение, RBP4, висфатин, оментин-1, васпин, лираглутид.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; <sup>2</sup>ЧУЗ Клиническая больница РЖД-Медицина, Чита; <sup>3</sup>ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Павлова Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-0350-0698, Волгина Е. В.\* — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, врач-нефролог, ORCID: 0000-0001-5955-1526, Медведева Т. А. — к.м.н., кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8410-5827, Мишко М. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0003-3243-2951.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

helena.niglova@yandex.ru

АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ — индекс массы тела, ИП — инсулинорезистентность, МК — мочевая кислота, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

Рукопись получена 31.03.2024

Рецензия получена 03.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



**Для цитирования:** Павлова Н. Н., Волгина Е. В., Медведева Т. А., Мишко М. Ю. Роль ретинол-связывающего белка 4, висфатина, оментина-1 и васпина у больных подагрой с различными фенотипами ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5871. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5871. EDN HVLVVM

## Role of retinol binding protein 4, visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with various obesity phenotypes

Pavlova N. N.<sup>1</sup>, Volgina E. V.<sup>1,2</sup>, Medvedeva T. A.<sup>3</sup>, Mishko M. Yu.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the serum level of retinol-binding protein 4 (RBP4), visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with different obesity phenotypes, as well as to assess the dynamics of studied parameters against the background of weight loss using an analog of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) liraglutide.

**Material and methods.** A total of 117 men with gout during the attack-free interval were examined. The patients were divided into 2 following groups: the 1<sup>st</sup> group consisted of 43 patients with a metabolically healthy obesity (MHO) and body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; the second group consisted of 74 people with an metabolically unhealthy obesity (MUO) (carbohydrate metabolism disorders, hypertension (HTN) and BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). The control group was represented by 38 respondents with a class 1 MHO. The blood concentrations of RBP4, omentin-1, visfatin, vaspin, serum uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), HOMA-IR, anthropometric parameters were studied at the enrollment and 12 weeks later on the background of liraglutide therapy.

**Results.** In gout patients with obesity, an increase in RBP4 and visfatin levels was revealed with a simultaneous decrease in omentin-1 and vaspin compared with patients in the control group and patients with gout with no metabolic disorders. The interrelationships of RBP4 and omentin-1 with the following metabolic syndrome components were established: BMI, increased triglycerides (TGs), increased total cholesterol, hsCRP, HOMA-IR and hyperinsulinemia, and reduced vaspin levels showed only a positive relationship with the HDL-C concentration ( $p < 0,05$ ). Visfatin positively correlates with diastolic blood pressure ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ), the number of involved joints ( $r = 0,577$ ,  $p < 0,01$ ), the number of gout attacks ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** RBP4 and omentin-1 correlate with BMI and increased insulin sensitivity, whereas visfatin demonstrates an association with hyperuricemia and severity of gouty arthritis. Liraglutide therapy contributes to weight loss by  $11,0 \pm 5,7\%$ , improves the metabolic profile of patients with gout, increasing the content of omentin-1, lowering the RBP4 and uric acid serum concentration.

**Keywords:** gout, obesity, RBP4, visfatin, omentin-1, vaspin, liraglutide.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita; <sup>2</sup>Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Chita; <sup>3</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia.

Pavlova N. N. ORCID: 0000-0002-0350-0698, Volgina E. V.\* ORCID: 0000-0001-5955-1526, Medvedeva T. A. ORCID: 0000-0001-8410-5827, Mishko M. Yu. ORCID: 0000-0003-3243-2951.

\*Corresponding author:

helena.niglova@yandex.ru

**Received:** 31.03.2024 **Revision Received:** 03.05.2024 **Accepted:** 08.05.2024

**For citation:** Pavlova N. N., Volgina E. V., Medvedeva T. A., Mishko M. Yu. Role of retinol binding protein 4, visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with various obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5871. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5871. EDN HVLVRM

### Ключевые моменты

- У больных подагрой неблагоприятный фенотип ожирения характеризуется более тяжелым клиническим течением заболевания, гиперинсулинемией, повышением сывороточного уровня ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина и атерогенной дислипидемией.
- У мужчин с подагрой независимо от фенотипа ожирения недостаток оментина-1 может способствовать развитию инсулинорезистентности и прогрессированию дислипидемии.
- Использование лираглутида у больных подагрой с метаболически нездоровым фенотипом ожирения способствует снижению веса на  $11,0 \pm 5,7\%$ , улучшению профиля адипоцитокинов с повышением содержания оментина-1, снижению уровня RBP4 и мочевого кислоты сыворотки крови.

### Key messages

- In patients with gout, an unfavorable obesity phenotype is characterized by a more severe clinical course of the disease, hyperinsulinemia, increased serum levels of retinol-binding protein 4 (RBP4), visfatin, and atherogenic dyslipidemia.
- In men with gout, regardless of obesity phenotype, omentin-1 deficiency may contribute to insulin resistance and dyslipidemia progression.
- Liraglutide therapy in gout patients with a metabolically unhealthy obesity promotes weight loss by  $11,0 \pm 5,7\%$ , an improvement in the adipocytokine profile with an omentin-1 increase, a decrease in the of RBP4 and uric acid serum level.

Рост распространенности и заболеваемости подагрой во многих странах мира обусловлен метаболическими факторами, эпидемией ожирения и изменением рациона питания современного человека [1]. Ожирение может рассматриваться как один из значимых факторов прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой [2].

Механизмы взаимосвязи развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений при подагре представляют обширный научный интерес [3]. Жировая ткань влияет на различные метаболические пути через эндокринную регуляцию, активацию симпатической нервной системы, стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индукцию окислительного стресса, иммуновоспалительные нарушения, развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического повреждения [2].

Многочисленные исследования продемонстрировали связь между ожирением и повышенным риском гиперурикемии и подагры [4]. Нормализация массы тела — важнейшая составляющая успешного контроля над заболеванием, т.к. может снизить риск развития подагры и сердечно-сосудистых осложнений [5].

В связи с этим особый интерес представляет взаимосвязь адипокинового статуса с уровнем мочевого кислоты (МК) сыворотки крови у больных подагрой с различными фенотипами ожирения и их динамика на фоне коррекции веса у данной категории пациентов.

Цель: изучить содержание ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина, оментина-1 и васпина в сыворотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения, оценить динамику изучаемых показателей на фоне снижения веса при использовании аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 117 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания (средний возраст  $44,1 \pm 3,0$  лет), проходивших курс стационарного лечения в частном учреждении здравоохранения "Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Чита". Работа проводилась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и требованиями Хельсинкской декларации, одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 104 от 11.11.2020). У всех респондентов получено информированное согласие на участие

Таблица 1

**Метаболические факторы риска и антропометрические показатели больных подагрой в зависимости от фенотипа ожирения**

Показатели	Контроль (n=38)	Подагра и МЗФ (n=43)	Подагра и МНЗФ (n=74)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1 (30,7; 35,5)	31,5 (29,1; 33,1)	32,5 (30,8; 35,2)
ОТ, см	101,0 (90,2; 116,5)	95,0 (92,2; 197,0)	102,3 (94,2; 105,0)**
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,2 (0,98; 1,28)	1,18 (1,13; 1,25)	0,9 (0,72; 1,09)*,**
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,2 (2,03; 3,85)	2,5 (2,3; 2,8)*	3,7 (2,3; 4,6)*,**
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,2; 2,5)	1,6 (1,3; 1,7)*	3,3 (2,4; 4,6)*,**
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	3,2 (2,3; 4,5)	2,4 (1,9; 2,7)	4,9 (4,2; 5,7)*,**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,5)	4,6 (3,2; 4,9)	5,7 (5,3; 6,3)
Инсулин, мкМЕ/мл	14,4 (11,4; 20,6)	12,7 (10,4; 14,1)	22,5 (20,6; 25,9)*,**
вЧСРБ, мг/л	3,1 (1,3; 5,3)	5,2 (1,4; 4,3)*	9,7 (5,1; 14,2)*,**
RBP4, нг/мл	14,1 (13,1; 16,5)	16,1 (13,5; 19,5)*	23,7 (17,9; 34,3)*,**
Висфатин, нг/мл	0,55 (0,1; 0,6)	0,57 (0,45; 0,86)	0,81 (0,57; 0,91)*,**
Оментин-1, нг/мл	0,87 (0,29; 1,33)	0,32 (0,25; 0,72)*	0,21 (0,1; 0,3)*,**
Васпин, нг/мл	0,66 (0,44; 0,81)	0,73 (0,48; 1,51)*	0,64 (0,35; 0,84)**
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	257,5 (171,7; 320,0)	416,8 (237,2; 543,5)*	506,5 (399,0; 591,3)*,**
САД, мм рт.ст.	123,0 (120,2; 130,4)	130,7 (120,2; 150,0)	160,8 (145,1; 180,2)*,**
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (74,2; 90,3)	79,1 (77,2; 80,4)	93,0 (86,5; 103,0)**

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий по сравнению с контролем (p<0,01), \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья (p<0,01); здесь и далее данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

**Сокращения:** вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОТ — окружность талии, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов в группах с разным фенотипом ожирения (n/%)**

Показатели	Подагра и МЗФ (n=43)	Подагра и МНЗФ (n=74)
Возраст (годы)	43,0 (38,4; 49,2)	47,5 (42,4; 54,4)
Курение, n (%)	12 (28,0)	37/(50,0)*
Сахарный диабет 2 типа	0/0	31/41,9
Длительность подагры (лет)	2,3 (1,6; 5,0)	7,0 (3,5; 12,4)*
Число пораженных суставов	2,0 (1,0; 5,0)	5,0 (2,0; 7,0)*
Количество суставных атак в год	2,0 (0,5; 3,0)	5,0 (2,2; 6,3)*
Длительность АГ (лет)	—	6,0 (3,0; 8,0)
Тофусы	7/16,3	23/31,1
Нефролитиаз	11/25,6	24/32,4
Длительность обострения (недель)	2,0 (1,0; 3,0)	5,0 (3,0; 7,0)
Возраст дебюта подагры (лет)	39,0 (31,5; 43,6)	32,1 (30,5; 42,3)*
Прием аллопуринола (n)	34/79,1	35/47,3
Регулярный приём аллопуринола	21/65,1	31/41,9
Прием фебуксостата (n)	14/32,5	13/17,6

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий между группами (p<0,01).

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип.

в исследовании. Диагноз подагры установлен с учетом классификационных критериев ACR/EULAR по лечению подагры 2017г. В исследование не включали: пациентов старше 65 лет, с другими артропатиями, наличием новообразований, сахарным диабетом (СД) 1 типа, острым и/или обострением хронического воспалительного заболевания любой

этиологии. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа методом "ELISA". МК сыворотки крови изучена с помощью колориметрического метода ("HUMAN", Германия). Концентрацию RBP4, висфатина, оментина-1, васпина определяли методом им-

Таблица 3

**Корреляционный анализ адипокинов с антропометрическими показателями, показателями углеводного и уратного метаболизма у больных подагрой с МНЗФ**

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r)			
	RBP4 (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)	Оментин-1 (нг/мл)	Васпин (нг/мл)
Возраст	0,11	0,19	0,002	0,08
ИМТ	0,39*	0,03	-0,71**	0,16
НОМА-IR	0,53**	0,11	-0,53**	0,001
ОТ	0,28*	0,18	-0,011	0,013
ОБ	0,11	0,03	-0,19	0,011
ОТ/ОБ	0,14	0,01	-0,13	0,1
вЧСРБ	0,42***	0,11	-0,24*	0,14
Инсулинемия	0,39*	0,001	-0,33**	0,08
Гликемия	0,06	0,31	-0,01	0,06
RBP4	—	0,48**	-0,014	0,004
Висфатин	0,58***	—	0,001	0,11
Оментин-1	-0,16	0,23*	—	0,12
Васпин	-0,66**	0,02	0,207	0,002
МК	0,31	0,31***	-0,41**	0,04
ТГ	0,47**	0,18	-0,01	0,021
ХС-ЛВП	-0,11	-0,28*	0,05	0,39**
ХС-ЛНП	0,21	0,004	-0,11	0,08
ОХС	0,38*	0,02	-0,001	0,06
САД	0,19	0,14	-0,14	0,01
ДАД	0,01	0,37*	-0,017	0,10

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

муноферментного анализа (ELISA) на диагностических наборах "Human RBP4 Competitive, SEA929Hu", "VF, SEA638Hu", "Intelectin 1 Omentin, SEA933Hu", "Visceral Adipose Tissue Derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), SEA706Hu". Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (в мЕД/мл)  $\times$  уровень глюкозы натощак (в ммоль/л) / 22,5. Гиперинсулинемию определяли при уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл, индекс инсулинорезистентности (ИР) — при индексе НОМА-IR выше 2,77 ед.

Для определения фенотипа ожирения использовали национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний 2017г [6]. Пациентов разделили на 2 группы исследования: в 1-ю вошли респонденты с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения: 43 нормотензивных мужчины с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> без нарушений углеводного обмена, с отсутствием кардиоваскулярной патологии, нормальным уровнем вЧСРБ и риском по шкале SCORE  $< 5\%$ ; группу сравнения составили 74 пациента с метаболически нездоровым фенотипом (МНЗФ) ожирения, наличием артериальной гипертензии, нарушениями липидного обмена, алиментарно-конституциональным ожирением 1 степени, нарушениями углеводного статуса и риском по шкале SCORE  $> 5\%$ . Контроль — 38 респондентов со здоровым фенотипом ожирения. Инъекции лираглутида проводились по схеме: 0,6 мг в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в сутки в течение первой недели с эскалацией на 0,6 мг каждую неделю до достижения дозы 1,8 мг в сутки. Далее участники осуществляли инъекции в дозе 1,8 мг в течение 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических программ Statistica 10,0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальности распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для распределения, не соответствующего нормальному; корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Количественные показатели представлены в виде значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст больных составил  $44,3 \pm 5,0$  лет. Установлено, что основные метаболические переменные и уровень артериального давления (АД) не

различались между больными подагрой с отсутствием метаболических нарушений и пациентами группы контроля (табл. 1).

Пациенты с подагрой независимо от фенотипа ожирения имели значительно более высокие уровни МК сыворотки крови и вЧСРБ по сравнению с больными неосложненным ожирением. Наиболее выраженные иммунологические сдвиги выявлены у пациентов с МНЗФ заболевания.

Показатели углеводного статуса больных подагрой с МНЗФ характеризовались гиперинсулинемией, а индекс ИР оказался в 2 раза выше у мужчин в сравнении с метаболически здоровыми пациентами и в 1,5 раза выше группы контроля ( $p < 0,001$ ).

Было выявлено статически значимое нарастание уровня триглицеридов (ТГ), атерогенных липопротеинов в обеих группах исследования по сравнению с пациентами с ожирением без подагры ( $p < 0,001$  в обоих случаях), при этом снижение холестерина

Таблица 4

Влияние лираглутида на метаболические показатели больных подагрой с МНЗФ

Показатели	Пациенты с подагрой, МНЗФ, до лечения	Пациенты с подагрой, МНЗФ, после лечения	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,5 (30,8; 35,2)	29,1 (27,6; 31,0)	0,002
ОТ, см	102,3 (94,2; 105,0)	94,5 (90,8; 110,0)	0,008
ОБ, см	99,4 (84,0; 114,3)	95,5 (90,8; 103,3)	0,033
ОТ/ОБ	1,1 (1,0; 1,23)	1,06 (1,01; 1,08)	0,016
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,9 (0,72; 1,09)	1,15 (0,86; 1,83)	0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,7 (2,3; 4,6)	3,4 (2,8; 3,8)	0,28
ТГ, ммоль/л	3,3 (2,4; 4,6)	1,59 (1,07; 2,22)	0,001
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	4,9 (4,2; 5,7)	1,88 (1,47; 3,5)	0,0001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,3)	5,2 (4,7; 6,2)	0,56
Глюкоза крови через 2 ч, ммоль/л	5,13 (4,64; 5,71)	4,94 (4,7; 5,3)	0,61
Инсулин, мкМЕ/мл	22,5 (20,6; 25,9)	12,7 (9,4; 19,6)	0,001
вСРБ, мг/л	8,7 (5,1; 14,2)	3,98 (2,1; 6,2)	0,009
RBP4, нг/мл	23,7 (17,9; 34,3)	16,1 (15,1; 18,5)	0,043
Висфатин, нг/мл	0,81 (0,57; 0,91)	0,79 (0,47; 0,89)	0,71
Оментин-1, нг/мл	0,18 (0,17; 0,58)	0,21 (0,1; 0,3)	0,017
Васпин, нг/мл	0,64 (0,35; 0,84)	0,71 (0,63; 2,49)	0,06
МК сыворотки крови, мкмоль/л	506,5 (399,0; 591,3)	298,5 (226,1; 322,0)	0,0001
САД, мм рт.ст.	160,8 (145,1; 180,2)	128,2 (119,3; 135,4)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	93,0 (86,5; 103,0)	75,3 (68,3; 79,3)	0,021

**Сокращения:** вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МК — мочевая кислота, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) регистрировалось только в группе метаболического нездоровья ( $p < 0,05$ ).

Наличие ожирения утяжеляло клиническую картину заболевания у больных подагрой, мужчины с МНЗФ чаще страдали СД 2 типа, характеризовались меньшей приверженностью к терапии, более частым появлением тофусов и поражением почек. Пациенты с МЗФ были моложе, реже курили и чаще принимали аллопуринол (табл. 2).

Параметры изучения адипокинов в зависимости от фенотипа ожирения представлены в таблице 3. Концентрация RBP4 у больных с МНЗФ превышала показатели группы сравнения и контрольной группы в среднем в 1,5 ( $p < 0,05$  в обоих случаях), а содержание висфатина оказалось выше в 1,7 раза у больных с МНЗФ в сравнении с пациентами МЗФ и в 1,5 раза выше группы контроля ( $p < 0,001$ ).

Установлены взаимосвязи RBP4 (табл. 4) с ИМТ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), повышенным уровнем ТГ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), общим холестерином ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), НОМА-IR ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ) и инсулином ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

Уровни оментина-1 и васпина у больных подагрой с МНЗФ по сравнению с изучаемыми группами претерпели значительный дефицит, оментин-1 отрицательно коррелировал с ИМТ, НОМА-IR, инсулином, МК и вСРБ ( $p < 0,001$ ), а васпин продемонстриро-

вал лишь положительную связь с ХС-ЛВП ( $p < 0,05$ ). Висфатин положительно коррелирует с уровнем диастолического АД ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ), количеством пораженных суставов ( $r = 0,577$ ,  $p < 0,01$ ), числом подагрических атак ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ), оментин-1 и отрицательно — с ХС-ЛВП ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

На фоне проведения терапии лираглутидом (табл. 4) выявлено снижение массы тела в среднем на  $9,5 \pm 5,0$  кг на фоне снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи.

За время наблюдения были зафиксированы различные побочные эффекты, в частности, диспептические нарушения у 14% больных, запоры у 8%, обострение подагрического артрита у 3 пациентов, потребовавших отмены приема препарата. На фоне приема лираглутида выявлены положительные сдвиги антропометрических показателей, снижение НОМА-IR и адипоцитокинового статуса в виде понижения концентрации RBP4, уровня вСРБ и нарастания оментина-1 при неизменном уровне висфатина и отсутствием динамики васпина.

**Обсуждение**

Нарушение активности адипокинов играет важную роль в развитии различных патологий, включая заболевания, связанные с усилением процессов воспаления (ревматоидный артрит, анкилозирующий

спондилит, остеоартрит), атеросклероза, метаболических и эндокринных заболеваний [7]. Установлены взаимосвязи адипокинового статуса у больных с ожирением и СД 2 типа в зависимости от массы и распределения жировой ткани, гипертрофии подкожных адипоцитов и с изменениями васкуляризации подкожно-жировой ткани [8].

При этом роль ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) в развитии ИР у больных подагрой изучена [9], в то время как подобные исследования в отношении RBP4, висфатина, оментина-1 и васпина отсутствуют.

RBP4 синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах. Помимо транспортировки ретинола к тканям функции RBP4 в организме человека многообразны, связаны с процессами воспаления и углеводного обмена. Крайне важно влияние RBP4 на формирование ИР у пациентов с ожирением, которое реализуется за счет стимуляции глюконеогенеза в печени и ингибирования сигнальных путей инсулина в мышцах [7]. В нашем исследовании уровень RBP4 был кратно выше у пациентов с метаболическим нездоровьем, позитивно коррелировал с ИМТ, инсулином, ТГ и общим холестерином и не показал взаимосвязи с уровнем МК.

Висфатин стимулирует транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозит синтез глюкозы гепатоцитами [10]. Важно отметить, что в условиях ожирения и СД 2 типа уровень висфатина в крови устойчиво повышен, причем степень этого повышения сильно варьируется в зависимости от продолжительности и тяжести метаболического расстройства, а также определяется полом и возрастом пациентов [11]. Нами выявлено повышение концентрации висфатина у больных подагрой с МЗФ и МНЗФ, висфатин положительно коррелировал с диастолическим АД, количеством пораженных суставов и подагрических атак и оментин-1, и отрицательно — с липопротеидами высокой плотности.

Оментин-1 представляет собой новый адипокин, специфичный для жировых депо, который был идентифицирован из висцеральной жировой ткани сальника, он оказывает сенсibiliзирующее действие на инсулин, а его выработка подавляется при ожирении. Оментин действует как биомаркер метаболических нарушений, низкие уровни которого связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью

глюкозы и развитием СД 2 типа [12]. В нашем исследовании уровень оментина-1 был значительно ниже в группе МНЗО и отрицательно коррелировал с ИМТ, НОМА-IR, инсулином, МК и вчСРБ, что может являться подтверждением метаболических эффектов оментина у больных подагрой и ожирением.

Васпин позиционируется как адипокин с инсулин-сенсibiliзирующим действием за счет ингибирования активной сериновой протеазы — калликрина 7 в островках поджелудочной железы, тем самым увеличивается продолжительность циркуляции инсулина [13]. В исследовании Pilarski Ł, et al. (2023) было показано, что концентрация васпина в у больных с ожирением была значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела [14]. По результатам нашего исследования уровень васпина, напротив, был значительно ниже у пациентов с МНЗФ по сравнению МЗФ, также продемонстрирована положительная связь васпина с ХС-ЛВП, что может свидетельствовать о его компенсаторной роли при метаболических изменениях у пациентов с ожирением.

Применение лираглутида продемонстрировало свою эффективность у больных подагрой с ожирением в снижении веса, нормализации углеводного обмена, снижении уровня МК сыворотки крови и восстановлении баланса RBP4, оментина-1.

### Заключение

В нашей выборке среди взрослых пациентов с подагрой МНЗФ продемонстрировал неблагоприятный профиль адипокинов: повышение уровня циркулирующего RBP4 и висфатина при одновременном снижении содержания оментина-1 и васпина. Оментин-1 по сравнению с васпином является более чувствительным маркером ИР, то время как висфатин является предиктором неблагоприятного клинического течения подагры. Использование лираглутида у больных подагрой с МНЗФ ожирения способствует эффективному снижению веса в среднем на 11,0 $\pm$ 5,7% в течение 3-месячного курса терапии и улучшает адипоцитокиновый профиль в виде нарастания оментина-1 и снижения RBP4.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;(16):380-90. doi:10.1038/s41584-020-0441-1.
- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, et al. A comprehensive review on gout: The epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(4):1234-8. doi:10.47391/JPMA.313.
- Choi HK, McCormick N, Lu N, et al. Population Impact Attributable to modifiable risk factors for Hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):157-65. doi:10.1002/art.41067.
- Bai L, Zhou JB, Zhou T, et al. Incident gout and weight change patterns: a retrospective co-hort study of US adults. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):69-78. doi:10.1186/s13075-021-02461-7.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

7. Castillo-Armengol J, Fajas L, Lopez-Mejia IC. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Rep.* 2019;20(9):e47903. doi:10.15252/embr.201947903.
8. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Bgatova NP, et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes mellitus.* 2019;22(4):336-47. (In Russ.) Климонтов В. В., Булумбаева Д. М., Бгатова Н. П. и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2019;22(4):336-47. doi:10.14341/DM10129.
9. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Akbasheva OE, et al. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):38-45. (In Russ.) Груздева О. В., Бородкина Д. А., Акбашева О. Е. и др. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):38-45. doi:10.14341/omet2017438-45.
10. Gilani A, Stoll L, Homan EA, et al. Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes.* 2024;73(2):169-77. doi:10.2337/dbi23-0005.
11. Dakroub A, Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020;9(11):2444-63. doi:10.3390/cells9112444.
12. Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;29(1):48-52. doi:10.5114/pedm.2022.121371.
13. Würfel M, Blüher M, Stumvoll M, et al. Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. *Biomedicines.* 2023;11(5):1427-53. doi:10.3390/biomedicines11051427.
14. Pilarski Ł, Pelczyńska M, Koperska A, et al. Association of Serum Vaspin Concentration with Metabolic Disorders in Obese Individuals. *Biomolecules.* 2023;13(3):508-20. doi:10.3390/biom13030508.



## Неалкогольная жировая болезнь печени и ультразвуковые маркеры ожирения как неблагоприятные факторы течения ишемической болезни сердца

Цыганков Д. А., Поликутина О. М.

**Цель.** Оценить связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с маркерами висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовано 125 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с наличием ИБС (41,6% составляли лица женского пола, 58,4% — мужского) и индексом массы тела 18,5-35,0 кг/м<sup>2</sup>. Медиана возраста обследованных составляла 68 [61,0;74,0] лет. Под ультразвуковыми параметрами висцерального ожирения подразумевались: интраабдоминальная толщина жировой ткани (IAFT), индекс жира брюшной стенки (WFI), предперитонеальный жир (PFT), подкожно-жировая клетчатка (SAT), представленная двумя параметрами: MinSAT и MaxSAT. Оценивались показатели печени: переднезадний размер левой и косо-вертикальный размер правой доли. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы "Statistica 6.0". Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использовались процентиля (25%; 75%). Оценка влияния нескольких предикторов проводилась с помощью линейного регрессионного анализа.

**Результаты.** У пациентов без эхографических признаков стеатоза печени толщина IAFT составляла 50,5 [30,7;65,0] мм и статистически значимо увеличивалась с увеличением степени гепатоза: от 45,0 [24,0;63,0] мм у респондентов с 1 ст. до 67,5 [34,0;76,0] мм с 3 ст. ( $p=0,010$ ). PFT также статистически значимо увеличивался с 11,5 [8,9;13,3] мм у лиц без стеатоза печени до 13,8 [10,7;15,6] мм с 1 ст., 18,5 [13,0;22,4] мм со 2 ст. стеатоза печени и 23,5 [13,0;29,4] мм с 3 ст. ( $p=0,001$ ). MinSAT и MaxSAT также увеличивались, но статистически незначимо (с 11,5 [8,8;15,9] до 20,4 [10,1;27,3] мм,  $p=0,151$ , и с 14,0 [11,4;25,4] мм до 22,4 [15,0;25,0] мм,  $p=0,576$ , соответственно). Увеличение WFI также было статистически незначимым. Линейный регрессионный анализ подтвердил полученные данные: наличие стеатоза печени ассоциировалось с увеличением IAFT ( $b=9,3$ ,  $p=0,012$ ).

**Заключение.** НАЖБП связана с факторами, влияющими на течение ИБС — гипергликемией, нарушением липидного обмена, а также ультразвуковыми маркерами ожирения. Так, увеличение размеров печени ассоциировалось с увеличением ИМТ, глюкозы, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и ультразвуковых маркеров ожирения — IAFT и PFT. Наличие НАЖБП у пациентов с ИБС ассоциировалось с увеличением толщины IAFT и PFT. НАЖБП имели 52,5% лиц с нормальной массой тела, что в очередной раз свидетельствует о неэффективности данного показателя для стратификации риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и необходимости рутинного скрининга НАЖБП у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вне зависимости от ИМТ.

**Ключевые слова:** висцеральное ожирение, ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, абдоминальное жировое депо, ультразвуковое исследование.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Цыганков Д. А.\* — м.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0003-2516-2869, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7458-6962.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d727anat@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интимамедиа, КВР — косо-вертикальный размер, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОШ — отношение шансов, ПЗР — переднезадний размер, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, IAFT — интраабдоминальная толщина жировой ткани, MaxSAT — максимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, MinSAT — минимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, PFT — предперитонеальный жир, SAT — подкожно-жировая клетчатка, WFI — индекс жира брюшной стенки.

Рукопись получена 08.04.2024

Рецензия получена 02.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



**Для цитирования:** Цыганков Д. А., Поликутина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и ультразвуковые маркеры ожирения как неблагоприятные факторы течения ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5894. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5894. EDN SZSRMC

## Non-alcoholic fatty liver disease and ultrasound obesity markers as factors of unfavorable coronary artery disease course

Tsygankov D. A., Polikutina O. M.

**Aim.** To evaluate the association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with markers of visceral obesity in patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** We examined 125 patients hospitalized in the emergency cardiology department with CAD (female — 41,6%, male — 58,4%) and body mass index of 18,5-35,0 kg/m<sup>2</sup>. The median age of the subjects was 68 [61,0;74,0] years. We assessed following ultrasound parameters of visceral obesity: intraabdominal fat thickness (IAFT), abdominal wall fat index (WFI), preperitoneal fat thickness (PFT), subcutaneous adipose tissue (SAT), represented by MinSAT and MaxSAT. The following liver parameters were assessed: anteroposterior dimension of the left lobe and oblique-vertical dimension of the right lobe. Statistical data processing was carried out using the Statistica 6.0 program. Quantitative variables are presented

as median (Me). Percentiles (25%; 75%) were used as dispersion measures. The influence of several predictors was assessed using linear regression analysis.

**Results.** In patients without echographic signs of hepatic steatosis, the IAFT was 50,5 [30,7;65,0] mm and significantly increased with increasing hepatosis degree: from 45,0 [24,0;63,0] mm in respondents with grade 1 to 67,5 [34,0;76,0] mm with grade 3 ( $p=0,010$ ). PFT also significantly increased from 11,5 [8,9;13,3] mm in individuals without hepatic steatosis to 13,8 [10,7;15,6] mm in those with grade 1, 18,5 [13,0;22,4] mm in those with grade 2 and 23,5 [13,0;29,4] mm in those with grade 3 hepatic steatosis ( $p=0,001$ ). MinSAT and MaxSAT also increased, but not significantly (from 11,5 [8,8;15,9] to 20,4 [10,1;27,3] mm,  $p=0,151$  and from 14,0 [11,4;25,4] mm to 22,4 [15,0;25,0] mm,  $p=0,576$ , respectively). The increase

in WFI was also not significant. Linear regression analysis confirmed that hepatic steatosis was associated with IAFI increase ( $b=9,3$ ,  $p=0,012$ ).

**Conclusion.** NAFLD is associated with factors influencing the CAD course — hyperglycemia, lipid metabolism disorders, as well as ultrasound markers of obesity. An increase in liver size was associated with an increase in BMI, glucose, triglycerides, high-density lipoproteins and ultrasound markers of obesity — IAFI and PFT. NAFLD in patients with CAD was associated with increased IAFI and PFT. In addition, 52,5% of people with normal body weight had NAFLD, which once again indicates the ineffectiveness of this indicator for stratifying the risk of development and progression of cardiovascular disease and the need for routine screening of NAFLD in people with cardiovascular diseases, regardless of BMI.

**Keywords:** visceral obesity, coronary artery disease, non-alcoholic fatty liver disease, abdominal fat depot, ultrasound examination.

**Relationships and Activities:** none.

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

Tsygankov D. A.\* ORCID: 0000-0003-2516-2869, Polikutina O. M. ORCID: 0000-0001-7458-6962.

\*Corresponding author: d727anat@gmail.com

**Received:** 08.04.2024 **Revision Received:** 02.05.2024 **Accepted:** 08.05.2024

**For citation:** Tsygankov D. A., Polikutina O. M. Non-alcoholic fatty liver disease and ultrasound obesity markers as factors of unfavorable coronary artery disease course. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5894. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5894. EDN SZSRMC

### Ключевые моменты

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) не является традиционным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, но исследования последних лет демонстрируют ее роль в прогрессировании кардиоваскулярной патологии.
- НАЖБП связана с факторами, влияющими на течение ишемической болезни сердца — гипергликемией, нарушением липидного обмена, а также ультразвуковыми маркерами ожирения.
- 52,5% лиц с нормальным индексом массы тела имели НАЖБП, что в очередной раз свидетельствует о неэффективности данного показателя для стратификации риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и необходимости рутинного скрининга НАЖБП у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вне зависимости от индекса массы тела.

Большинство пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) помимо традиционных факторов риска (ФР) (дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность) имеют коморбидную патологию [1]. В числе последней все более пристальное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

По некоторым данным, НАЖБП является не только предиктором и ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и связана с их прогрессированием [2, 3].

Распространенность НАЖБП в разных странах достигает 25,0% [4, 5], при этом в данной группе наблюдается более высокий уровень смертности, чем в общей популяции [6]. Принято считать, что НАЖБП чаще встречается у людей с ожирением и сахарным диабетом, однако популяционные исследования доказали, что до 75,0% лиц с наличием НАЖБП

### Key messages

- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is not a traditional risk factor for the progression of cardiovascular diseases, but recent studies demonstrate its role in the cardiovascular disease progression.
- NAFLD is associated with factors influencing the coronary artery disease course — hyperglycemia, lipid metabolism disorders, as well as ultrasound markers of obesity.
- The study showed that 52,5% of people with a normal body mass index had NAFLD, which once again indicates its ineffectiveness for stratifying the risk of development and progression of cardiovascular disease and the need for routine screening of NAFLD in people with cardiovascular diseases, regardless of body mass index.

имели нормальный индекс массы тела (ИМТ) [7]. Была доказана и более высокая сердечно-сосудистая смертность у пациентов без ожирения и НАЖБП по сравнению с лицами без таковой [8], а у значительной части пациентов такого профиля выявлялась гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия [9].

Показана связь избыточного накопления висцеральной жировой ткани и эктопического жира в печени с неблагоприятными исходами ССЗ<sup>1</sup> [10, 11].

При нормальном ИМТ начальные признаки висцерального ожирения, так же как и ранние стадии НАЖБП, не имеют проявлений, поэтому диагностике данных состояний не уделяется должного внимания. Однако, учитывая связь данных факторов с худшим прогнозом при ИБС, воздействие на них представляется актуальным.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. НАЖБП у взрослых. Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. 2022. 95 с.

Целью настоящего исследования явилась оценка связи НАЖБП с маркерами висцерального ожирения у пациентов с ИБС.

### Материал и методы

Обследовано 125 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с наличием ИБС (41,6% составляли лица женского пола, 58,4% — мужского) и ИМТ 18,5–35,0 кг/м<sup>2</sup>. В исследование не включались лица с наличием подтвержденных онкологических заболеваний, вирусным, алкогольным, токсическим гепатитом, с наличием фиброза и цирроза печени (по данным анамнеза и медицинской документации), а также пациенты, у которых на момент госпитализации было четырех- и более кратное превышение показателей, характеризующих работу печени (показатели аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы). Медиана возраста обследованных составляла 68 [61,0;74,0] лет.

Под ультразвуковыми параметрами висцерального ожирения подразумевались: интраабдоминальная толщина жировой ткани (IAFT, нормальные значения: до 37 мм), индекс жира брюшной стенки (WFI), предперитонеальный жир (PFT, нормальные значения: до 12 мм), подкожно-жировая клетчатка (SAT), представленная двумя параметрами: MinSAT (нормальные значения: до 11 мм) и MaxSAT (нормальные значения: до 17 мм). Измерения висцерального жира проводились в соответствии с методическими рекомендациями под руководством Драпкиной О. М. и др. (2022г) и подробно описаны в работах, опубликованных ранее [11, 12]. Толщина комплекса интимамедиа (КИМ) общей сонной артерии измерялась по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика), проксимальнее каротидной бифуркации на 1 см, в зоне, свободной от атеросклеротических бляшек. Оценивались показатели печени: переднезадний размер (ПЗР) левой доли — по передней срединной линии тела в сагиттальной плоскости (нормальные значения — до 60 мм); косо-вертикальный размер (КВР) правой доли — в косо-проекции параллельно краю реберной дуги под углом 30–70° к поверхности тела, с выведением максимально возможного размера (нормальные значения — до 150 мм). При определении степени тяжести стеатоза использовались следующие критерии: стеатоз отсутствует (S0) — эхогенность и структура печени не изменены; незначительный (S1) — слабое диффузное повышение эхогенности печени с сохранением нормальной визуализации диафрагмы и стенок воротной вены; умеренный (S2) — умеренное увеличение эхогенности печени с незначительным ухудшением визуализации диафрагмы и стенок воротной вены и печеночных вен; выраженный (S3) — резкое повышение эхогенности печени с выраженным ухудшени-

ем (или отсутствием) визуализации диафрагмы, задних отделов правой доли печени и стенок воротной вены и печеночных вен<sup>2,3</sup>.

Забор крови для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром, натощак. Показатели крови измерялись с помощью стандартных тест-систем.

Все измерения проводились накануне или в день выписки пациента с помощью Vivid E (General Electric), оснащенным мультисекторным конвексным абдоминальным датчиком УЗИ Siemens CN 6-2 (2,0–6,67 МГц), используемым для сканирования внутренних органов в В-режиме, натощак (8–12 ч голодания). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критерием досрочного исключения пациентов из исследования являлось желание пациента.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы "Statistica 6.0" от 31.03.2010 № AXXR003E608729FAN10.

Проверка нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использовались процентиля (25%; 75%), для описания качественных признаков — частоты (проценты). Сравнение количественных переменных проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Степень связи между двумя количественными переменными (УЗ маркеры жировой ткани, КВР, ПЗР и КИМ) — с помощью корреляционного анализа (ранговая корреляция Спирмена (R)). Оценка влияния нескольких предикторов проводилась с помощью линейного регрессионного анализа. Связь стеноза сонных артерий с наличием гепатоза оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Для устранения влияния возрастного фактора в уравнение регрессии вводилась переменная "возраст". Кодировка переменной в регрессионном анализе: "пол": 0 — женщины, 1 — мужчины. Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался  $\leq 0,05$ .

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. 2022 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1) (дата обращения 04.01.2024).

<sup>3</sup> Методические рекомендации "Применение современных методов оценки фиброза и стеатоза в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений. Москва 2019, 38 С.

**Таблица 1**

**Частота выявления различных степеней гепатоза в зависимости от наличия ожирения у пациентов с ИБС (%)**

Ожирение	НАЖБП			
	S0	S1	S2	S3
Нет	47,5	33,3	12,5	0
Есть	52,5	66,7	87,5	100
p	0,012	0,822	0,021	0,083

**Сокращение:** НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

**Таблица 3**

**Частота выявления различных степеней гепатоза в зависимости от наличия стеноза сонных артерий у пациентов с ИБС (%)**

Стеноз сонных артерий	НАЖБП			
	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Нет	23,1%	56,4%	15,4%	5,1%
Есть	36,5%	37,6%	21,2%	4,7%
p	0,202	0,050	0,608	0,727

**Сокращение:** НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

**Таблица 2**

**Степень связи размеров печени (R) и изучаемых параметров прогрессирования ИБС**

Показатели	КВР		ПЗР	
	R	p	R	p
КИМ, мм	0,02	0,852	-0,3	0,060
IAFT, мм	0,3	0,002	0,3	0,004
PFT, мм	0,3	0,001	0,2	0,013
MinSAT, мм	0,1	0,213	0,1	0,317
MaxSAT, мм	0,1	0,240	0,05	0,601
WFI	0,1	0,120	0,03	0,714
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,2	0,006	0,4	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,2	0,065	0,2	0,026
ОХС, ммоль/л	-0,01	0,928	0,03	0,724
ТГ, ммоль/л	0,1	0,472	0,3	<0,001
ЛВП, ммоль/л	-0,2	0,015	-0,1	0,321
ЛНП, ммоль/л	-0,02	0,824	-0,06	0,495

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, КВР — косо-вертикальный размер, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПЗР — переднезадний размер, ТГ — триглицериды, IAFT — интраабдоминальная толщина жировой ткани, MaxSAT — максимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, MinSAT — минимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, PFT — предперитонеальный жир, WFI — индекс жира брюшной стенки.

**Результаты**

Ультразвуковые признаки НАЖБП определялись у 67,7% обследованных пациентов с ИБС. У большинства обследованных респондентов была 1 ст. гепатоза (64,3%), 2 ст. наблюдалась у 28,6%, а 3 ст. — у 7,1%.

У лиц с наличием ожирения (по ИМТ) чаще не было признаков жирового гепатоза (52,5% vs 47,5%, p=0,012, табл. 1), но гепатоз 2 ст. в 7 раз чаще выявлялся у пациентов с избыточной массой тела, по сравнению с респондентами с нормальным ИМТ (p=0,021).

Анализ силы и направленности связи между размерами печени и изучаемыми параметрами прогрессирования ИБС продемонстрировал прямую слабую связь КВР и ПЗР с IAFT (R=0,3 в обоих случаях, p=0,002 и 0,004, соответственно, табл. 2), PFT (R=0,3, p=0,001 для КВР и R=0,2, p=0,013 для ПЗР), уровень глюкозы

и триглицеридов ассоциировался только с размером ПЗР (R=0,2, p=0,026, и R=0,3, p<0,001, соответственно), а уровень липопротеидов высокой плотности — только с размером КВР (R=-0,2, p=0,015). ИМТ и ПЗР характеризовался прямой направленностью и средней силы связи (R=0,4, p<0,001).

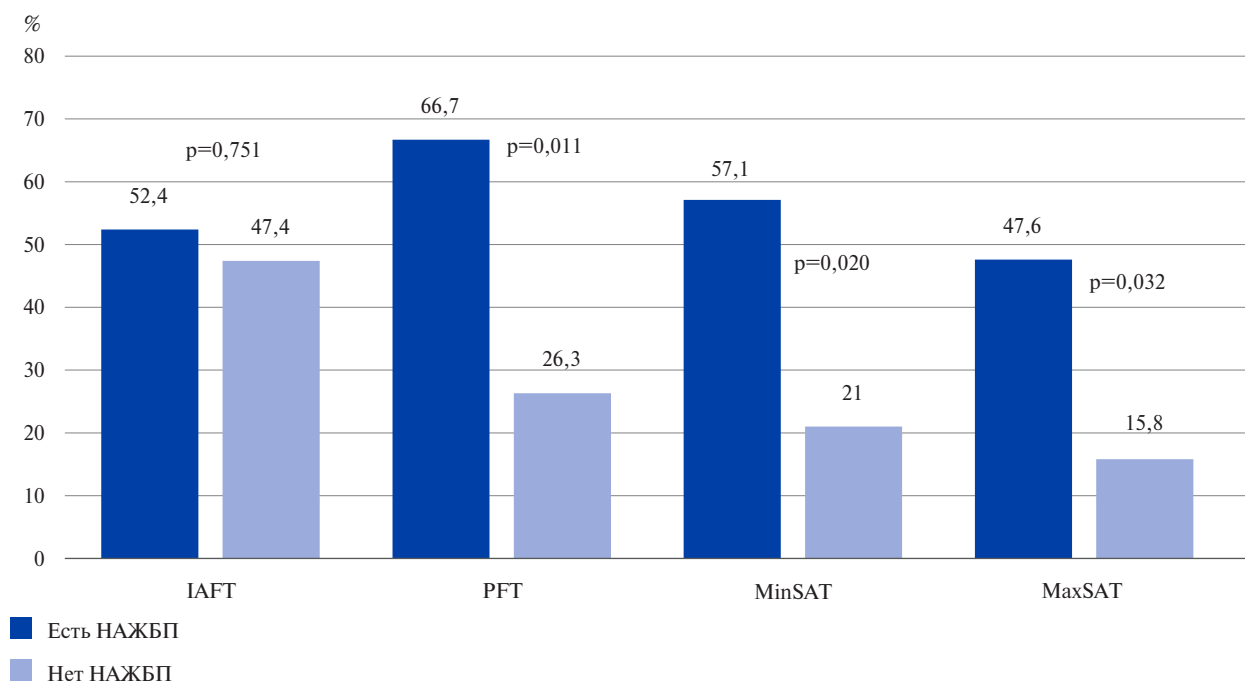
Величина КВР у пациентов со стенозом сонных артерий (142,0 [132,0;152,0] мм) имела тенденцию к статистически значимым различиям по сравнению с пациентами без наличия стенозов (138,0 [130,0;145,0] мм, p=0,079). А величина ПЗР не имела различий: 66,0 [56,0;77,0] мм — у лиц без признаков стенозов сонных артерий и 63,0 [55,0;76,0] мм — с наличием стенозов (p=0,494).

Также было получено, что в 1,5 раза чаще жировой гепатоз 1 ст. определялся у лиц, без наличия стенозов сонных артерий (табл. 3).

Учитывая полученные выше данные о наличии корреляционной связи размеров печени и ультразвуковых параметров жировой ткани, был проведен анализ связи двух этих факторов, ассоциированных с ухудшением течения ИБС. Так, у пациентов без эхографических признаков жирового гепатоза толщина IAFT составляла 50,5 [30,7;65,0] мм и статистически значимо повышалась с увеличением степени гепатоза: от 45,0 [24,0;63,0] мм у респондентов с 1 ст. до 67,5 [34,0;76,0] мм с 3 ст. (p=0,010, табл. 4). PFT также статистически значимо увеличивался с 11,5 [8,9;13,3] мм у лиц без гепатоза до 13,8 [10,7;15,6] мм с 1 ст., 18,5 [13,0;22,4] мм со 2 ст. гепатоза и 23,5 [13,0;29,4] мм с 3 ст. (p=0,001). MinSAT и MaxSAT также увеличивались, но статистически незначимо (с 11,5 [8,8;15,9] до 20,4 [10,1;27,3] мм, p=0,151 и с 14,0 [11,4;25,4] мм до 22,4 [15,0;25,0] мм, p=0,576, соответственно). Увеличение WFI также было статистически незначимым.

Линейный регрессионный анализ подтвердил полученные данные: наличие гепатоза ассоциировалось с увеличением IAFT (b=9,3, p=0,012, табл. 5), даже после нивелирования влияния пола и возраста.

Оказалось, что 52,5% лиц с нормальной массой тела имели НАЖБП, в то время как у пациентов с ИМТ 25,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> данный показатель достигал 75,0% (p=0,012).



**Рис. 1.** Частота выявления ожирения, оцененного по различным ультразвуковым параметрам у пациентов с ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> в зависимости от наличия НАЖБП (%).

**Сокращения:** НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, IAFT — интраабдоминальная толщина жировой ткани, PFT — предперитонеальный жир, MinSAT — минимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, MaxSAT — максимальная толщина подкожной жировой клетчатки.

Таблица 4

#### Толщина ультразвуковых параметров жировой ткани в зависимости от степени гепатоза (Ме [25;75%])

Степень гепатоза	IAFT, мм	PFT, мм	MinSAT, мм	MaxSAT, мм	WFI
0	50,5 [30,7;65,0]	11,5 [8,9;13,3]	11,5 [8,8;15,9]	14,0 [11,4;25,4]	0,9 [0,7;1,3]
1	45,0 [24,0;63,0]	13,8 [10,7;15,6]	13,2 [9,0;16,2]	20,0 [14,0;29,0]	1,0 [0,7;1,4]
2	67,0 [52,5;73,0]	18,5 [13,0;22,4]	13,3 [12,5;18,2]	17,2 [14,5;21,3]	1,3 [0,8;1,7]
3	67,5 [34,0;76,0]	23,5 [13,0;29,4]	20,4 [10,1;27,3]	22,4 [15,0;25,0]	1,1 [0,8;1,2]
p	0,010	0,001	0,151	0,576	0,477

**Сокращения:** IAFT — интраабдоминальная толщина жировой ткани, PFT — предперитонеальный жир, MinSAT — минимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, MaxSAT — максимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, WFI — индекс жира брюшной стенки.

При анализе факторов, влияющих на течение ИБС (дислипидемия, гипергликемия), не было получено статистически значимых различий между пациентами с нормальной массой тела с наличием и отсутствием НАЖБП. Однако были получены различия по частоте выявления ожирения, оценённого по различным ультразвуковым критериям (рис. 1). Так, ожирение по PFT в 2,5 раза чаще определялось у лиц с наличием НАЖБП ( $p=0,011$ ), по MinSAT — в 2,7 раз ( $p=0,020$ ), MaxSAT — в 3 раза чаще ( $p=0,032$ ) в отличие от тех, у кого не было признаков гепатоза.

### Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило данные о том, что большинство пациентов с НАЖБП имеют ранние её стадии [13]. По результатам российского исследования DIREG-2 НАЖБП была диагностирована

Таблица 5

#### Ассоциации наличия гепатоза и толщины жировой ткани (однофакторный и многофакторный анализ)

Ультразвуковые параметры жировой ткани	Наличие гепатоза		+ пол и возраст	
	b	p	b	p
IAFT, мм	9,3	0,012	9,2	0,016
PFT, мм	1,8	0,249	1,5	0,342
MinSAT, мм	-1,5	0,513	-1,4	0,552
MaxSAT, мм	-3,0	0,374	-3,2	0,358
WFI	0,13	0,132	0,01	0,418

**Сокращения:** IAFT — интраабдоминальная толщина жировой ткани, PFT — предперитонеальный жир, MinSAT — минимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, MaxSAT — максимальная толщина подкожно-жировой клетчатки, WFI — индекс жира брюшной стенки.

у 37,3% больных, неалкогольный стеатоз — у 75,6%, неалкогольный стеатогепатит — у 24,4% больных, при этом 80,5% пациентов имели ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup>, абдоминальное ожирение — 67,2% [14].

Несколько проспективных и ретроспективных исследований подтвердили связь между НАЖБП и ССЗ с негативным влиянием на исходы. НАЖБП связана с эндотелиальной дисфункцией [15], а также с нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, что объясняет высокий риск ишемических событий у этих пациентов [16]. Признаки атеросклероза не являются редкостью для пациентов с НАЖБП и часто ассоциируются с маркерами атеросклероза — кальцификацией коронарных артерий [16], увеличением КИМ сонных артерий [17] даже среди пациентов с нормальным ИМТ. Метаанализ Zhou Y, et al., включавший >85 тыс. пациентов, показал, что субклинический атеросклероз значительно чаще встречался у пациентов с диагнозом НАЖБП (ОШ 1,60, 95% ДИ: 1,45–1,78) [17].

Настоящая работа также продемонстрировала связь НАЖБП с факторами, влияющими на течение ИБС — гипергликемией, нарушением липидного обмена, а также ультразвуковыми маркерами ожирения.

Имеются работы, в которых показано, что связь между НАЖБП и ССЗ не зависит от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, ИМТ, окружность талии, статус курения, артериальная гипертензия или дислипидемия) [18, 19]. Метаанализ Targher G, et al. продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, стенокардия и необходимость реваскуляризации коронарных артерий) был на 64,0% выше по сравнению с пациентами без таковой (ОШ 1,64; 95% ДИ: 1,26–2,13) [19]. В исследовании STEMI (изучались 360 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST) Keskin M, et al. была доказана более высокая внутрибольничная и 3-летняя смертность у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [20].

## Литература/References

1. Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):645-50. (In Russ.) Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):645-50. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
2. Maevskaya MV, Ivashkin VT, Ivashkin KV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):109-17. (In Russ.) Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109-17. doi:10.26442/00403660.2019.02.000122.
3. Diehl A, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-72. doi:10.1056/NEJMra1503519.
4. Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70:531-44. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033.
5. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69:2672-82. doi:10.1002/hep.30251.
6. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155:443-57. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.034.
7. Chakrabarty M, Jha AN, Sharma DJ. Clinical Characteristics and Metabolic Profiles of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Lean Patients and Their Comparison with Obese and Overweight NAFLD. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11-2.
8. Golabi P, Paik J, Fukui N, et al. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):65-72. doi:10.2337/cd18-0026.
9. Gao N, Deng J, Wang J, et al. The prevalence, comorbidities, influencing factors, and identifying factors of non-obese fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1038475. doi:10.3389/fmed.2022.1038475.

Тем не менее до сих пор существуют некоторые разногласия относительно риска ишемических событий при НАЖБП. Когортное исследование с участием 18 млн европейцев не выявило повышенного риска ИМ или инсульта у пациентов с НАЖБП [21].

Несмотря на то, что НАЖБП не определяется как независимый ФР прогрессирования ССЗ, исследования последних лет демонстрируют ее роль в прогрессировании кардиоваскулярной патологии. Рутинный ультразвуковой скрининг признаков гепатоза и измерение толщины висцерального жира при верификации диагноза ИБС может замедлить течение заболевания и улучшить качество жизни [16]. Кардиологи должны знать, что пациенты с ССЗ могут иметь НАЖБП (которая, в свою очередь, ассоциирована с ухудшением метаболических показателей), а гепатологи — что пациенты с НАЖБП имеют повышенный риск ССЗ. Междисциплинарный подход является основой управления ФР и персонализированного подхода при лечении коморбидных пациентов [22].

## Заключение

1. НАЖБП связана с факторами, влияющими на течение ИБС — гипергликемией, нарушением липидного обмена, а также ультразвуковыми маркерами ожирения. Так, увеличение размеров печени ассоциировалось с увеличением ИМТ, глюкозы, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и ультразвуковых маркеров ожирения — IАFT и PFT.

2. Наличие НАЖБП у пациентов с ИБС ассоциировалось с увеличением толщины IАFT и PFT.

3. НАЖБП имели 52,5% лиц с нормальной массой тела, что в очередной раз свидетельствует о неэффективности данного показателя для стратификации риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и необходимости рутинного скрининга НАЖБП у лиц с ССЗ, вне зависимости от ИМТ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

10. Lechner K, Lorenz E, Drezner J. The "heart" of preventive cardiology: lifestyle medicine for the treatment of cardiometabolic diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;13:2047487319899107. doi:10.1177/2047487319899107.
11. Drapkina OM, Angarsky RK, Rogozhkina EA, et al.; Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(3):3552. (In Russ.) Драпкина О. М., Ангарский Р. К., Рогожкина Е. А. и др.; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552.
12. Tsygankov DA, Polikutina OM. The relationship of ultrasound markers of adipose tissue with carotid artery stenosis. *Siberian Medical Review.* 2022;(4):61-5. (In Russ.) Цыганков Д. А., Поликутина О. М. Связь ультразвуковых маркеров жировой ткани со стенозом сонных артерий. Сибирское медицинское обозрение. 2022;(4):61-5.
13. Estes C, Anstee Q, Arias-Loste M, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018;69:896-904. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036.
14. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэн-  
терологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-43762016-26-2-24-42.
15. Narayan J, Das HS, Nath P, et al. Endothelial dysfunction, a marker of atherosclerosis, is independent of metabolic syndrome in NAFLD patients. *International Journal of Hepatology.* 2020;2020:1-6. doi:10.1155/2020/1825142.
16. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921-37. doi:10.1007/s00392-020-01709-7.
17. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Communications.* 2018;2(4):376-92. doi:10.1002/hep4.1155.
18. Wong C, Lim J. The association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease outcomes. *Clin Liver Dis.* 2018;12:39-44. doi:10.1002/cld.721.
19. Targher G, Byrne C, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
20. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017;120:1720-6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.107.
21. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ.* 2019. p. I5367. doi:10.1136/bmj.I5367.
22. Chiriac S, Stanciu C, Girleanu I, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:6696857. doi:10.1155/2021/6696857.

## Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса

Евсевьева М. Е.<sup>1</sup>, Сергеева О. В.<sup>1</sup>, Русиди А. В.<sup>1</sup>, Ростовцева М. В.<sup>1</sup>, Кудрявцева В. Д.<sup>1</sup>, Крючков М. С.<sup>1</sup>, Гачкова И. Н.<sup>1</sup>, Овчинникова О. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценка функциональных параметров средней и внутренней оболочек артериальной стенки во взаимосвязи с индексом массы тела (ИМТ) у лиц молодого возраста с позиций фенотипа их сосудистого старения и пола.

**Материал и методы.** Обследованы 264 лиц молодого возраста (93 юноши) в возрасте от 18 до 25 лет (21,4±1,3). В трех группах, сформированных по показателю ИМТ, определены показатели сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также основные параметры гемодинамического и метаболического статуса. Ангиологический скрининг, нацеленный на оценку сосудистой жёсткости (СЖ) и артериального давления (АД) в сосудистых бассейнах, проводили с помощью аппарата VaSera VS-1500 ("Fukuda Denshi", Япония). Обследованные разделены на терцильные CAVI-группы с учетом пола для выделения носителей преждевременного (синдром EVA), обычного и благоприятного фенотипов сосудистого старения.

**Результаты.** По мере повышения массы тела у молодёжи выявлена тенденция к снижению показателя CAVI при отсутствии значимых изменений со стороны ЛПИ. У юношей CAVI-R в среднем снизился на 26,4% (p<0,001) и CAVI-L — на 25,9% (p<0,001), у девушек снижение оказалось менее выраженным. Но у последних выявлена значимая связь положительной направленности между ИМТ и систолическим АД, диастолическим АД, липопротеинами низкой плотности, триглицеридами, коэффициентом атерогенности, а также значимая отрицательная связь с липопротеинами высокой плотности. У юношей ни с одним гемодинамическим и метаболическим показателем значимой связи у ИМТ не выявлено. Больше половины полных юношей и девушек являлись носителями фенотипа благоприятного сосудистого старения и среди них большинство отмечали появление проблем с лишним весом или в средних и старших классах, или в студенческие годы. 12,0% полных юношей и 26,3% таких же девушек характеризовались присутствием синдрома EVA. Подавляющее большинство из них отличались наличием избыточной массы тела начиная с раннего детства.

**Заключение.** У лиц молодого возраста от 18 до 25 лет (21,4±1,3) было выявлено снижение показателя СЖ на фоне роста ИМТ. Такой феномен более характерен для носителей относительно недавно возникшего ожирения. Выявленный феномен, обусловленный адаптивным механизмом, вполне может называться молодёжным "парадоксом ожирения", и его наличие следует учитывать при проведении превентивных мероприятий среди лиц молодого возраста.

**Ключевые слова:** молодёжный парадокс ожирения, фенотип сосудистого старения, артериальная жёсткость, лица молодого возраста.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; <sup>2</sup>ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Евсевьева М. Е.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, руководитель Центра здоровья и антивозрастной медицины НИО, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Сергеева О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Русиди А. В. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3690-3020, Ростовцева М. В. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7508-0696, Кудрявцева В. Д. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-5088-1537, Крючков М. С. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4558-1422, Гачкова И. Н. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3831-2109, Овчинникова О. В. — соискатель кафедры факультетской терапии, врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-4149-816X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [evsevievea@mail.ru](mailto:evsevievea@mail.ru)

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела, ПО — парадокс ожирения, СЖ — сосудистая жесткость, ФР — факторы риска, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, EVA — синдром раннего сосудистого старения.

Рукопись получена 23.12.2023

Рецензия получена 15.04.2024

Принята к публикации 03.05.2024



**Для цитирования:** Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Русиди А. В., Ростовцева М. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С., Гачкова И. Н., Овчинникова О. В. Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5739. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5739. EDN B100TS

## Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status

Evsevieveva M. E.<sup>1</sup>, Sergeeva O. V.<sup>1</sup>, Rusidi A. V.<sup>1</sup>, Rostovtseva M. V.<sup>1</sup>, Kudryavtseva V. D.<sup>1</sup>, Kryuchkov M. S.<sup>1</sup>, Gachkova I. N.<sup>1</sup>, Ovchinnikova O. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess functional parameters of the middle and inner arterial wall layers in relation to body mass index (BMI) in young people from the perspective of their vascular aging phenotype and sex.

**Material and methods.** A total of 264 young people (93 boys) aged from 18 to 25 years (21,4±1,3) were examined. In three groups formed according to BMI, cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI), as well as the main parameters of hemodynamic and metabolic status were determined. Angiological screening aimed at assessing vascular stiffness (VS) and blood pressure (BP) in the vascular beds was performed using a VaSera VS-1500 system ("Fukuda Denshi", Japan). The subjects were divided into tertile CAVI groups based on sex to identify carriers of early, normal and favorable vascular aging phenotypes.

**Results.** As body weight increases in young people, a tendency towards a CAVI decrease was revealed without significant changes in the ABI. In boys, CAVI-R decreased on average by 26,4% (p=0,000) and CAVI-L — by 25,9% (p=0,000). In girls, the decrease was less pronounced. But the latter showed a significant positive relationship between BMI and systolic BP, diastolic BP, low-density lipoproteins, triglycerides, atherogenicity coefficient, as well as a significant negative relationship with high-density lipoproteins. In young men, no significant relationship was found between BMI and any hemodynamic and metabolic parameters. More than half of the overweight boys and girls were carriers of favorable vascular aging phenotype, and among them, the majority noted problems with excess weight either in middle and high school or during student years. In addition, 12,0% of overweight boys and 26,3% of the same girls were characterized by early vascular aging. The vast



majority of them were distinguished by excess body weight starting from early childhood.

**Conclusion.** In young people aged 18 to 25 years (21,4±1,3), a VS decrease was revealed against the background of BMI increase. This phenomenon is more typical for carriers of recent obesity. The identified phenomenon, caused by an adaptive mechanism, may be called the youth obesity paradox and it should be taken into account when carrying out preventive measures among young people.

**Keywords:** youth obesity paradox, vascular aging phenotype, arterial stiffness, young people.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia.

Evsevieva M. E.\* ORCID: 0000-0001-9579-252X, Sergeeva O. V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Rusidi A. V. ORCID: 0000-0002-3690-3020, Rostovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-7508-0696, Kudryavtseva V. D. ORCID: 0000-0001-5088-1537, Kryuchkov M. S. ORCID: 0000-0002-4558-1422, Gachkova I. N. ORCID: 0000-0003-3831-2109, Ovchinnikova O. V. ORCID: 0000-0003-4149-816X.

\*Corresponding author: evsevieva@mail.ru

**Received:** 23.12.2023 **Revision Received:** 15.04.2024 **Accepted:** 03.05.2024

**For citation:** Evsevieva M. E., Sergeeva O. V., Rusidi A. V., Rostovtseva M. V., Kudryavtseva V. D., Kryuchkov M. S., Gachkova I. N., Ovchinnikova O. V. Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5739. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5739. EDN B100TS

### Ключевые моменты

- Выявление у молодёжи снижения показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в сочетании с отсутствием изменений со стороны лодыжечно-плечевого индекса, при повышении массы тела, свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода в этом возрасте к оценке статуса внутреннего и среднего слоя артериальной стенки под влиянием факторов сердечно-сосудистого риска.
- В молодёжные профилактические мероприятия следует вводить новые диагностические подходы, основанные на инструментальном ангиологическом скрининге, позволяющем одновременно оценивать статус разных структур сосудистой стенки.

"Парадокс ожирения" (ПО), который начали описывать 20 лет назад, подразумевал выявление более высоких показателей выживаемости среди пожилых больных, страдающих несколькими хроническими заболеваниями в сочетании с повышенным индексом массы тела (ИМТ), по сравнению со сверстниками-носителями той же патологии, но с нормальной или со сниженной массой тела (МТ) [1]. В результате анализа феномена ПО появилась концепция "липопротекции" при хронических заболеваниях, сторонниками которой выдвинут целый ряд гипотез о молекулярных механизмах такого позитивного влияния избыточной МТ и ожирения на указанные показатели — секреция противовоспалительных адипокинов, накопление и утилизация липофильных соединений, продукция циркулирующих прогениторных клеток, более низкий уровень тромбоксана А2 и более высокая чувствительность к грелину и др. [2]. Понятно, что результаты были получены для лиц с далеко за-

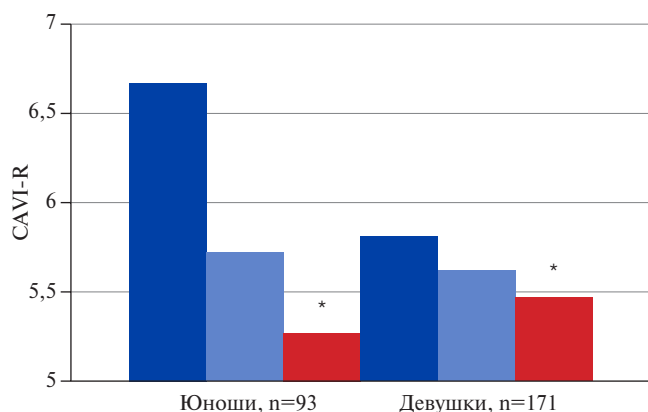
### Key messages

- Cardio-ankle vascular index decrease in young people, combined with normal ankle-brachial index, with an increase in body weight, indicates the need for a differentiated approach at this age to assess the status of the inner and middle arterial wall layer under the influence of cardiovascular risk factors.
- Novel diagnostic approaches based on angiological screening allowing simultaneous assessment of the status of different vascular wall structures should be introduced into youth preventive measures.

шедшим патологическим процессом в рамках основных сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая преклонный возраст обследуемых лиц, авторы изучали исходы процесса в виде конечных точек по типу таких традиционных показателей, как смертность, госпитальная летальность и осложнения.

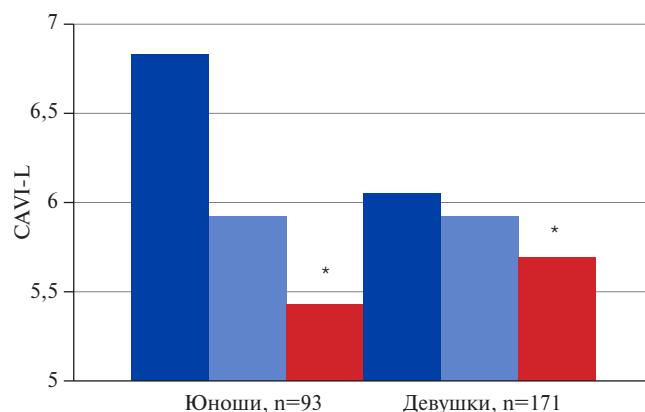
О том, как избыточная МТ влияет на развитие атеро- и атеросклероза на более ранних стадиях его развития, данных гораздо меньше [3]. В значительной степени это обусловлено сложностью выбора конечной точки для оценки исхода патологического процесса в молодые годы жизни. Возможным выходом из этой ситуации является использование показателей ригидности артериальной стенки, включая сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index — CAVI) [4] в качестве суррогатной конечной точки. Сосудистая жесткость (СЖ), оцененная в молодом возрасте, обладает доказанным предиктивным потенциалом по отношению к развитию сердечно-сосудистых событий в дальнейшей жизни [5].

Цель — изучить показатели атеро- и атеросклероза по типу лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)



■ 1 гр. недостаточная МТ  
 ■ 2 гр. нормальная МТ  
 ■ 3 гр. избыточная МТ

**Рис. 1.** Значение CAVI-R у лиц молодого возраста с учетом ИМТ (n=264).  
**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  при сравнении первой и третьей групп наблюдения.  
**Сокращения:** МТ — масса тела, CAVI-R — кардио-лодыжечный васкулярный индекс справа.



■ 1 гр. недостаточная МТ  
 ■ 2 гр. нормальная МТ  
 ■ 3 гр. избыточная МТ

**Рис. 2.** Значение CAVI-L у лиц молодого возраста с учетом ИМТ (n=264).  
**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  при сравнении первой и третьей групп наблюдения.  
**Сокращения:** МТ — масса тела, CAVI-L — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева.

и CAVI и их связь с ИМТ, метаболическим статусом и уровнем артериального давления (АД) у лиц молодого возраста с позиций их фенотипа сосудистого старения и пола.

### Материал и методы

Обследованы 264 молодых человека (93 юноши или 35,3% и 171 девушка или 64,7%) в возрасте от 18 до 25 лет (в среднем  $21,4 \pm 1,3$  лет) на базе университетского центра здоровья в рамках Национального профилактического проекта "ВУЗ — территория здоровья". Ангиологический скрининг проводили с помощью аппарата VaSeraVS-1500N ("Fukuda Denshi", Япония), который позволяет оценить такой показатель СЖ, как CAVI слева (L) и справа (R). Обследованные разделены на терцильные CAVI-группы с учетом пола, что позволяет выделить носителей фенотипов преждевременного (верхний CAVI-терциль), обычного (средний CAVI-терциль) и благоприятного или здорового (нижний CAVI-терциль) сосудистого старения [6]. Данные представлены по CAVI-L, т.к. его значения слева выше. Первый вариант фенотипа ещё называют синдромом EVA (early vascular aging, синдром раннего сосудистого старения). В соответствии с современными рекомендациями [7] в каждой группе оценен профиль основных факторов риска (ФР). По уровню ИМТ формировали группы с недостаточной, нормальной, а также избыточной МТ и ожирением. При этом ещё выделяли 3 варианта набора повышенной МТ: 1) начиная с раннего детства (до школы); 2) в средней/старшей школе и 3) в студенческие годы. Такой подход необходим для объективной оценки изменений артери-

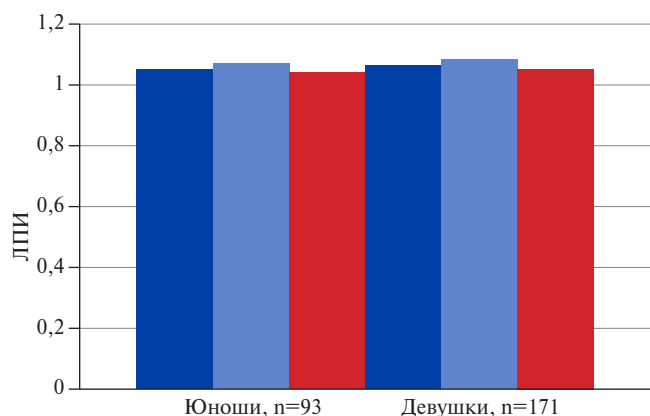
альной ригидности как главной детерминанты сосудистого старения, в зависимости от сроков развития избыточной МТ и ожирения у обследуемых молодых людей.

Обработка данных проведена с помощью программного пакета "Statistica 10.0" (StatSoft Inc, США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Ввиду того, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, показатели отражены в виде  $M \pm m$ . Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%). При сравнении количественных показателей в двух группах использовали t-критерий Стьюдента, в трёх группах — систему ANOVA, а категоризированных — критерий  $\chi^2$ . При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для осуществления множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. С учетом количества степеней свободы критический уровень значимости  $p$  при сравнении трех групп принимался равным 0,017.

### Результаты

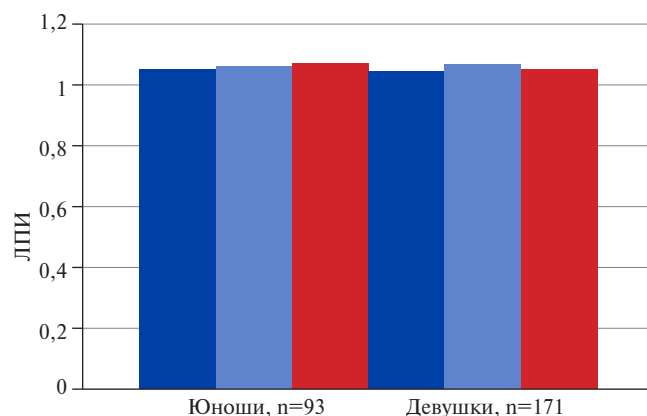
Оказалось, что в трёх группах, сформированных по уровню ИМТ, по мере его повышения показатель CAVI как у юношей, так и у девушек неуклонно уменьшался (рис. 1, 2). При этом показатель ЛПИ практически не менялся (рис. 3, 4).

Описанные ассоциации между увеличением МТ и снижением при этом артериальной ригидности у лиц в возрасте 18-25 лет вполне можно назвать молодёжным ПО и предположить, что он обусловлен



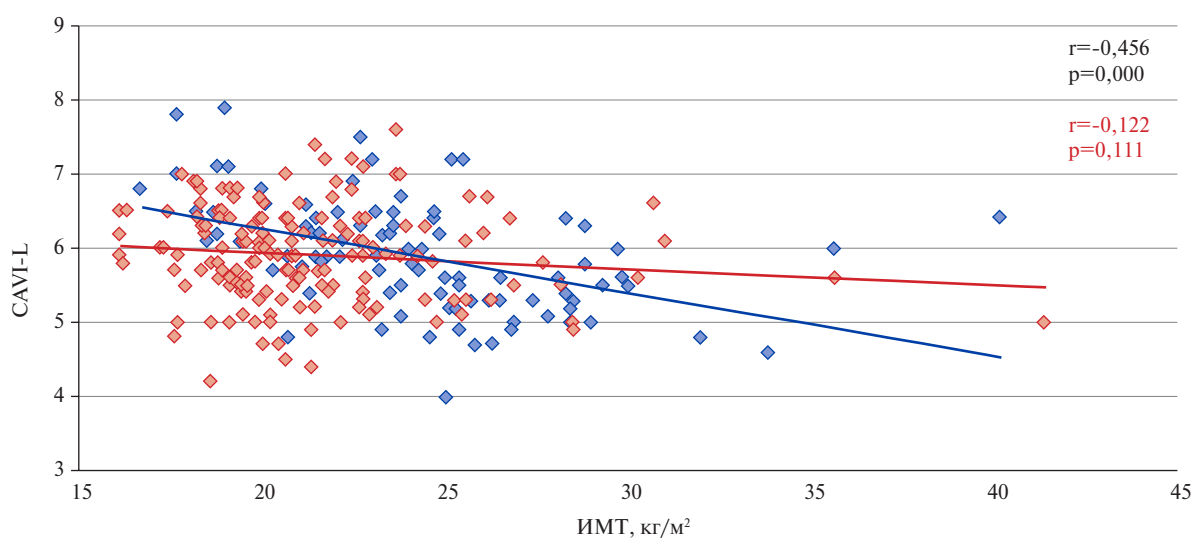
- 1 гр. недостаточная МТ
- 2 гр. нормальная МТ
- 3 гр. избыточная МТ

**Рис. 3.** Значение ЛПИ справа у лиц молодого возраста с учетом ИМТ (n=264).  
**Сокращения:** ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела.



- 1 гр. недостаточная МТ
- 2 гр. нормальная МТ
- 3 гр. избыточная МТ

**Рис. 4.** Значение ЛПИ слева у лиц молодого возраста с учетом ИМТ (n=264).  
**Сокращения:** ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МТ — масса тела.



- ◆ Юноши, n=93
- ◆ Девушки, n=171

**Рис. 5.** Корреляция CAVI-L с ИМТ у юношей и девушек (n=264).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, CAVI-L — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева.

своеобразным адаптивным механизмом со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на изменение параметров собственного тела. Наличие такого феномена подтверждается также результатами корреляционного анализа, который показал наличие отрицательного характера связи между ИМТ и показателем СЖ как у юношей, так и у девушек (рис. 5), но у первых эта связь оказалась сильнее и высоко значимой ( $r=-0,456$ ,  $p<0,001$  vs  $r=-0,122$ ,  $p=0,111$ ). Примечательно, что при этом у ИМТ выявлены противоположные связи с уровнем АД и большинством метаболических показателей (табл. 1). Особенно часто

значимые положительные связи при этом выявлены у девушек, у которых описанный ПО выражен в меньшей степени. То есть представленная тенденция со стороны показателя CAVI относительно его отрицательной связи с МТ наблюдается несмотря на повышение систолического АД и диастолического АД, а также нарушений липидного статуса при увеличении массы тела. Также можно сказать, что адаптивный эффект повышенной МТ у юношей проявляется гораздо сильнее, чем у девушек, что связано, в т.ч., с менее выраженными негативными сдвигами гемодинамических и метаболических параметров.

Таблица 1

Корреляция ИМТ с основными ФР у лиц молодого возраста с учетом пола

Параметр	ИМТ юношей (n=93)			ИМТ девушек (n=171)		
	r <sub>xy</sub>	Теснота связи по шкале Чеддока	p	r <sub>xy</sub>	Теснота связи по шкале Чеддока	p
САД	0,225	слабая	0,070	0,245	слабая	0,011
ДАД	0,078	нет связи	0,532	0,205	слабая	0,035
ОХС	0,209	слабая	0,091	0,141	слабая	0,150
ЛНП	0,180	слабая	0,149	0,200	слабая	0,040
ЛВП	-0,027	нет связи	0,831	-0,412	умеренная	<0,001
ТГ	0,124	слабая	0,321	0,395	умеренная	<0,001
КА	0,186	слабая	0,136	0,604	заметная	<0,001
Глюкоза	0,109	слабая	0,384	-0,095	нет связи	0,331

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Распределение юношей в CAVI-терцильных группах с учетом ИМТ

Параметр	1 терциль, абс. (%)	2 терциль, абс. (%)	3 терциль, абс. (%)	P <sub>1-3</sub>
<b>Юноши (n=93)</b>				
CAVI-L	4,0-5,5	5,6-6,2	6,3-7,9	
n	32	32	29	
Недостаточная МТ (n=12)	—	3/25,0	9/75,0	<0,001
Нормальная МТ (n=56)	16/28,6	23/41,1	17/30,3	н/д
Избыточная МТ и ожирение (n=25)	16/64,0	6/24,0	3/12,0	<0,001
• с раннего детства (до школы)	—	1/4,0	3/12,0	
• в средней/старшей школе	4/16,0	3/12,0	—	
• в студенческие годы	12/48,0	2/8,0	—	
<b>Девушки (n=171)</b>				
CAVI-L	4,2-5,6	5,7-6,1	6,2-7,6	
N	58	53	60	
Недостаточная МТ (n=32)	6/18,7	10/31,3	16/50,0	<0,001
Нормальная МТ (n=120)	41/34,2	40/33,3	39/32,5	н/д
Избыточная МТ и ожирение (n=19)	11/57,9	3/15,8	5/26,3	<0,001
• с раннего детства (до школы)	—	—	4	
• в средней/старшей школе	2/10,5	2/10,5	1/5,3	
• в студенческие годы	9/47,4	1/5,3	—	

**Сокращения:** МТ — масса тела, CAVI-L — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева.

Наличие описанного нами феномена молодёжного ПО можно также подтвердить с позиций принадлежности обследованных лиц с разной МТ к различным фенотипам сосудистого старения, которые соответствуют описанным выше CAVI-терцильным группам. Таблица 2 показывает, что среди юношей с избыточной МТ и ожирением наиболее благоприятный сосудистый фенотип встречается практически в 5 раз чаще, чем синдром EVA, соответствующий верхнему CAVI-терцилю (64,0% vs 12,0%, p<0,001). Среди молодых людей с недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип вообще не определяется. Среди нормовесных юношей встречаемость каждого из трёх сосудистых фенотипов практически одинаковая и колеблется на уровне 30-40%.

Такая картина характерна для данных по оценке CAVI как справа, так и слева. Таблица демонстрирует также, что среди девушек с признаками избыточной МТ и ожирения случаев здорового сосудистого фенотипа в 2,2 раза больше, чем случаев синдрома EVA — 57,9% vs 26,3% (p<0,001). А среди носительниц недостаточной МТ, напротив, благоприятный сосудистый фенотип отмечается практически в 3 раза реже по сравнению с синдромом EVA — 18,7% vs 50,0% (p<0,001). Нормовесные представительницы женского пола распределялись между CAVI-терцильными группами достаточно равномерно — на уровне 30-35%. Так как по результатам терцильного анализа всё-таки не все молодые люди с избыточной МТ и ожирением попали в группы благоприятного и обычного сосудис-

того старения, то мы посчитали полезным выяснить возможную роль анамнеза метаболических проблем в развитии сосудистого старения. Для этого мы оценивали сочетание фенотипов сосудистого старения со сроком наличия избыточной МТ и ожирения у обследованных молодых людей (табл. 2). Оказалось, что все юноши с признаками избыточной МТ и ожирения и подавляющее большинство аналогичных девушек с наличием синдрома EVA отметили появление указанных проблем начиная с раннего детства (до школы), в то время как юноши и девушки с такими же весовыми отклонениями, но с благоприятным сосудистым старением заметили начало набора веса в средней школе или вообще последние 2-3 года, т.е. в студенчестве. Причем последние преобладали среди представителей нижней терцили как среди юношей, так и среди девушек. Носители обычного сосудистого старения отличались примерно равной представленностью лиц с различными сроками развития метаболических проблем.

### Обсуждение

Нами выявлен молодёжный ПО, который означает, что у лиц молодого возраста на фоне роста МТ, несмотря на закономерное при этом ухудшение гемодинамических и метаболических параметров, происходит снижение жесткости артериальной стенки. Последняя, как известно, является проявлением атеросклероза и служит главной детерминантой сосудистого старения. Выявленные соотношения свидетельствуют об адаптивном характере описанных изменений артериальной стенки под влиянием избыточной МТ благодаря её своеобразному тренирующему эффекту на сердечно-сосудистую систему. Примечательно, что показатель ЛПИ, отражающий нарушения в рамках атеросклероза, практически не менялся на фоне повышения МТ у молодёжи.

Наши данные вносят дополнительные возможности в понимание лучшей выживаемости пожилого контингента под влиянием избыточной МТ и ожирения за счет перенесенной когда-то в прошлом благоприятной перестройки сосудистого русла. Поэтому есть смысл учитывать возраст, в котором появились проблемы с весом. По сути, это свидетельствует об адаптации артериальной стенки к изменившимся условиям функционирования сердечно-сосудистой системы на раннем этапе патогенетического кардиоваскулярного континуума. "Структурный след адаптации", который впервые описал советский кардиолог-патолог физиолог, профессор Меерсон Ф. З. [8], может быть с полным основанием использован при рассмотрении возрастных особенностей взаимосвязи указанного ФР и артериальной стенки. К настоящему времени уже показано, что направленность этой связи меняется от молодого к зрелому периоду жизни [9]. В современной лите-

ратуре, посвященной изучению влияния ожирения на артериальную ригидность у зрелого контингента, авторы констатируют в основном повышение СЖ, что в совокупности с представленными нами результатами подтверждает идею о наличии возрастных особенностей такой взаимосвязи. Можно предполагать возможность развития адаптогенного ангиопротекторного эффекта ожирения в молодости с постепенным исчерпанием адаптационных ресурсов на более позднем этапе развития патогенетического континуума основных сердечно-сосудистых заболеваний. Появляются исследования, выполненные на представительных базах разных возрастных групп, и они также показали, что направленность этой связи между СЖ и МТ меняется от молодого к зрелому периоду жизни [9]. Можно предположить очень индивидуализированный характер динамики этих процессов, что надо выявлять и учитывать в процессе проведения превентивных мероприятий ещё на доклиническом этапе течения указанной патологии, которому соответствуют лица молодого возраста. Об ограниченном во времени благоприятном сосудистом ремоделировании свидетельствуют наши данные о наличии части полных молодых лиц в составе группы носителей синдрома EVA. И именно у них метаболический статус начал меняться с раннего детства. При наличии фенотипов обычного и благоприятного сосудистого старения избыточная МТ является заметно позже.

Наши результаты полностью согласуются с педиатрическими исследованиями, результаты которых свидетельствуют об уменьшении СЖ у детей и подростков при наличии у них избыточной МТ и ожирения [10]. Получены указанные данные с помощью различных инструментальных комплексов, включая технологию VaSera [11]. Указанные авторы предполагают, что более низкие значения артериальной ригидности у детей с избыточной МТ следует рассматривать в свете гипотезы т.н. "тренировки на выносливость" в процессе выполняемых ими взрослых физических нагрузок, обусловленных самой избыточной МТ. В таких случаях показатель СЖ отражает сосудистую адаптацию организма к этому ФР. Исследователи считают, что сниженный CAVI у обсуждаемого контингента указывает на т.н. "медовый месяц" в многолетнем процессе возраст-ассоциированных изменений сосудистого статуса, по окончании которого явные патологические сдвиги проявляются позже уже в более зрелом возрасте [12]. Вполне логично предполагать, что скорость протекания упомянутого "медового периода" у полных лиц довольно индивидуальна — у части обследованных лиц приспособительная реакция артериальной стенки в ответ на увеличенную нагрузку избыточным весом продолжается, а у другой части — или заканчивается, или уже закончилась. Иными слова-

ми, течение т.н. "медового периода" процесс весьма вариабельный и, возможно, вполне управляемый. Поэтому, видимо, одной из задач молодёжной диспансеризации должен быть контроль за динамикой описанного молодёжного ПО в виде преходящей адаптогенной ангиопротекции и по возможности её пролонгации во времени за счет превентивных мероприятий. Оптимальные же схемы превентивных мероприятий, ориентированных на сохранение низкого уровня СЖ в условиях достижения гемодинамического и метаболического баланса для молодых людей с избыточной МТ, только предстоит разработать. Но в любом случае уже сейчас нельзя ограничиваться в процессе диспансеризации молодёжи выявлением лишь традиционных ФР у лиц молодого возраста [13, 14] и в программы их превентивного обследования следует активнее внедрять ангиологический скрининг. Причем оценивать его результаты в аспекте возможного адаптогенного ангиопротективного эффекта ожирения надо обязательно с учетом пола. Обнаруженное нами у молодёжи уменьшение СЖ по мере повышения МТ, реализуемое несмотря на нарастание негативных гемодинамических и метаболических изменений, имеет четкие половые особенности. Адаптивный эффект от повышения МТ сильнее проявляется у юношей, что, скорее всего, связано с отсутствием сильного негативного влияния избыточной МТ на гемодинамический и метаболический статус. У девушек мы выявили обратную закономерность. Видимо, по этой причине девушки будут отличаться более коротким "медовым периодом" в течении сосудистой перестройки. Можно предположить, что пол в значительной степени программирует особенности адаптивной реакции сосудистой системы на увеличение МТ.

В любом случае эти результаты однозначно указывают на целесообразность скорейшей разработки дифференцированных пол-ассоциированных подходов к осуществлению молодёжных превентивных мероприятий. Созрела необходимость выполнения не просто разового ангиоскрининга среди молодёжи, а формирования системы молодёжного динамического ангиомониторинга наряду с контролем основных ФР в процессе превентивных вмешательств, нацеленных на коррекцию не только модифицируемых ФР, но и самого сосудистого старения. Для развития такого подхода уже начинает появляться необходимая база данных по расшифровке молекулярных механизмов преждевременного сосудистого старения, которые создают новые возможности в разработке инновационных антивозрастных технологий. Полезным будет для изучения процессов сосудистого старения использование экспериментального моделирования, которое с успехом уже использовалось при изучении некоторых ФР [15]. Но пока возможности проведения ангиопротективных вмешательств

антиэйджинговой направленности у молодых людей с учетом возможного ПО остаются совершенно не изученными, поэтому необходимы дальнейшие углубленные разработки в этом направлении, включая проспективные исследования. Для выполнения такой задачи пригодится опыт по вовлечению учащейся молодёжи в масштабные превентивные мероприятия [3, 16] на базе университетских центров здоровья различных стран, включая Российскую Федерацию.

### Заключение

У лиц молодого возраста от 18 до 25 лет было определено улучшение показателя СЖ на фоне роста ИМТ, несмотря на ухудшение параметров метаболического и гемодинамического статуса. Такой феномен более характерен для носителей относительно недавно возникшей избыточной МТ и ожирения. Выявленный феномен, обусловленный адаптивным механизмом, вполне может называться молодёжным ПО, и его наличие следует учитывать при проведении превентивных мероприятий среди лиц молодого возраста.

Выявлены четко выраженные особенности сосудистого статуса лиц молодого возраста в условиях избыточной МТ и ожирения в виде снижения показателя ригидности артериальной стенки и по этой причине частой встречаемости благоприятного фенотипа сосудистого старения среди полных молодых людей в рамках возможного адаптогенного ангиопротективного эффекта. Парадоксальный характер обнаруженного явления усиливается от того, что происходит на фоне одновременного ухудшения ассоциированных с ожирением ФР в виде повышения АД и увеличения уровня атерогенных липопротеидов. Поэтому целесообразно выглядит предложение называть выявленный феномен у данного возрастного контингента как молодёжный ПО. Складывается впечатление, что реализация выявленного адаптивного эффекта на артериальную стенку гораздо полнее у юношей по сравнению со сверстницами за счет отсутствия у них столь выраженных негативных сдвигов в гемодинамическом и метаболическом статусе. Соотнесение молодых людей к определенным фенотипам сосудистого старения в значительной степени предопределяется сроком наличия у них избыточной МТ или ожирения. Представленные данные указывают на необходимость совершенствования самой системы молодёжной диспансеризации в аспекте скорейшего включения в неё ангиологического скрининга для мониторинга за динамикой описанного ПО с позиций артериальной ригидности и взаимосвязи с другими ФР.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Fursov RA, Ospanov OB. The obesity paradox: new facts as an example of reverse epidemiology. *Rusmed Journal*. 2019;1(1):16-20. (In Russ.) Фурсов Р.А., Оспанов О.Б. Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(1):16-20.
2. Zaikina MP, Kapustina VA, Savelev SI. Obesity paradox in patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 (analytical review). *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(2):135-42. (In Russ.) Заикина М.П., Капустина В.А., Савельев С.И. Парадокс ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете (аналитический обзор). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(2):135-42. doi:10.47470/0044-197X-2021-65-2-135-142.
3. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Kudryavtseva VD, et al. EVA syndrome and hypertension in young people according to the work of the University Health Center of the STSMU. *Arterial Hypertension*. 2023;29(5):505-17. (In Russ.) Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Кудрявцева В.Д. и др. Синдром EVA и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста по данным работы Университетского центра здоровья СТГМУ. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(5):505-17. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-505-517.
4. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *Review J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
5. Yu S, McEniery CM. Central versus peripheral artery stiffening and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1028-33. doi:10.1161/ATVBAHA.120.313128.
6. Tolkunova KM, Usoltsev DA, Moguchaya EV, et al. Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5474. (In Russ.) Толкунова К.М., Усольцев Д.А., Могучая Е.В. и др. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5474. doi:10.15829/1560-4071-2023-5474.
7. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
8. Meerson FZ, Malyshev IY. The phenomenon of adaptive stabilization of structures and protection of the heart. Moscow: Nauka, 1993. p 158. (In Russ.) Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. Москва: Наука, 1993. с. 158. ISBN: 5-02-005749-5.
9. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, et al. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:153-68. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_10.
10. Huang J, Chen Z, Yuan J, et al. Association Between Body Mass Index (BMI) and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in males with hypertension: a community-based cross-section study in North China. *Med Sci Monit*. 2019;15(25):5241-57. doi:10.12659/MSM.914881.
11. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: A systematic review and metaanalysis of literature studies. *J Postgraduate Medicine*. 2017;129(2):224-30. doi:10.1080/00325481.2017.1268903.
12. Phillips R, Alpert B, Schwingshackl A, et al. Inverse relationship between cardio-ankle vascular index and body mass index in healthy children. *J Pediatr*. 2015;167(2):361-5. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.042.
13. Evseyeva ME, Miridzhanyan EM, Babunts IV, et al. Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6-2):77-81. (In Russ.) Евсеева М.Е., Мириджанян Э.М., Бабунц И.В. и др. Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(6-2):77-81. EDN: HTDEMJ.
14. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Nikulina GP, et al. Circadian blood pressure profile and cardiovascular risk factors in young people. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(4):30-4. (In Russ.) Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. и др. Суточный профиль артериального давления и факторы сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(4):30-4. EDN: JJTOZN.
15. Evseyeva ME. Stress-induced rearrangement of the myocardium: time course of structural changes in various types of stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000;130(10):378-81. (In Russ.) Евсеева М.Е. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):378-81.
16. Kähönen E, Lytykäinen LP, Aatola H, et al. Systemic vascular resistance predicts the development of hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Blood Press*. 2020;29(6):362-9. doi:10.1080/08037051.2020.1783992.

## Маскированная неконтролируемая артериальная гипертония у пациентов с нарушением углеводного обмена

Назарова В. В.<sup>1</sup>, Антропова О. Н.<sup>2</sup>, Осипова И. В.<sup>2</sup>, Журавлева А. Н.<sup>1</sup>, Семенова М. И.<sup>2</sup>

**Цель.** Установить частоту маскированной неконтролируемой артериальной гипертонии (АГ) (МНАГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и определить ее клинико-гемодинамические особенности.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 87 пациентов, получавших регулярную гипотензивную терапию АГ и имеющих установленный СД или НТГ. Средний возраст больных 62,6±9,9 года, из них 51,7% женщины, 48,3% — мужчины. С диагнозом СД 2 типа — 77,7%, НТГ — 22,8% больных. Для суточного мониторирования артериального давления (АД) использовался BpLAB (ООО "Петр Телегин"), определялось АД на плечевой артерии и показатели центрального АД в аорте. Проводился анализ факторов риска, оценивалось состояние органов-мишеней. Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Excel Microsoft Office 2007, пакета прикладных программ Statistica 6,0 и 10,0 компании StatSoft, Inc. (США).

**Результаты.** Неконтролируемую АГ имели 59,8%, МНАГ — 18,4% и контролируемую АГ — 21,8% пациентов. Среднедневное и среднечасовое систолическое АД у пациентов с МНАГ и неконтролируемой АГ были сопоставимы. У пациентов с контролируемой АГ по сравнению с МНАГ имелись меньшие значения среднего АД на аорте в дневные и ночные часы на 27,1% ( $p<0,01$ ) и 16,8% ( $p<0,01$ ), соответственно. Показатели АД на аорте были сопоставимы у лиц с МНАГ и неконтролируемой АГ. Бессимптомная гиперурикемия чаще имела у пациентов с неконтролируемой АГ по сравнению с МНАГ и контролируемой АГ на 29,3% и 41,8%, соответственно. При МНАГ по сравнению с контролируемой АГ выявлена большая частота перенесенного инсульта на 18,8%, снижения скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин — на 17,5%, альбуминурии — на 18,8%, гипертрофии левого желудочка — в 2,6 раза.

**Заключение.** Только 41,2% больных с СД и предиабетом достигают целевого уровня офисного АД, каждый второй из этих пациентов имеет МНАГ. МНАГ по сравнению с контролируемой АГ характеризуется большей частотой перенесенного инсульта, поражения почек (снижения скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин и альбуминурия) и сердца (гипертрофии левого желудочка).

**Ключевые слова:** маскированная артериальная гипертония, нарушение углеводного обмена, факторы риска, поражение органов-мишеней.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ЧУЗ Клиническая больница "РЖД-Медицина", Барнаул; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Назарова В. В. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0009-4431-4961, Антропова О. Н.\* — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Осипова И. В. — зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173, Журавлева А. Н. — врач-терапевт, клинический фармаколог, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-8639-5749, Семенова М. И. — студентка, ORCID: 0009-0007-6517-9880.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): antropovaon@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, МНАГ — маскированная неконтролируемая артериальная гипертония, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 28.03.2024

Рецензия получена 10.04.2024

Принята к публикации 08.05.2024



**Для цитирования:** Назарова В. В., Антропова О. Н., Осипова И. В., Журавлева А. Н., Семенова М. И. Маскированная неконтролируемая артериальная гипертония у пациентов с нарушением углеводного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5862. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5862. EDN PCBUXK

## Masked uncontrolled hypertension in patients with impaired carbohydrate metabolism

Nazarova V. V.<sup>1</sup>, Antropova O. N.<sup>2</sup>, Osipova I. V.<sup>2</sup>, Zhuravleva A. N.<sup>1</sup>, Semenova M. I.<sup>2</sup>

**Aim.** To establish the prevalence of masked uncontrolled hypertension (HTN) (MUH) in patients with diabetes or impaired glucose tolerance (IGT) and determine its clinical and hemodynamic characteristics.

**Material and methods.** The study involved 87 patients who received regular antihypertensive therapy for hypertension and had established diabetes or IGT. The mean age of patients was 62,6±9,9 years, of which 51,7% were women, 48,3% — men. Type 2 diabetes was revealed in 77,7%, IGT — 22,8% of patients. For 24-hour blood pressure monitoring, BpLAB system (ООО Petr Telegin) was used; blood pressure (BP) was determined in the brachial artery, central blood pressure — in the aorta. We analyzed risk factors and target organ damage. The results were processed using the Excel Microsoft Office 2007 package and the Statistica 6.0 and 10.0 package from StatSoft, Inc (USA).

**Results.** Uncontrolled hypertension was revealed in 59,8%, MUH — in 18,4%, controlled HTN — 21,8% of patients. Mean daytime and mean nighttime systolic

BP in patients with MUH and uncontrolled HTN were comparable. Patients with controlled hypertension compared with MUH had lower mean day- and nighttime aortic BP by 27,1% ( $p<0,01$ ) and 16,8% ( $p<0,01$ ), respectively. Aortic BP was comparable in individuals with MUH and uncontrolled HTN. Asymptomatic hyperuricemia was more common in patients with uncontrolled HTN compared with MUH and controlled hypertension by 29,3% and 41,8%, respectively. With MUH, compared with controlled HTN, we revealed a higher incidence of stroke by 18,8%, a decrease in glomerular filtration rate  $<60$  ml/min by 17,5%, albuminuria by 18,8%, left ventricular hypertrophy by 2,6 times.

**Conclusion.** Only 41,2% of patients with diabetes and prediabetes achieve the target office BP level, while every second of these patients has MUH. MUH, compared with controlled HTN, is characterized by a higher incidence of stroke, kidney (decrease in glomerular filtration rate  $<60$  ml/min and albuminuria) and heart damage (left ventricular hypertrophy).



**Keywords:** masked hypertension, carbohydrate metabolism disorders, risk factors, target organ damage.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Barnaul; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Nazarova V. V. ORCID: 0009-0009-4431-4961, Antropova O. N.\* ORCID: 0000-0002-6233-7202, Osipova I. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173, Zhuravleva A. N. ORCID: 0000-0002-8639-5749, Semenova M. I. ORCID: 0009-0007-6517-9880.

\*Corresponding author:  
antropovaon@mail.ru

**Received:** 28.03.2024 **Revision Received:** 10.04.2024 **Accepted:** 08.05.2024

**For citation:** Nazarova V. V., Antropova O. N., Osipova I. V., Zhuravleva A. N., Semenova M. I. Masked uncontrolled hypertension in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5862. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5862. EDN PCBUXK

### Ключевые моменты

- Установлено, что маскированная неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) встречается у 18,4% пациентов с нарушением углеводного обмена.
- Показана сопоставимость показателей суточного периферического и аортального давления у лиц с маскированной неконтролируемой и устойчивой неконтролируемой АГ.
- Установлена большая частота поражения органов-мишеней у больных с маскированной неконтролируемой АГ, по сравнению с контролируемой АГ, что определяет прогностическое значение данного фенотипа.

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа продолжает расти во всем мире. СД является кардиоваскулярным фактором, приводящим к развитию и прогрессированию атеросклеротических заболеваний, и входит в число 10 ведущих причин снижения продолжительности жизни [1]. Артериальная гипертония (АГ) часто встречается среди пациентов с СД, но контроль ее по-прежнему является неудовлетворительным [2]. Амбулаторный мониторинг артериального давления (АД) является золотым стандартом диагностики АГ и позволяет выявлять гемодинамические фенотипы: устойчивую нормотензию и АГ, гипертонию белого халата и маскированную АГ. Термин маскированная неконтролируемая АГ (МНАГ) используется для обозначения пациентов, получающих антигипертензивное лечение, имеющих повышенные уровни амбулаторного АД, несмотря на нормальные показатели офисного АД [3]. Однако существует много нерешенных вопросов относительно использования суточного мониторинга АД для управления АГ, поскольку в связи с распространенностью этого заболевания важен клинический инструмент для выявления лиц с высоким риском МНАГ [3, 4].

Имеющиеся литературные данные говорят о том, что роль низкой приверженности и/или несоблю-

### Key messages

- We established that masked uncontrolled hypertension (HTN) occurs in 18,4% of patients with impaired carbohydrate metabolism.
- The comparability of 24-hour peripheral and aortic pressure values in individuals with masked uncontrolled and resistant uncontrolled hypertension has been demonstrated.
- A higher incidence of target organ damage has been established in patients with masked uncontrolled HTN compared with controlled HTN, which determines the prognostic significance of this phenotype.

дения режима лечения в формировании МНАГ не очевидна. Столь же высокая приверженность к антигипертензивным препаратам при МНАГ как у пациентов с контролируемой АГ была продемонстрирована по оценке соблюдения режима терапии, уровня лекарственных препаратов и их метаболитов в моче [5]. В то же время выявление данной формы АГ может быть связано с большим эффектом антигипертензивных препаратов на офисное, а не на амбулаторное АД (при котором оцениваются показатели в ночные и ранние утренние часы), что приводит к формированию у части пациентов маскированной, а не устойчивой АГ. Имеются данные об ассоциации этого состояния с кардиоваскулярными осложнениями, но многие аспекты остаются неясными [6].

Цель работы: установить частоту МНАГ у пациентов с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и определить ее клинико-гемодинамические особенности.

### Материал и методы

В исследовании участвовало 87 пациентов мужского и женского пола, получавших регулярную гипотензивную терапию АГ и имевших ранее установленный диагноз СД или НТГ. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании, возраст <18 или >80 лет, беременность, нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, ин-

фаркт миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения давностью <6 мес., СД 1 типа.

Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение клинического, лабораторного, инструментального исследований, проведение лечебно-профилактических мероприятий. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 10 от 22.11.2023). До включения в исследование было получено письменное информированное согласие.

Возраст больных, включенных в исследование, составил от 41 до 80 лет, средний  $62,6 \pm 9,9$  года, из них 45 (51,7%) женщин, 42 (48,3%) мужчины. Диагноз СД 2 типа установлен в 77,7% случаев, НТГ — 22,8%.

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Гипотензивную терапию получали 100% обследуемых пациентов, из них 19 человек (21,8%) принимали комбинацию из 4 лекарственных препаратов, 39 человек (44,8%) принимали комбинацию из  $\geq 3$  лекарственных препаратов, 29 человек (33,3%) комбинацию из 2 лекарственных препаратов. Исследование было одномоментным (поперечным), рандомизация на группы выполнялась с учетом результатов офисного и амбулаторного измерения АД. Согласно критериям, указанным в таблице 2, пациенты были распределены на группы: контролируемая, неконтролируемая, МНАГ.

У всех участников проводился анализ факторов риска (ФР), оценивалось состояние органов-мишеней и дополнительный риск согласно действующим клиническим рекомендациям (2020г). Для оценки офисного АД использовался автоматический измеритель АД с фиксацией манжеты на плечо "OMRON M2 Basic" с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт.ст. (ESH, 2002). Для суточного мониторирования АД 24 ч использовался прибор VpLAB (ООО "Петр Телегин"), определялось АД на плечевой артерии и показатели центрального АД в аорте. Оценивались такие показатели, как среднее значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное и ночное время, среднее пульсовое АД, степень ночного снижения САД и ДАД, вариабельность АД и величина утреннего подъема АД, показатели АД аорты. Для оценки индекса массы миокарда, относительной толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) проводилась эхокардиография на ультразвуковом аппарате EnVisorC фирмы Philips (Голландия) с датчиком частотой 3,5 МГц по стандартной методике.

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы. Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Excel Microsoft Office 2007, пакета прикладных программ Statistica 6,0 и 10,0 компании StatSoft, Inc. (США). Для оценки распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные оценивались методами описательной статистики и при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm m$ ,

Таблица 1

**Характеристика включенных в исследование пациентов, n (%)**

Показатель	n=87
Статус курения	9 (10,3)
Гиперурикемия	24 (27,5)
Дислипидемия	31 (35,6)
Ожирение	64 (73,5)
Тахикардия покоя (ЧСС >80 уд./мин)	27 (31,0)
Гипертрофия левого желудочка	42 (47,9)
Концентрический тип ремоделирования	38 (43,3)
СКФ <60 мл/мин	23 (26,4)
Альбинурия	6 (6,8)
ПАД >60 мм рт.ст.	57 (65,5)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	14 (16,0)
Перенесенный инсульт	4 (4,5)
Периферический атеросклероз	28 (32,1)
Фибрилляция предсердий	10 (11,5)
Сахарный диабет	65 (74,7)
Нарушение толерантности к глюкозе	23 (26,4)

**Сокращения:** ПАД — пульсовое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**Определение фенотипов АГ**

Фенотип	Офисное АД	Амбулаторное АД
Контролируемая АГ	130-139/<80 мм рт.ст. для пациентов в возрасте старше 65 лет, <130/80 для пациентов младше 65 лет	среднедневное <135 и/или 85 мм рт.ст. и средноночное <120 и/или 70 мм рт.ст.
Неконтролируемая АГ	>130-139/>80 мм рт.ст. для пациентов в возрасте старше 65 лет, >130/80 для пациентов младше 65 лет	среднедневное >135 и/или 85 мм рт.ст. и/или средноночное >120 и/или 70 мм рт.ст.
Маскированная неконтролируемая АГ	130-139/<80 мм рт.ст. для пациентов в возрасте старше 65 лет, <130/80 для пациентов младше 65 лет	среднедневное >135 и/или 85 мм рт.ст. и/или средноночное >120 и/или 70 мм рт.ст.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 3

## Показатели АД у обследованных пациентов (M±m)

Показатель	МНАГ, n=16	Контролируемая АГ, n=19	Неконтролируемая АГ, n=52
<b>Офисное АД</b>			
САД, мм рт.ст.	125,0±11,1**	130,8±3,8**	156,1±18,4
ДАД, мм рт.ст.	79,9±6,0**	80,8±2,0**	93,3±16,2
<b>СМАД</b>			
САД дневное, мм рт.ст.	136,8±11,1	116,7±7,6****	134,1±15,8
САД ночное, мм рт.ст.	131,1±12,5	111,3±3,1****	129,7±19,2
ДАД дневное, мм рт.ст.	80,1±10,0	73,7±6,5	78,6±8,5
ДАД ночное, мм рт.ст.	74,1±7,4	69,3±6,6	73,7±11,4
САДаорт дневное, мм рт.ст.	128,2±10,7	110,4±6,1****	123,9±10,9
САДаорт ночное, мм рт.ст.	123,4±10,9	104,8±4,2***	126,0±16,3
ПАДаорт дневное, мм рт.ст.	46,0±10,7	35,3±4,8****	43,1±11,6
ПАДаорт ночное, мм рт.ст.	45,2±13,6	36,3±6,3*	46,9±15,0
ВарСАД дневное, мм рт.ст.	14,7±3,3	10,8±4,9**	14,6±4,7
ВарСАД ночное, мм рт.ст.	12,6±2,8	8,7±4,8	12,8±3,7
ВарДАД дневное, мм рт.ст.	11,6±3,1	10,6±3,7	12,2±4,1
ВарДАД ночное, мм рт.ст.	9,6±1,5	6,3±2,8****	9,7±3,8
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	58,4±4,8	36,4±3,6	53,1±4,2
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	43,4±6,9	29,8±4,5	40,1±4,9
СИ САД, %	5,3±0,7	4,3±0,6	3,4±0,2
СИ ДАД, %	7,5±,8	6,0±0,8	6,7±0,9

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , — достоверность различий с пациентами с неконтролируемой АГ, ^ —  $p < 0,05$ , ^^ —  $p < 0,01$ , — достоверность различий с пациентами с МНАГ.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, аорт — аортальное, вар — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, МНАГ — маскированная неконтролируемая артериальная гипертония, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

где M — среднее арифметическое (выборочное), а m — стандартная ошибка среднего; при ненормальном распределении — представлена медианой и интерквартильным размахом. Качественные данные были представлены в виде частот встречаемости признака и процентов. Для анализа различий качественных признаков использовался метод хи-квадрата (chi-square). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05, т.е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

По результатам офисного измерения АД 59,8% (52 пациента) имели неконтролируемую АГ. Остальные 41,2% достигли целевого уровня офисного АД, с учетом данных суточного мониторирования АД пациенты этой группы были разделены на тех, кто имеет МНАГ (16 пациентов, 18,4%) и контролируемую АГ (19 пациентов, 21,8%).

Лица с неконтролируемой АГ по сравнению с МНАГ и контролируемой АГ имели большие значения САД на 19,9% ( $p < 0,01$ ) и 12,4% ( $p < 0,01$ ), соответственно, и ДАД на 14,4% ( $p < 0,01$ ) и 13,4% ( $p < 0,01$ ), соответственно. Уровень офисных значений САД и ДАД у пациентов с МНАГ и контролируемой АГ не отли-

чался (табл. 3). Среднедневное и средненочное САД у пациентов с МНАГ и неконтролируемой АГ были сопоставимы, пациенты с контролируемой АГ имели меньшие значения на 12,9% ( $p < 0,01$ ) и 9,3% ( $p < 0,01$ ), соответственно. Средненочное и среднедневное ДАД у пациентов трех групп были сопоставимы. Следует отметить сопоставимый суточный индекс по САД и ДАД у пациентов всех анализируемых групп.

При оценке вариабельности АД выявлена большая вариабельность САД в дневные часы у пациентов с МНАГ и неконтролируемой АГ по сравнению с контролем АД на 26,5% ( $p = 0,05$ ) и 26,0% ( $p = 0,04$ ), соответственно, а также большая вариабельность ДАД в ночные часы на 34,3% ( $p = 0,04$ ) и 35,1% ( $p = 0,04$ ), соответственно. Имелась тенденция к выраженному подъему утреннего САД и ДАД у пациентов с неконтролируемой стабильной и МНАГ по сравнению с контролируемой АГ. Следует отметить, что величина утреннего подъема АД в этих группах была выше нормальных значений.

У пациентов с контролируемой АГ по сравнению с неконтролируемой АГ имелись меньшие значения среднего АД на аорте в дневные и ночные часы на 27,1% ( $p < 0,01$ ) и 16,8% ( $p < 0,01$ ), соответственно. Показатели АД на аорте были сопоставимы у лиц с МНАГ и неконтролируемой АГ.

Таблица 4

**Частота ФР, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний у обследованных больных, n (%)**

Показатель	МНАГ, n=16	Контролируемая АГ, n=19	Неконтролируемая АГ, n=52
Возраст ≥65 лет	4 (25)	1 (20)*	18 (34,6)
Курение	2 (12,5)	0 (0)	7 (13,4)
Гиперурикемия	2 (12,5)*	0 (0)***	22 (41,8)
Дислипидемия	6 (37,5)	2 (40)	23 (43,7)
Ожирение	3 (18,8)	13 (68,4)	48 (92,3)
Сахарный диабет	11 (68,75)	13 (68,4)	41 (78)
НТГ	6 (37,5)	6 (31,5)	11 (21,1)
Перенесенный инсульт	3 (18,75)^	0 (0)	1 (1,9)
СКФ <60 мл/мин	6 (37,5)^	1 (20)	16 (30,4)
ИБС	3 (18,75)	2 (40)	9 (15,2)
Альбуминурия	3 (18,75)^	0 (0)	3 (5,7)
Гипертрофия ЛЖ	13 (81,3)**	6 (31,6)	23 (44,2)
Концентрический тип ремоделирования	10 (62,5)	9 (47,3)	19 (36,5)

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ , достоверность различий с пациентами с неконтролируемой АГ, ^ —  $p < 0,05$ , достоверность различий с пациентами с контролируемой АГ.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МНАГ — маскированная неконтролируемая артериальная гипертензия, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Средний возраст пациентов анализируемых групп не различался, однако пациенты с неконтролируемой АГ чаще были в возрасте старше 65 лет на 14,0% ( $\chi^2=4,576$ ,  $p=0,033$ ) по сравнению с группой контролируемой АГ. Бессимптомная гиперурикемия чаще имела у пациентов с неконтролируемой АГ по сравнению с МНАГ и контролируемой АГ на 29,3% ( $\chi^2=4,760$ ,  $p=0,030$ ) и 41,8% ( $\chi^2=11,648$ ,  $p=0,001$ ), соответственно. Частота ФР при МНАГ и контролируемой АГ была сопоставима. При анализе состояния органов-мишеней при МНАГ по сравнению с контролируемой АГ выявлена большая частота перенесенного инсульта на 18,8% ( $\chi^2=3,896$ ,  $p=0,049$ ), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин — на 17,5% ( $\chi^2=5,641$ ,  $p=0,018$ ), альбуминурии — на 18,8% ( $\chi^2=3,896$ ,  $p=0,049$ ), гипертрофии ЛЖ — в 2,6 раза ( $\chi^2=8,635$ ,  $p=0,004$ ). Больные с МНАГ отличались от пациентов с неконтролируемой АГ только большей частотой гипертрофии ЛЖ ( $\chi^2=6,730$ ,  $p=0,001$ ) (табл. 4).

**Обсуждение**

Наши данные подтверждают, что МНАГ встречается часто и составляет ~20% лечившихся больных с СД и нарушением углеводного обмена, имеется у каждого второго пациента с контролем офисного АД. В исследовании НОТ (Hypertension Optimal Treatment) среди 18790 пациентов в возрасте 50-80 лет имела МНАГ у 25%, контролировали АД — 31% [6]. В португальском регистре, включившем 2540 пациентов, МНАГ была выявлена у 15% [3]. В observationalном исследовании с участием 200 пациентов с СД было определено, что среди пациентов, контролирующих АД по результатам офисной оценки, 56%

имеют МНАГ, причем авторы не обнаружили отличий между демографическими и лабораторными ФР [7]. Результаты системного анализа показывают, что примерно каждый третий пациент, получающий или не получающий антигипертензивное лечение, имеет МНАГ при нормальном офисном АД [8].

В нашем исследовании мы не обнаружили отличий по частоте ФР между контролируемой и МНАГ, была выявлена меньшая частота пожилого возраста и бессимптомной гиперурикемии по сравнению с неконтролируемой АГ. В ранее проведенном исследовании обнаружена большая распространенность маскированной АГ у мужчин и при статусе курения [9]. В когортном исследовании, выявившем 39,8% пациентов с МНАГ, в модель прогнозирования этой формы вошли: возраст, мужской пол, статус курения, офисное САД и ДАД, расчетная СКФ, креатинин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, аланинаминотрансфераза, прием бета-блокатора и тиазидного диуретика. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов были предикторами маскированной АГ [10]. Также проводились исследования, которые доказали взаимосвязь развития маскированной АГ с наличием гиперурикемии независимо от пола, увеличением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) >6,9 и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [4]. Эти данные подчеркивают сложность патофизиологии МНАГ, подразумевают, что различные параметры метаболического синдрома могут иметь воздействие или связь с ее формированием.

В ранее проведенном исследовании у лиц, получавших медикаментозную терапию, изучалась про-

гностическая роль МНАГ по сравнению с контролируемой АГ, выявлено скорректированное отношение рисков (95% доверительный интервал) сердечно-сосудистых событий 2,29 (1,53-3,42) [8]. По данным других авторов пациенты с МНАГ также имели значительно более высокий риск сердечных и цереброваскулярных событий, чем при контролируемом уровне АД, но такой же риск, как и у людей с неконтролируемой АГ [9].

У пациентов с нарушением углеводного обмена мы обнаружили негативное влияние МНАГ на состояние органов-мишеней. Мы выявили большую частоту поражения почек (снижение СКФ <60 мл/мин и альбуминурия) при МНАГ по сравнению с контролируемой АГ. Несколько исследований также показали, что МНАГ связана с развитием хронической болезни почек и его прогрессированием [11], таким образом, расчетная СКФ и альбуминурия являются важными переменными для прогноза МНАГ.

Хотим обратить внимание, что согласно нашим результатам, пациенты с МНАГ имеют повышенный уровень не только плечевого, но и центрального суточного АД. Возможно, именно с этим связана большая частота гипертрофии ЛЖ и поражения почек. Можно считать доказанным, что центральное АД имеет более высокую прогностическую ценность при повреждении органов-мишеней по сравнению с плечевым АД [12]. В исследовании у 1983 пожилых людей показано, что центральное АД в значительной степени связано с поражением органов-мишеней (гипертрофия ЛЖ: скорректированные отношения шансов 2,03, диастолическая дисфункция ЛЖ: 2,29, альбуминурия 1,97), по сравнению с изолированной плечевой гипертензией [13].

## Литература/References

- Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, et al. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):92-8. (In Russ.) Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О. и др. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.
- Geltser BI, Shahgeldyan KI, Kotelnikov VN, et al. Phenotyping of "masked" arterial hypertension based on the results of clustering data from 24-hour blood pressure monitoring. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3286. (In Russ.) Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Котельников В. Н. и др. Фенотипирование "маскированной" артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторинга артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3286. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286.
- Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, et al. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):614-25. doi:10.1093/ajh/hpv157.
- Chernyavina AI, Syuzeva NM. Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(4):376-85. (In Russ.) Чернявина А. И., Сюзева Н. М. Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):376-85. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385.
- Holanger M, Kjeldsen SE, Jamerson K, et al. HOT Study investigators. Smoking and overweight associated with masked uncontrolled hypertension: a Hypertension Optimal Treatment (HOT) Sub-Study. *Blood Press*. 2021;30(1):51-9. doi:10.1080/08037051.2020.1787815.
- Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, et al. Masked Uncontrolled Hypertension Is Not Attributable to Medication Nonadherence. *Hypertension*. 2019;74(3):652-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13258.
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20. doi:10.1056/NEJMoa1712231.
- Hung MH, Shih LC, Wang YC, et al. Prediction of Masked Hypertension and Masked Uncontrolled Hypertension Using Machine Learning. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:778306. doi:10.3389/fcvm.2021.778306.
- Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):102-11. doi:10.1016/j.hlc.2019.08.006.
- Rahman M, Wang X, Bundy JD, et al. Prognostic Significance of Ambulatory BP Monitoring in CKD: A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2609-21. doi:10.1681/ASN.2020030236.
- Lamarche F, Agharazii M, Madore F, et al. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. *Hypertension*. 2021;77(2):319-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16163.
- Yu S, Xiong J, Lu Y, et al. The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(3):211-9. doi:10.1016/j.jash.2017.12.013.

Учитывая, что решение о коррекции лечения принимается на основании плечевого АД, полученные данные могут иметь важное практическое значение. В исследовании BP GUIDE, в котором контроль за лечением проводился на основе офисного АД, самоконтроля и 24-ч амбулаторного АД, 16% пациентов прекратили прием антигипертензивных препаратов и поддерживали контроль плечевого АД, однако сохраняли повышенное центральное АД [14]. Таким образом, добавление оценки центрального аортального давления для управления АГ может быть перспективным с позиции наилучшего управления риском.

## Заключение

1. Только 41,2% больных с СД и предиабетом достигают целевого уровня офисного АД, каждый второй из этих пациентов имеет МНАГ.

2. Пациенты с МНАГ характеризуются сопоставимым с контролируемой АГ уровнем офисного АД, но более высокими значениями САД и пульсового АД на плечевой артерии и аорте, вариабельности САД в дневные часы и ДАД в ночные часы, которые сопоставимы с неконтролируемой АГ. Суточный индекс по САД и ДАД у пациентов анализируемых групп не отличается.

3. Частота ФР при МНАГ и контролируемой АГ была сопоставима, но МНАГ характеризуется большей частотой перенесенного инсульта, поражения почек (снижения СКФ <60 мл/мин и альбуминурия) и сердца (гипертрофии ЛЖ).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Значение эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: пилотное исследование

Миклишанская С. В.<sup>1</sup>, Мазур Н. А.<sup>1</sup>, Чапурных А. В.<sup>1,3</sup>, Саидова М. А.<sup>2</sup>, Нарусов О. Ю.<sup>2</sup>, Орловский С. А.<sup>4</sup>

**Цель.** Оценить значение индекса массы тела (ИМТ), депо висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в развитии фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование было включено 24 человека с изолированной артериальной гипертензией (АГ) и 28 человек с АГ в сочетании с ФП. Медиана возраста больных составила 61,5 [53,8;69,0] лет. В ходе наблюдательного исследования оценивались антропометрические параметры роста, массы, ИМТ, процент ВЖТ, толщина ЭЖТ и размеры камер сердца. Измерение роста осуществлялось при помощи металлического ростомера с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1 "Диакомс"; результаты измерения выражались в сантиметрах. Измерение веса, ИМТ, процента ВЖТ проводилось при помощи монитора состава тела Omron BF-508 (Omron, Япония). Толщину ЭЖТ и размеры камер сердца оценивали при помощи двухмерной эхокардиографии. При анализе результатов для оценки независимого вклада выделенных факторов, ассоциированных с наличием заболевания, были использованы модели однофакторной логистической регрессии.

**Результаты.** Больные с АГ с ФП и без ФП были сопоставимы по ИМТ и содержанию ВЖТ. При этом содержание ЭЖТ было значимо больше в группе больных АГ с ФП и составило 7,0 [5,0;8,2] мм и 6,0 [4,5;7,0] мм ( $p=0,027$ ) в группе АГ с ФП и без ФП, соответственно.

Объем левого предсердия (ЛП) составил 70 [55,2;83,0] мл и 52 [45,5;59,0] мл ( $p=0,003$ ) в группе АГ с ФП и без ФП, соответственно. В ходе анализа выявлена наибольшая значимость ЭЖТ и объема ЛП в плане предсказания развития ФП по данным однофакторной модели. Значимого влияния показателя ВЖТ с помощью моделей логистической регрессии выявлено не было.

**Заключение.** У больных АГ с ФП и без ФП при сопоставимом уровне ИМТ и ВЖТ были выявлены различия в толщине ЭЖТ и объеме ЛП. По данным однофакторного анализа нельзя сказать какой из этих факторов имеет преимущество при развитии ФП. Тем не менее, даже несмотря на ограниченную выборку, было выявлено, что депо ЭЖТ более значимо, чем депо ВЖТ и ИМТ в предсказании риска развития ФП.

Данные о том, что депо ЭЖТ и объем ЛП одинаково действуют на риск развития аритмии, свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП необходимо лечить не только АГ, но и скрытое ожирение, о котором мы можем судить по толщине ЭЖТ.

**Ключевые слова:** эпикардиальная жировая ткань, фибрилляция предсердий, левое предсердие, висцеральная жировая ткань, артериальная гипертензия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Благодарим руководство и сотрудников ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" МЗ России за возможность проведения исследования.

Благодарим руководство и сотрудников ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России за возможность проведения исследования.

<sup>1</sup>Российская медицинская академия НПО, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва; <sup>3</sup>ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Миклишанская С. В.\* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-1009-099X, Мазур Н. А. — д.м.н., профессор, почетный зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0003-0984-1562, Чапурных А. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5517-855X, Саидова М. А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, руководитель отдела, зав. отделением ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Нарусов О. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-2960-0950, Орловский С. А. — медицинский статистик, аспирант мехмата, ORCID: 0009-0006-7583-7261.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kvant83@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 21.10.2023

Рецензия получена 29.01.2024

Принята к публикации 03.05.2024



**Для цитирования:** Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Чапурных А. В., Саидова М. А., Нарусов О. Ю., Орловский С. А. Значение эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5659. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5659. EDN SYGWZE

## Contribution of epicardial adipose tissue to atrial fibrillation development in patients with arterial hypertension: a pilot study

Miklishanskaya S. V.<sup>1</sup>, Mazur N. A.<sup>1</sup>, Chapurnykh A. V.<sup>1,3</sup>, Saidova M. A.<sup>2</sup>, Narusov O. Yu.<sup>2</sup>, Orlovsky S. A.<sup>4</sup>

**Aim.** To evaluate the value of body mass index (BMI), visceral adipose tissue (VAT) and epicardial adipose tissue (EAT) depots in the development of atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The study included 24 people with isolated hypertension (HTN) and 28 people with HTN in combination with AF. The median age of patients was 61,5 [53,8;69,0] years. The observational study assessed height, weight, BMI, proportion of VAT, EAT thickness, and cardiac chamber sizes. Height was measured using a metal height meter Rm-1 "Diakoms"; the results were expressed in centimeters. Weight, BMI, and VAT proportion were measured using an Omron BF-508 body composition monitor (Omron, Japan). EAT thickness and cardiac

chamber sizes were assessed using two-dimensional echocardiography. Univariate logistic regression models were used to assess the independent contribution of the identified factors associated with the disease presence.

**Results.** Hypertensive patients with and without AF were comparable in terms of BMI and VAT content. At the same time, the EAT content was significantly higher in the group of patients with HTN and AF and amounted to 7,0 [5,0;8,2] mm and 6,0 [4,5;7,0] mm ( $p=0,027$ ) in the group HTN with and without AF, respectively.

Left atrial (LA) volume was 70 [55,2;83,0] ml and 52 [45,5;59,0] ml ( $p=0,003$ ) in the hypertensive group with and without AF, respectively. Univariate analysis revealed

the greatest significance of EAT and LA volume in terms of AF prediction. Logistic regression models did not reveal significant effect of VAT.

**Conclusion.** In hypertensive patients with and without AF at comparable levels of BMI and VAT, differences in EAT thickness and LA volume were identified. Univariate analysis showed that these factors have an advantage in the development of AF. However, even despite the limited sample, the EAT depot was found to be more significant than the VAT depot and BMI in predicting the AF risk.

The data that EAT depot and LA volume have the same effect on the arrhythmia risk indicates that patients with AF should be treated not only for hypertension, but also hidden obesity, which we can judge by EAT thickness.

**Keywords:** epicardial adipose tissue, atrial fibrillation, left atrium, visceral adipose tissue, hypertension.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgements.** We thank the management and staff of the Federal State Budgetary Institution "NMICC named after E. I. Chazov" of the Ministry of Health of Russia for the opportunity to conduct research. We thank the management and staff of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation for the opportunity to conduct research.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; <sup>2</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>3</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Miklshanskaya S. V.\* ORCID: 0000-0002-1009-099X, Mazur N. A. ORCID: 0000-0003-0984-1562, Chapurnykh A. V. ORCID: 0000-0001-5517-855X, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Narusov O. Yu. ORCID: 0000-0003-2960-0950, Orlovsky S. A. ORCID: 0009-0006-7583-7261.

\*Corresponding author:  
kvant83@list.ru

**Received:** 21.10.2023 **Revision Received:** 29.01.2024 **Accepted:** 03.05.2024

**For citation:** Miklshanskaya S. V., Mazur N. A., Chapurnykh A. V., Saidova M. A., Narusov O. Yu., Orlovsky S. A. Contribution of epicardial adipose tissue to atrial fibrillation development in patients with arterial hypertension: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5659. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5659. EDN SYGWZE

### Ключевые моменты

- Увеличение индекса массы тела (ИМТ) сопряжено с ростом случаев развития фибрилляции предсердий (ФП). Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) связана с более высоким профилем сердечно-сосудистого риска по сравнению с ИМТ.
- У больных артериальной гипертензией с ФП и без ФП при сопоставимом уровне ИМТ и ВЖТ были выявлены различия в толщине эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). Толщина ЭЖТ была значимо выше у больных с ФП по сравнению с больными без ФП. Кроме того, при построении однофакторной модели риска развития ФП было выявлено, что депо ЭЖТ более значимо, чем депо ВЖТ и ИМТ в предсказании риска развития ФП.
- Определение ЭЖТ может быть полезно в выявлении лиц, у которых ФП связана с наличием ожирения, а также групп риска развития ФП и своевременного начала профилактики развития ФП, в т.ч. за счет снижения веса при помощи немедикаментозных и медикаментозных средств.

Глобальная распространенность ожирения достигла масштабов эпидемии, параллельно с ростом случаев фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Данные эпидемиологических когортных исследований подтверждают роль ожирения как независимого фактора риска (ФР) ФП [2-5].

Риск развития ФП увеличивается на 4% при повышении индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м<sup>2</sup> и на

### Key messages

- An increase in body mass index (BMI) is associated with an increase in the incidence of atrial fibrillation (AF). Visceral adipose tissue (VAT) is associated with a higher cardiovascular risk profile compared with BMI.
- In hypertensive patients with and without AF at comparable levels of BMI and VAT, differences in epicardial adipose tissue (EAT) thickness were identified. EAT thickness was significantly higher in patients with AF compared to patients without AF. In addition, univariate model of the AF risk revealed that the EAT depot is more significant than the VAT depot and BMI in predicting the AF risk.
- EAT determination can be useful in identifying individuals in whom AF is associated with obesity, as well as groups at risk of AF and timely initiation of AF prevention, including through weight loss using non-pharmacological and pharmacological approaches.

29% при повышении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> [2]. Данные из Фрамингемского и других исследований показали, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) связана с более высоким профилем сердечно-сосудистого риска по сравнению с ИМТ. Дальнейшие исследования выявили значимость эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) при развитии и прогрессировании таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ФП, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6].

В нашем исследовании мы решили оценить значение толщины ЭЖТ, содержание ВЖТ, переднезаднего размера левого предсердия (ЛП), объема ЛП, для развития ФП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 3 степени, поступающих для стационарного лечения.

### Материал и методы

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

В исследование было включено 24 пациента с изолированной АГ и 28 пациентов с АГ в сочетании с ФП. Медиана возраста больных составила 61,5 [53,8;69,0] лет.

Возрастные границы включения в исследование 45-75 лет, т.к. это стандартный возраст начала и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных. Такими рамками мы ограничили случаи раннего начала АГ или ФП и больных старческого возраста.

Критерии не включения: ИБС, острый коронарный синдром, почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); снижение фракции выброса <40%; хроническая сердечная недостаточность с признаками застоя жидкости; гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная кардиомиопатия; врожденные и приобретенные пороки сердца; любое острое заболевание. Подобные заболевания требуют экстренного лечения и способны исказить полученные нами данные.

В ходе наблюдательного исследования оценивались антропометрические параметры роста, веса, ИМТ, процент жировой ткани и отдельно процент ВЖТ, толщина ЭЖТ, размеры камер сердца.

Измерение роста осуществлялось при помощи металлического ростомера с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1 "Диакос", результаты измерения выражались в сантиметрах. Измерение веса, ИМТ, процента общей и процента ВЖТ проводилось при помощи монитора состава тела Omron BF-508 (Omron, Япония). Монитор состава тела Omron BF-508 измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического импеданса. Биоэлектрический импеданс работает через датчики, которые располагаются на платформе прибора под ногами. Когда человек встает на прибор, чрезвычайно слабый электрический ток с частотой 50 кГц и силой <500 мкА поднимается по ноге вверх, идет через таз, измеряя сопротивление тканей, и возвращается через другую ногу в прибор. Затем датчики в приборе измеряют уровень сопротивления выходного тока.

Как правило, чем выше сопротивление, тем больше процент жира в организме. Это происходит из-за того, что жировая ткань содержит меньше воды, чем мышцы, поэтому току сложнее пройти по жировой ткани, чем по мышечной.

Мышечная ткань и кровеносные сосуды содержат больше воды, легко пропускают электрический ток и имеют низкое сопротивление. Жировая ткань содержит меньше воды и сложнее пропускает электрический ток, поэтому имеет высокое сопротивление. При этом жировая ткань в зависимости от локализации имеет также разную плотность и сопротивляемость. Метод биоэлектрического импеданса безопасно консолидирует показания электрического сопротивления с расстоянием, через которое проходит ток по телу. Затем по математической формуле, которая объединяет такие параметры, как уровень электрического сопротивления, с введенными данными пациента (возраст, рост и пол), рассчитывается и на дисплее отображается уровень висцерального жира и процент общего жира в организме [7].

Размеры камер сердца и толщину ЭЖТ оценивали при помощи двухмерной эхокардиографии на эхокардиографе Philips Sonos 5500, согласно методике, разработанной Iacobellis G, et al. (2003г) [8]. ЭЖТ визуализировали в стандартной парастернальной позиции по длинной оси как эхо-негативное пространство между наружной стенкой миокарда правого желудочка (ПЖ) и висцеральным листком перикарда и измеряли перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы.

Для оценки независимого вклада предикторов в риск развития заболевания проводился анализ с использованием логистической регрессии. При анализе результатов были использованы модели однофакторной логистической регрессии. Для многофакторного анализа требовалось большее количество наблюдений.

Для численной оценки независимого вклада предиктора и риска развития заболевания оценивали отношение шансов (с 95% доверительным интервалом) для стандартизированных предикторов, входящих в модель. Таким образом, отношение шансов для непрерывных предикторов отображает во сколько раз вырастет шанс заболеть при увеличении предиктора на одно стандартное отклонение. При сравнении различных моделей регрессии нужно обращать внимание на отношение шансов, чем они больше, тем сильнее влияния предиктора, поэтому говорить "об одинаковой значимости" не стоит, т.к. значимость и вклад предикторов всегда отличается. Правильно говорить о том, что на основании данных исследований невозможно сделать вывод, что один предиктор вносит больший вклад, чем другой, если оба они имеют значимость в однофакторной и многофакторной модели. Уровень значимости для проверяемых



Таблица 1

Характеристика групп больных с АГ с наличием и отсутствием ФП

Показатели	АГ без ФП	АГ с ФП	р-значение
Количество больных, чел.	24	28	
Возраст, лет	59,0 [51;66]	63,0 [55,5;69,0]	0,334
Пол, мужчины, %	25%	32%	0,760
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 [28,3;36,6]	32,2 [28,4;39,9]	0,508
ВЖТ, %	12,5 [10,0;16,0]	13,0 [11,8;15,0]	0,605
ЭЖТ, мм	6,0 [4,5;7,0]	7,0 [5,0;8,2]	0,027
ПЗР ЛП, см	3,7 [3,5;4,0]	4,1 [3,8;4,4]	0,007
ЛП, мл	52,0 [45,5;59,0]	70 [55,2;83,0]	0,002
ЛП индекс, мл/м <sup>2</sup>	27,0 [22,4;30,4]	32,2 [27,8;36,3]	0,007
КДР, см	5,0 [4,7;5,2]	5,1 [4,9;5,3]	0,083
КСР, см	3,0 [2,8;3,3]	3,2 [3,0;3,5]	0,053
МЖП, см	1,0 [0,9;1,0]	1,0 [0,9;1,0]	0,230
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,9;1,0]	1,0 [0,9;1,0]	0,306
ММ, г	169 [149;194]	188 [161;211]	0,120
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	84,4 [73,8;93,9]	88,4 [78,8;101,2]	0,260
ФВ, %	60 [60;60]	60 [60;60]	0,180
ПП, см <sup>2</sup>	13,8 [13,0;16,0]	16,0 [15,0;18,0]	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,7 [2,4;2,7]	2,8 [2,5;2,9]	0,142
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0;2,4]	1,3 [1,0;1,6]	0,178
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,3;6,4]	5,7 [5,2;6,2]	0,754
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,4]	1,3 [1,1;1,6]	0,654

**Примечание:** р — достигнутый уровень значимости для критерия Манна-Уитни. Данные в таблице представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, соответственно.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛП мл — объем левого предсердия, ЛП индекс — индексированный объем левого предсердия, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ММ — масса миокарда левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ПЗР — переднезадний размер, ПП — площадь правого предсердия, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

статистических гипотез принимался равным 0,05. Согласно расчету размера выборки, мощность нашего исследования колеблется от 0,60 (табл. 1) до 0,80 (табл. 2).

Следует отметить, что мощность отвечает за вероятность получения ложно-отрицательного результата, тогда как у нас по ЭЖТ (табл. 1) получен положительный результат, поэтому высокая мощность нам не так важна.

Основные выводы исследования сделаны на примере однофакторных моделей, где мощность исследования и количество включенных пациентов соответствуют поставленной задаче.

Кроме того, данные, полученные в исследовании, соответствуют тенденциям, выявленным в мировой практике, и имеют клиническое объяснение.

Таблица 2

Предсказательная значимость объема ЛП, ПЗР ЛП, толщины ЭЖТ и процента ВЖТ в развитии ФП

Предиктор	Однофакторные модели		
	ОШ	95% ДИ	р-значение
ЭЖТ, мм	2,446	1,054-5,675	0,037
ВЖТ, %	1,534	0,766-3,075	0,228
ЛП, см	2,509	1,108-5,680	0,027
КДР ЛЖ, см	1,319	0,653-2,665	0,441
ЛП, мл	3,206	1,364-7,536	0,008
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	4,346	1,406-13,435	0,011

**Примечание:** р — достигнутый уровень значимости.

**Сокращения:** ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — переднезадний размер левого предсердия, ОШ — отношение шансов, ПП — площадь правого предсердия, ЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

## Результаты

Группы больных с изолированной АГ и АГ в сочетании с ФП были сопоставимы по возрасту и полу, ИМТ, содержанию ВЖТ.

При этом содержание ЭЖТ достоверно различалось и составило 6,0 [4,5;7,0] мм и 7,0 [5,0;8,2] мм в группе АГ без ФП и в группе АГ с ФП, соответственно.

Также у больных АГ с ФП были достоверно больше переднезадний размер и объем ЛП. Подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

Для оценки независимого вклада ВЖТ, ЭЖТ, переднезаднего размера ЛП, объема ЛП, конечно-диастолического размера левого желудочка, площади правого предсердия в развитие ФП были построены модели однофакторной логистической регрессии (табл. 2). Для построения многофакторной логистической регрессии было недостаточно наблюдений.

Все однофакторные модели кроме показателя ВЖТ показали значимость, однако модели с ЭЖТ, переднезадним размером ЛП и объемом ЛП показали наибольшую значимость в развитии ФП (табл. 2). Это дополнительно свидетельствует, что на развитие аритмии помимо увеличения ЛП также влияет эпикардиальное ожирение с местным влиянием на заднюю стенку ЛП. Данные о том, что депо ЭЖТ и объема ЛП одинаково действуют на риск развития аритмии, свидетельствует о том, что у пациентов с ФП необходимо лечить не только АГ, но и скрытое ожирение, о котором мы можем судить по толщине ЭЖТ. Таким образом, можно смело полагать и доказывать, что уменьшение толщины ЭЖТ (по сути, снижение массы тела на 10%) является вторым по значимости способом борьбы с ФП (после контроля АГ) [9].

## Обсуждение

ЭЖТ располагается между миокардом и висцеральным перикардом, покрывая до 80% поверхности сердца. На сердце ЭЖТ располагается преимущественно

за свободной стенкой ПЖ, за ЛП, за верхушкой сердца, в атриовентрикулярной и межжелудочковой борозде и по ходу коронарных артерий. У здоровых худощавых субъектов масса ЭЖТ в среднем составляет 100 г. Масса ЭЖТ может увеличиваться более чем до 400 г у больных сахарным диабетом 2 типа, иногда достигая 800 г. ЭЖТ имеет общее эмбриональное происхождение с ВЖТ и кровоснабжается коронарными артериями. Следует отметить, что толщина и объем ЭЖТ редко соотносятся с ИМТ, возрастом или массой сердечной мышцы в клинических исследованиях [10].

В физиологических условиях ЭЖТ способна аккумулировать высокие концентрации свободных жирных кислот, предохраняя миокард от липотоксичности и высвобождая при необходимости свободные жирные кислоты, которые являются основными метаболитами кардиомиоцитов, кроме того, ЭЖТ предохраняет коронарные артерии от перерастяжения и скручивания при сокращении сердца. В физиологических условиях ЭЖТ участвует в регуляции воспаления, влияя на уровень провоспалительных цитокинов, стимулируя выработку оксида азота и снижая окислительный стресс [11, 12]. Неблагоприятные эффекты ЭЖТ связывают с развитием воспаления [6, 13, 14].

Нормальные значения ЭЖТ варьируют от 5 до 7 мм [12]. До конца не ясно является ли ЭЖТ триггером развития ФП или она отвечает лишь за развитие субстрата ФП.

ЭЖТ способствует формированию субстрата ФП посредством ряда механизмов: Первый — прямая инфильтрация миокарда адипоцитами, что приводит к образованию тканевой и электрической неоднородности, после структурного ремоделирования ЛП.

Второй механизм — индукция воспаления и фиброза в миокарде вследствие секреции провоспалительных цитокинов самой жировой тканью.

Третий механизм связан с повышением адренергической активности: активацией ганглиозных сплетений, расположенных в ЭЖТ, предположительно в результате повышения содержания катехоламинов в жировой ткани или в результате изменения тока кальция [15-19].

Данные исследований свидетельствуют, что объем, толщина и масса ЭЖТ больше у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [13, 17-22], в свою очередь, толщина ЭЖТ более выражена у больных с персистентной ФП, по сравнению с пароксизмальной ФП [12, 20, 23-25].

В нашей работе у больных АГ с ФП и без ФП, при сопоставимом уровне ИМТ и содержания ВЖТ, были выявлены различия в толщине ЭЖТ. Толщина ЭЖТ была значимо выше у больных с ФП по сравнению с больными без ФП. Кроме того, при построении однофакторных моделей риска развития ФП была выявлена высокая значимость ЭЖТ в развитии аритмии.

Эти данные согласуются с данными предшествующих публикаций, в которых была показана большая

значимость ЭЖТ в сравнении с ВЖТ и ИМТ в развитии и поддержании аритмии, т.к. показано, что ЭЖТ способна создавать и поддерживать субстрат для развития аритмии [26], при этом жирные кислоты при висцеральном ожирении в большей степени накапливаются в миокарде желудочков, создавая субстрат для развития диастолической дисфункции и расширения ЛП, что может служить триггером развития пароксизмальной формы ФП [6, 10, 15-17].

Важно учесть, что ФП — это прогрессирующее заболевание, модификация ФР и снижение веса может замедлить развитие заболевания [9].

Появляется все больше доказательств, что агрессивное управление ФР у пациентов с ФП уменьшает симптомы и степень выраженности ФП. Целый ряд исследований обнаружил значительное снижение частоты и продолжительности пароксизмов ФП и лучшую выживаемость больных, связанную с потерей веса [4, 9, 27].

Исследование REVERSE-AF одно из первых продемонстрировало переход персистентной аритмии у 88% больных при снижении веса  $\geq 10\%$  и контроле других ФР аритмии. Группа больных, снизивших вес на  $\geq 10\%$ , состояла из 135 человек, 61% мужчины, средний возраст  $65 \pm 11$  лет, ИМТ  $33,6 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, у 54% была пароксизмальная аритмия, у 46% персистентная аритмия, АГ была у 81%, сахарный диабет у 30%, нарушения толерантности к глюкозе у 13%, гиперлипидемия у 49% и ИБС у 16% больных [9].

В другом подобном исследовании с использованием бариатрической хирургии для снижения веса было выявлено, что снижение веса на 25% при создании обходного анастомоза желудка было связано с уменьшением тяжести аритмии (переход из персистентной в пароксизмальную или прекращение аритмии, уменьшение числа и длительности пароксизмов аритмии) на 71%. При рукавной гастрэктомии снижение веса составило 19% и уменьшение тяжести аритмии 56%, при бандажировании желудка 16% и 50%, соответственно. Это исследование еще раз иллюстрирует важность снижения веса и модификации ФР в лечении ФП [27].

Диетическое вмешательство и бариатрическая хирургия показали большую значимость в снижении ЭЖТ по сравнению с физическими упражнениями, при этом снижение ИМТ лучше всего коррелирует со снижением ЭЖТ в контексте диетических изменений [6].

Беркович А. и др. продемонстрировали в большой израильской когорте из 18290 мужчин и женщин, что избыточный вес и ожирение связаны с более высоким риском ФП и снижение веса соответствует уменьшению риска развития ФП. Они сообщили о снижении частоты ФП на 7% на каждый 1 кг/м<sup>2</sup> снижения ИМТ. Учитывая, что ожирение ассоци-

ируется с такими состояниями, как диабет и гипертония, влияние на эти ФР еще больше позволяет контролировать степень прогрессирования ФП [4].

**Ограничения исследования.** Данное исследование является частью более крупного исследования по оценке взаимосвязи депо висцеральной и ЭЖТ с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ограничением данного пилотного исследования является небольшой размер выборки, тем не менее, несмотря на малую выборку, можно использовать данные, полученные в исследовании. Причём лучше опираться на однофакторные модели, требующие меньшей выборки для получения необходимой мощности исследования.

### Заключение

У больных АГ с ФП и без ФП при сопоставимом уровне ИМТ и ВЖТ были выявлены различия в толщине ЭЖТ и объеме ЛП. По данным однофакторного анализа нельзя сказать, какой из этих факторов име-

ет преимущество при развитии ФП. Тем не менее по данным однофакторных моделей риска развития ФП было выявлено, что депо ЭЖТ более значимо, чем депо ВЖТ и ИМТ в предсказании риска развития ФП.

Данные о том, что депо ЭЖТ и объем ЛП одинаково действуют на риск развития аритмии, свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП необходимо лечить не только АГ, но и скрытое ожирение, о котором мы можем судить по толщине ЭЖТ.

**Благодарности.** Благодарим руководство и сотрудников ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" МЗ России за возможность проведения исследования. Благодарим руководство и сотрудников ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России за возможность проведения исследования.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Javed S, Gupta D, Lip G. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7:59-67. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa013.
- Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e750-e772. doi:10.1161/CIR.0000000000000748.
- Foy AH, Mandrola J, Liu G, et al. Relation of obesity to new-onset atrial fibrillation and atrial flutter in adults. *Am J Cardiol.* 2018;121:1072-5. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.019.
- Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults. *Am Heart J.* 2016;173:41-8. doi:10.1016/j.ahj.2015.11.016.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Гатаулин Р. Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728880020194109114.
- Vyas V, Hunter R, Longhi P, Finlay M. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation. *Europace.* 2020;22:1609-18. doi:10.1093/europace/euaa214.
- Mikliskhanskaya SV, Saidova MA, Orlovskiy AA, et al. Differences in the accumulation of visceral and epicardial adipose tissues in patients with and without coronary heart disease. *RMJ.* 2021;(2):13-7. (In Russ.) Миклишанская С. В., Саидова М. А., Орловский А. А. и др. Различия в накоплении висцеральной и эпикардиальной жировой ткани у больных с ишемической болезнью сердца и без нее. *РМЖ.* 2021;(2):13-7.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11:304-10. doi:10.1038/oby.2003.45.
- Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. Prevention and Regressive Effect of Weight-Loss and Risk Factor Modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace.* 2018;20:1929-35. doi:10.1093/europace/euy117.
- Le Jemtel T, Samson R, Ayinapudi K, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Disease. *Current Hypertension Reports.* 2019;21:36. doi:10.1007/s11906-019-0939-6.
- Monti CB, Codari M, De Cecco CN, et al. Novel imaging biomarkers: epicardial adipose tissue evaluation. *Br J Radiol.* 2019;93:20190770. doi:10.1259/bjr.20190770.
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:593-606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9.
- Konwerski M, Gasecka A, Opolski G, et al. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review. *Biology.* 2022;11:355. doi:10.3390/biology11030355.
- Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4343. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л. и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560407120214343.
- Ilyushenkova J, Sazonova S, Popov E, et al. Radiomic phenotype of epicardial adipose tissue in the prognosis of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with lone atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2022;38:682-93. doi:10.1002/joa3.12760.
- Krishnan A, Chilton E, Raman J, et al. Are Interactions between Epicardial Adipose Tissue, Cardiac Fibroblasts and Cardiac Myocytes Instrumental in Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation? *Cells.* 2021;10:2501. doi:10.3390/cells10092501.
- Conte M, Petraglia L, Cabaro S, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:932262. doi:10.3389/fcvm.2022.932262.
- Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(5):582-9. (In Russ.) Драккина О. М., Николаева М. В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):316-25. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):316-25. doi:10.14341/omet12614.
- Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017;19:747-52. doi:10.1093/europace/euw398.
- van Rosendaal AR, Dimitriu-Leen AC, van Rosendaal PJ, et al. Association Between Posterior Left Atrial Adipose Tissue Mass and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004614. doi:10.1161/CIRCEP.116.004614.
- van Rosendaal A, Smit J, El'Mahdiui M, et al. Association between left atrial epicardial fat, left atrial volume, and the severity of atrial fibrillation. *Europace.* 2022;24:1223-8. doi:10.1093/europace/euac031.
- Zhu W, Zhang H, Guo L, Hong K. Relationship between epicardial adipose tissue volume and atrial fibrillation. *Herz.* 2016;41:421-7. doi:10.1007/s00059-015-4387-z.
- Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of general adiposity and epicardial fat with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:1-15. doi:10.1161/CIRCEP.116.004378.
- Hammach N, Pegorer-Sfes H, Benali K, et al. Is There an Association between Epicardial Adipose Tissue and Outcomes after Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation? *J. Clin. Med.* 2021;10:3037. doi:10.3390/jcm10143037.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(7):178-84. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7):178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
- Donnellan E, Wazni O, Elshazly M, et al. Impact of Bariatric Surgery on Atrial Fibrillation Type. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13:e007626. doi:10.1161/CIRCEP.119.007626.

## Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

Яхонтов Д. А.<sup>1</sup>, Останина Ю. О.<sup>1</sup>, Лукинов В. Л.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить частоту синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) и толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА).

**Материал и методы.** В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС 1-3 функционального класса (ФК) с пограничными (50-70%) стенозами КА. Первую группу составили больные с повышенной тЭЖТ — 57 (28,4%) человек, вторую — без увеличения тЭЖТ — 144 (71,6%). тЭЖТ определяли в процессе ультразвукового исследования сердца. Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N производства FUKUDA DENSHI (Япония). Относительная длина теломер определялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Всем пациентам проводили коронароангиографию.

**Результаты.** Средняя тЭЖТ в 1 группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм, во 2 группе — 3,00 [2,30; 4,00] мм ( $p < 0,001$ ). У больных 1 группы в более молодом возрасте дебютировали артериальная гипертензия ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p < 0,001$ ) в целом и инфаркт миокарда ( $p = 0,003$ ) в частности. В обеих группах значимо не различались частота ожирения, сахарный диабет 2 типа, ФК стенокардии, а также частота приема представителей всех четырех основных групп антиангинальных препаратов. СРСС достоверно чаще определялся в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и висцеральным ожирением ( $p < 0,001$ ). Относительная длина теломер была меньше, а скорость распространения пульсовой волны была выше в этой группе ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ имеют более высокую частоту СРСС, несмотря на одинаковую с группой больных без увеличенной тЭЖТ частоту ожирения, сахарный диабет и ФК стенокардии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, эпикардиальная жировая ткань, синдром раннего сосудистого старения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБУН Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Останина Ю. О.\* — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4810-4795, Лукинов В. Л. — к.ф.-м.н., с.н.с., зав. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ORCID: 0000-0002-3411-508X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
julia679@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДТ — длина теломер, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарная артерия, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СЛСИ — сердечно-лodgeжный сосудистый индекс, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРСС — синдром раннего сосудистого старения, ФК — функциональный класс, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Рукопись получена 14.02.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



**Для цитирования:** Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Лукинов В. Л. Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5799. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5799. EDN FFFWKV

## Epicardial fat thickness as a component of early vascular aging in patients with coronary artery disease with borderline coronary stenosis

Yakhontov D. A.<sup>1</sup>, Ostanina Yu. O.<sup>1</sup>, Lukinov V. L.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the incidence of early vascular aging (EVA) and epicardial fat thickness (EFT) in patients with stable coronary artery disease (CAD) with borderline stenosis.

**Material and methods.** The study involved 201 patients with class 1-3 stable CAD with borderline (50-70%) stenosis. The first group consisted of 57 (28,4%) patients with increased EFT, the second ( $n=144$  (71,6%)) — without increased EFT. EFT was determined by cardiac ultrasound. Vascular wall stiffness was assessed using a VaSera VS-1500N sphygmomanometer manufactured by FUKUDA DENSHI (Japan). Relative telomere length was determined by real-time PCR. All patients underwent coronary angiography.

**Results.** The mean EFT in group 1 was 6,00 [5,00; 6,50] mm, in group 2 — 3,00 [2,30; 4,00] mm ( $p < 0,001$ ). In patients of group 1, hypertension ( $p < 0,001$ ), CAD ( $p < 0,001$ ) in general and myocardial infarction ( $p = 0,003$ ) in particular debuted at a younger age. In both groups, the incidence of obesity, type 2 diabetes, angina, and the intake rate of all four main groups of antianginal drugs did not differ significantly. Early vascular aging was significantly more often detected in the group of patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis and visceral

obesity ( $p < 0,001$ ). Relative telomere length was shorter and pulse wave velocity was higher in this group ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Patients with stable CAD with borderline stenosis and increased EFT have a higher incidence of EVA, despite the same incidence of obesity, diabetes, and functional class of angina as the group of patients without increased EFT.

**Keywords:** coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis, epicardial adipose tissue, early vascular aging.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>2</sup>Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, Russia.

Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Ostanina Yu. O.\* ORCID: 0000-0002-4810-4795, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X.

\*Corresponding author:  
julia679@yandex.ru

Received: 14.02.2024 Revision Received: 22.04.2024 Accepted: 02.05.2024

**For citation:** Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Lukinov V. L. Epicardial fat thickness as a component of early vascular aging in patients with coronary artery disease with borderline coronary stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5799. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5799. EDN FFFWKKB

### Ключевые моменты

- Больные стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и увеличенной толщиной эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) имеют более высокую частоту синдрома раннего сосудистого старения по сравнению с группой больных без увеличенной тЭЖТ.

С возрастом неуклонно увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [1-3]. Однако в ряде случаев процесс старения протекает более быстро, что нашло отражение в формировании синдрома раннего сосудистого старения (СРСС; Early vascular aging syndrome — EVA syndrome), который за последние 15 лет привлек повышенное внимание специалистов [4]. В основе СРСС лежит повышение артериальной жесткости, обусловленное изменениями в среднем слое крупных эластических артерий [1, 4, 5]. На сегодняшний день четких критериев диагностики СРСС нет. В литературе основной акцент делается на измерении жесткости сосудистой стенки, золотыми стандартами оценки которой являются определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и длины теломера (ДТ) [4, 6, 7]. При этом в большинстве публикаций приоритет отдается именно определению жесткости сосуда как более доступному показателю по сравнению с измерением ДТ и в большей степени отражающему патогенетический смысл синдрома.

В ряде работ показано, что частота выявления СРСС у пациентов с висцеральным ожирением, диагностированным с помощью эхокардиографической оценки толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), в т.ч. по сравнению с лицами с абдоминальным ожирением, оказалась выше, что подчеркивает преимущество прямого определения висцеральной жировой ткани [8-10]. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий (КА), и при патологических условиях способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза [11]. Несмотря на достаточно активное изучение связи СРСС и висцерального ожирения, в т.ч. у больных ИБС, данных относительно пациентов с пограничными стенозами КА в литературе найти не удалось. Поэтому разработка этого вопроса представляет большой интерес.

### Key messages

- Patients with stable CAD with borderline stenosis and increased epicardial fat thickness (EFT) have a higher incidence of early vascular aging compared with patients without increased EFT.

Цель исследования: оценить частоту СРСС и тЭЖТ у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

### Материал и методы

В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер" с 2020г по 2023г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). Критерии включения: больные стабильной ИБС 1-3 функционального класса (ФК) молодого и среднего возраста (по классификации Всемирной организации здравоохранения до 60 лет) с пограничными (50-70%) стенозами КА [5], наличие подписанного добровольного информированного согласия. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью <6 мес., гемодинамически значимые (>70%) стенозы КА по данным коронароангиографии, оперативное вмешательство на КА, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от тЭЖТ. Первую группу составили больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ — 57 (28,4%) человек, вторую — без увеличения тЭЖТ — 144 (71,6%) человека.

**Определение биохимического анализа крови.** Биохимический анализ крови проводился при помощи стандартных методик.

**Определение относительной ДТ.** Забор крови для выделения ДНК производили натощак, в т.ч. и до проведения премедикации. В пробирку с ЭДТА забирал 5 мл крови, взятой из вены пациента. Хранение осуществлялось не более 2 нед. в обычной морозильной камере при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики" СО РАН. Оценку относительной ДТ проводили методом монохромного мультиплекса с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (monochrome multiplex quantitative PCR, MMQPCR) [12]. Вычисляли отношение T/S (telomere/single copy gene), где T — это количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для теломер, S — количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для однокопийного гена. Образцы с T/S  $>1,0$  имеют среднюю ДТ больше, чем у стандарта ДНК, образцы с T/S  $<1,0$  имеют среднюю ДТ меньше, чем у стандартна ДНК. Единица измерения — условные единицы (усл. ед.).

**Определение тЭЖТ с помощью эхокардиографии.** С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ проводилось определение линейной тЭЖТ с помощью эхокардиографии в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции только по длинной оси левого желудочка [13, 14]. Измерение тЭЖТ за правым желудочком (ПЖ) проводилось по двум причинам:

1. в этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [15];

2. парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за ПЖ с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае.

ЭЖТ определялась как эхо-негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, её толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксировалось среднее значение с округлением до целых чисел). Колебания тЭЖТ после повторных измерений составили  $0,5 \pm 0,2$  мм, что указывает на высокую воспроизводимость используемой методики. В каждом случае измерение проводилось по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как

анатомический ориентир. На основании имеющихся результатов исследований в качестве критерия эпикардиального (висцерального) ожирения использовались следующие значения тЭЖТ:  $\geq 5$  мм для лиц моложе 45 лет,  $\geq 6$  мм для лиц от 45 до 55 лет,  $\geq 7$  мм для лиц старше 55 лет [16].

**Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ).** Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). Аппарат неинвазивно измерял артериальное давление на 4 конечностях с одновременной записью электрокардиограммы, фонокардиографии и пульсовых волн на артериях 4 конечностей. Это дало возможность исследовать растяжимость артерий и степень нарушения кровотока в сосудах нижних конечностей пациента, оценить возраст сосудов относительно пола и возраста пациента. В процессе исследования измеряли СЛСИ, который определял специфическую жесткость артериальной стенки независимо от уровня артериального давления.

СЛСИ справа определяли между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией, он вычислялся с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень.

СЛСИ слева определяли между клапаном сердца и левой лодыжечной артерией, он вычислялся с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень.

Оценку СЛСИ проводили в зависимости от возраста по данным исследований в российской популяции.

Формула для расчета СРПВ от аортального клапана до голени представлена в инструкции по эксплуатации:

$$\text{СРПВ} = L / (R - t_b + R - t_b a) \text{ м/с.}$$

Все расстояния берутся из отчета в см, время также берется из отчета в мс. Для получения скорости в м/с все расстояния переводились в метры, время в секунды.

Диагностика СРСС проводилась по критериям, предложенным нами ранее в незначительной модификации с учетом современных клинических рекомендаций [17].

К основным критериям были отнесены:

- молодой возраст дебюта АГ (до 45 лет);
- молодой возраст дебюта ИБС (до 45 лет);
- повышение артериальной жесткости по данным СЛСИ;
- укорочение относительной ДТ.

К дополнительным критериям были отнесены:

- индекс массы тела  $>25 \text{ кг/м}^2$ ;
- дислипидемия (общий холестерин  $\geq 4,9$  ммоль/л или холестерин липопротеидов низкой плотности  $\geq 1,4$  ммоль/л, или триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л,

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
Возраст, лет, МЕД [Q1; Q3]	50,00 [46,00; 60,00]	61,00 [57,00; 65,00]	<0,001
Мужчины, n, % [95% ДИ]	44, 77,2% [64,8%; 86,2%]	94, 65,3% [56,9%; 2,4%]	0,129
ИМТ, МЕД [Q1; Q3]	30,50 [27,01; 33,31]	30,10 [26,86; 34,15]	0,685
Ожирение, n, % [95% ДИ]	30, 52,6% [39,9%; 65,0%]	75, 52,1% [43,6%; 59,8%]	>0,999
Наличие АГ, n, % [95% ДИ]	54, 94,7% [85,6%; 98,2%]	139, 96,5% [92,1%; 98,5%]	0,691
Возраст манифестации АГ, лет, МЕД [Q1; Q3]	40,00 [35,00; 43,00]	51,00 [48,00; 56,00]	<0,001
Возраст манифестации ИБС, лет, МЕД [Q1; Q3]	46,00 [43,00; 55,00]	58,00 [53,50; 62,00]	<0,001
ПИКС, n, % [95% ДИ]	14, 24,6% [15,2%; 37,1%]	27, 18,8% [12,7%; 25,3%]	0,331
Возраст развития инфаркта миокарда, лет, МЕД [Q1; Q3]	42,50 [40,75; 47,50]	59,50 [53,75; 63,00]	0,003
Наследственность по ССЗ, n, % [95% ДИ]	44, 77,2% [64,2%; 85,9%]	97, 67,4% [59,8%; 74,9%]	0,232
Курение, n, % [95% ДИ]	20, 35,1% [24,5%; 48,8%]	36, 25,0% [18,8%; 32,9%]	0,161
ОНМК в анамнезе, n, % [95% ДИ]	1, 1,8% [0,3%; 9,4%]	9, 6,3% [3,3%; 11,5%]	0,288
СД 2 типа, n, % [95% ДИ]	18, 31,6% [21,0%; 44,5%]	33, 23,1% [16,9%; 30,6%]	0,215

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

## Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на амбулаторном этапе

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
Прием препаратов четырех основных групп в течение года перед госпитализацией, n, % [95% ДИ]	40, 70,2% [57,3%; 80,5%]	95, 65,9% [57,6%; 73,0%]	0,619
иАПФ/БРА, n, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	103, 71,5% [63,4%; 78,1%]	0,608
БАБ, n, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	82, 56,9% [48,5%; 64,5%]	0,206
Деагреганты, n, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	88, 61,1% [52,7%; 68,5%]	0,070
Статины, n, % [95% ДИ]	31, 54,4% [41,6%; 66,6%]	72, 50,0% [42,3%; 58,4%]	0,641

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

или холестерин липопротеидов высокой плотности  $\leq 1$  ммоль/л);

— повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (интерлейкин (ИЛ)-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10;

— наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий;

— нарушение гликемии натощак (глюкоза  $\geq 6,1-6,9$  ммоль/л венозной крови);

— повышение металлопротеиназ-9;

— признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте).

Сочетание двух основных (один из которых обязательно увеличение СЛСИ, или укорочение относительной ДТ) и трех дополнительных признаков, или наличие всех четырех основных признаков мы рассматривали в качестве диагностического критерия СРСС с учетом возрастных характеристик пациентов.

Всем пациентам выполняли коронароангиографию на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количества событий и частоты (95% доверительного интервала частоты) для бинарных данных с вычислением границ доверительного интервала по формуле Вильсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро-Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. различие считали статистически значимым, если  $p<0,05$ .

Таблица 3

**Частота СРСС и частота встречаемости основных критериев СРСС у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
СРСС, п, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	63, 43,8% [35,9%; 51,9%]	<0,001
Относительная ДТ, усл. ед., МЕД [Q1; Q3]	0,60 [0,31; 0,76]	1,12 [1,10; 1,70]	<0,001
Укорочение относительной ДТ, п, % [95% ДИ]	48, 84,2% [72,6%; 91,5%]	116, 80,6% [73,3%; 86,2%]	0,687
СЛСИ справа, МЕД [Q1; Q3]	8,10 [7,40; 9,20]	8,40 [7,50; 9,12]	0,170
СЛСИ слева, МЕД [Q1; Q3]	8,10 [7,20; 9,20]	8,30 [7,70; 9,00]	0,428
СРПВ справа, МЕД [Q1; Q3]	8,64 [8,10; 9,35]	8,30 [7,62; 8,92]	0,013
СРПВ слева, МЕД [Q1; Q3]	8,80 [8,22; 9,42]	8,50 [7,90; 9,30]	0,066

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ДТ — длина теломер, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРСС — синдром раннего сосудистого старения.

Таблица 4

**Частота встречаемости дополнительных критериев СРСС у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

Показатель	1 группа, N=57	2 группа, N=144	P
ОХС, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	4,90 [4,08; 6,39]	5,10 [4,08; 5,75]	0,596
Повышение ОХС, п, % [95% ДИ]	42, 73,7% [61,0%; 83,4%]	106, 73,6% [65,6%; 80,0%]	>0,999
ЛВП, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	1,41 [1,13; 1,73]	1,34 [1,13; 1,52]	0,216
Снижение ЛВП, п, % [95% ДИ]	11, 19,3% [11,1%; 31,3%]	22, 15,3% [10,4%; 22,2%]	0,530
ЛНП, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	3,01 [2,21; 4,33]	3,07 [2,30; 3,84]	0,581
Повышение ЛНП, п, % [95% ДИ]	47, 82,5% [70,6%; 90,2%]	130, 90,3% [84,2%; 94,1%]	0,150
ТГ, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	1,63 [1,17; 2,21]	1,43 [1,19; 1,96]	0,605
Повышение ТГ, п, % [95% ДИ]	24, 42,1% [30,2%; 55,0%]	52, 36,1% [28,9%; 44,5%]	0,519
Глюкоза натощак, ммоль/л, МЕД [Q1; Q3]	6,02 [5,34; 7,60]	5,72 [5,22; 6,44]	0,070
Нарушение гликемии натощак, п, % [95% ДИ]	25, 43,9% [31,8%; 56,7%]	53, 36,8% [28,9%; 44,5%]	0,338
вСРБ, мг/л, МЕД [Q1; Q3]	7,40 [3,40; 10,00]	5,00 [1,11; 9,05]	0,027
Повышение вСРБ, п, % [95% ДИ]	43, 75,4% [62,9%; 84,8%]	100, 69,4% [61,4%; 76,8%]	0,486
ИЛ-1β, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	4,00 [1,00; 9,40]	3,77 [1,00; 7,10]	0,316
Повышение ИЛ-1β, п, % [95% ДИ]	38, 66,7% [53,7%; 77,5%]	90, 62,5% [56,1%; 71,7%]	0,869
ИЛ-6, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	5,47 [2,12; 10,40]	5,32 [3,20; 9,10]	0,882
Повышение ИЛ-6, п, % [95% ДИ]	45, 78,9% [66,5%; 88,0%]	123, 85,4% [78,6%; 90,6%]	0,377
ИЛ-8, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	9,43 [5,20; 10,79]	9,91 [6,75; 12,27]	0,232
Повышение ИЛ-8, пг/мл, п, % [95% ДИ]	57, 100,0% [93,5%; 100,0%]	142, 98,6% [94,5%; 99,6%]	>0,999
ИЛ-10, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	3,51 [2,03; 4,55]	4,72 [2,45; 7,42]	0,005
Повышение ИЛ-10, п, % [95% ДИ]	10, 17,5% [9,8%; 29,4%]	70, 48,6% [41,1%; 57,5%]	<0,001
ФНО-α, пг/мл, МЕД [Q1; Q3]	0,89 [0,49; 1,36]	0,89 [0,23; 1,27]	0,296
Повышение ФНО-α, п, % [95% ДИ]	0, 0,0% [0,0%; 6,3%]	0, 0,0% [0,0%; 2,6%]	>0,999
ММП-9, нг/мл, МЕД [Q1; Q3]	490,00 [286,00; 678,00]	383,00 [283,50; 555,50]	0,148
Повышение ММП-9, п, % [95% ДИ]	33, 57,9% [45,0%; 69,8%]	63, 43,8% [35,9%; 51,9%]	0,085

**Сокращения:** вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ММП-9 — металлопротеиназа-9, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

**Результаты**

В 1 группу вошли 19 пациентов в возрасте 33-45 лет с тЭЖТ ≥5 мм, 27 пациентов 46-55 лет с тЭЖТ ≥6 мм и 11 пациентов 56-60 лет с тЭЖТ ≥7 мм. Средняя толщина ЭЖТ в этой группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм при 3,00 [2,30; 4,00] мм во 2 группе; p<0,001. По частоте ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, ФК стенокардии напряжения

и частоте перенесенного инфаркта миокарда группы не различались. Однако средний возраст больных ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ был ниже, чем больных с нормальными значениями тЭЖТ (p<0,001). Кроме того, возраст манифестации АГ (p<0,001), ИБС (p<0,001) и развития инфаркта миокарда (p=0,003) также был ниже у пациентов с повышенной тЭЖТ (табл. 1). Полученные



данные можно рассматривать в качестве косвенного подтверждения значимости тЭЖТ именно как маркера висцерального ожирения, в наибольшей степени связанного с более ранним возрастом развития кардиоваскулярной патологии. В пользу сказанного может свидетельствовать и отсутствие значимых различий частоты абдоминального ожирения между группами.

По частоте приема представителей четырех основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации, больные сравниваемых групп не различались (табл. 2).

СРСС достоверно чаще определялся в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и висцеральным ожирением ( $p < 0,001$ ). Данный синдром, формирующийся на фоне как артерио-, так и артериолосклероза, в своем классическом варианте проявляется как метаболическими сдвигами, так и дисфункцией эндотелия [1, 4], что нередко обусловлено и генетическими дефектами. Потому обнаруженные нами у пациентов с высокой тЭЖТ меньшая относительная ДТ и более высокая СРПВ ( $p < 0,001$ ) могут рассматриваться в качестве диагностически важных маркеров, сочетающимися с большей частотой СРСС в 1 группе пациентов (табл. 3). Придавая большое значение таким показателям, как относительная ДТ и СРПВ в качестве основных диагностических критериев СРСС, нельзя не принимать во внимание дополнительные диагностические критерии. Среди последних удалось обнаружить значимо более высокие значения высокочувствительного С-реактивного белка ( $p = 0,027$ ), напротив, значимо более низкие абсолютные значения ИЛ-10 ( $p = 0,005$ ) и значимо более низкую частоту его повышения ( $p < 0,001$ ) у пациентов с повышенной тЭЖТ (табл. 4).

### Обсуждение

Висцеральное ожирение является фактором прогрессирования фиброза сосудистой стенки, ускоряя связанное с возрастом увеличение жесткости сосудов, а адипокины дисфункциональной висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных патогенетических факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы [18].

Синтез висцеральной жировой тканию провоспалительных адипокинов и цитокинов, ответственных за сосудистое ремоделирование (ИЛ-6 и 8, фактор некроза опухоли альфа и др.), индуцирует воспали-

тельные процессы и окислительный стресс в сосудистой стенке, потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости [19]. Выявленная нами взаимосвязь висцерального ожирения и СРСС находит подтверждение в ряде работ. Так, Подзолков В. И. и др. [20] установили взаимосвязь между компонентами висцерального ожирения и скрининговыми маркерами СРСС. Выявлены достоверно более высокие средние значения компонентов висцерального ожирения (периваскулярной жировой ткани и перикардиальной жировой ткани) у пациентов с повышением СЛСИ при сравнении с лицами, имеющими нормальные значения. В ряде работ показано, что независимо от возраста, тЭЖТ является предиктором повышения артериальной жесткости [21, 22].

Взаимосвязь ДТ и висцерального ожирения также активно исследуется. В исследовании Fan Y, et al. (2022) на материале 3193 участников было показано, что ДТ является надежным маркером биологического старения, которое связано с ожирением, а индекс висцерального ожирения независимо связан с более короткой ДТ. Полученные данные позволили авторам предположить взаимосвязь висцерального ожирения с биологическим старением [23].

Однако, несмотря на большое количество представленных в литературе данных о связи СРСС и висцерального ожирения, данных о больных ИБС с пограничными стенозами КА нам не встретилось. Поэтому полученные данные о большей частоте СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ при одинаковой частоте ожирения, СД, ФК стенокардии в сравнении с пациентами без увеличения тЭЖТ позволят подчеркнуть важность диагностики висцерального ожирения и тЭЖТ как его проявления в качестве возможного маркера СРСС.

### Заключение

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ имеют более высокую частоту СРСС, несмотря на одинаковую с группой больных без увеличенной тЭЖТ частоту ожирения, СД и ФК стенокардии, что может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:6. doi:10.3389/fcvm.2020.00006.
2. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
3. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, et al. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919-30. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.062.
4. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
5. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(2):133-45. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):133-45. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
6. Zimnitskaya OV, Petrova MM, Lareva NV, et al. Leukocyte Telomere Length as a Molecular Biomarker of Coronary Heart Disease. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1234. doi:10.3390/genes13071234.
7. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, et al. Telomere Length: A Cardiovascular Biomarker and a Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16010. doi:10.3390/ijms232416010.
8. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as a risk factor for early vascular aging. *Cardiologia.* 2016;2(56):52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология.* 2016;2(56):52-6. doi:10.18565/cardio.2016.2.52-56.
9. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
10. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Druzhilova OYu, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4(4):35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(4):35-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
11. Jacobellis G. Local and systemic effect of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.58.
12. Sawthorn RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:514-8.
13. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity Research.* 2003;11:304-10.
14. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009;22:1311-9.
15. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie.* 1989;43(9):490-9.
16. Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4(4):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(4):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
17. Yakhontov DA, Ostanina JO. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical alphabet.* 2018;1(3):33-6. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Медицинский алфавит.* 2018;1(3):33-6.
18. Fox C, Massaro J, Hoffmann U, Pou K, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48.
19. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, Garcia-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet derived endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2014;9(4):e95312. doi:10.1371/journal.pone.0095312.
20. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK, et al. Relationship between the volume of perivascular adipose tissue and the vascular wall lesion. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2993. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. и др. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2993. doi:10.15829/1728-8800-2021-2993.
21. Korkmaz L, Cirakoglu OF, Ağaç MT, et al. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension. *Angiology.* 2014;65(8):691-5. doi:10.1177/0003319713502120.
22. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):21-7. doi:10.1016/j.arteri.2017.07.006.
23. Fan Y, Guo Y, Zhong J, et al. The association between visceral adiposity index and leukocyte telomere length in adults: results from National Health and Nutrition Examination Survey. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(9):2177-83. doi:10.1007/s40520-022-02168-y.



## Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром — новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме

Арабидзе Г. Г.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>2</sup>

В 2023г Американская кардиологическая ассоциация впервые официально определила то, что называется кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом (КПМ), определяемым как системное заболевание, характеризующееся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими факторами риска, хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системой, приводящее к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Представлены данные на основе патофизиологических механизмов и клинических проявлений, позволивших определить данный синдром при взаимодействии между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой системой, приводящих к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Определена классификация данного синдрома по стадиям, для каждой из которых определены подходы к диагностике и ведению пациентов. Синдром КПМ отражает влияние мультисистемных патофизиологических взаимосвязей, вложенных в многоуровневую социально и клинически детерминированную общность проявлений, слияние которых определяет клинические исходы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, метаболические факторы риска, кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Арабидзе Г. Г.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0003-3370-3506, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор,

руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arabidze@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БАРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, КПМ — кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром, МС — метаболический синдром, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АНА — Американская кардиологическая ассоциация, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, GLP-1Ra — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, RR — относительный риск.

Рукопись получена 26.01.2024

Рецензия получена 10.02.2024

Принята к публикации 19.02.2024



**Для цитирования:** Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н. Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром — новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5772. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5772. EDN YQSFCR

## Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome — a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue

Arabidze G. G.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>

In 2023, the American Heart Association for the first time formally defined cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome as a systemic disease characterized by pathophysiological interactions between metabolic risk factors, chronic kidney disease (CKD), and cardiovascular system, leading to multiple organ dysfunction and a common adverse cardiovascular outcomes. Data are presented based on the pathophysiological mechanisms and clinical manifestations that made it possible to define this syndrome through the interaction between metabolic risk factors, CKD and the cardiovascular system, leading to multiple organ dysfunction and a high level of adverse cardiovascular outcomes. A classification of this syndrome into stages has been determined, for each of which approaches to the diagnosis and management of patients have been defined. CKM syndrome reflects the influence of multisystem pathophysiological relationships embedded in a multi-level socially and clinically determined community of manifestations, the fusion of which specifies clinical outcomes.

**Keywords:** cardiovascular diseases, chronic kidney disease, metabolic risk factors, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Arabidze G. G.\* ORCID: 0000-0003-3370-3506, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

\*Corresponding author: arabidze@mail.ru

**Received:** 26.01.2024 **Revision Received:** 10.02.2024 **Accepted:** 19.02.2024

**For citation:** Arabidze G. G., Mamedov M. N. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome — a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5772. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5772. EDN YQSFCR

### Ключевые моменты

- Показано, что сочетание метаболических факторов риска и хронической болезни почек в рамках представленного кардиоваскулярно-почечно-метаболического синдрома тесно связано с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов.
- Представлен патогенетический механизм развития данного синдрома и предлагается клинико-лабораторная классификация данного синдрома с выделением стадий его развития и эффективного подхода к терапии.
- Алгоритмы риска, отражающие многочисленные неблагоприятные сердечно-сосудистые и почечные исходы, которые часто встречаются у пациентов с кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом, могут помочь лучше нацелить терапию на те субпопуляции, на которых она будет иметь наибольший эффект.

Метаболический синдром (МС) по определению не является заболеванием, а представляет собой совокупность отдельных метаболических факторов риска (ФР). Известно, что МС представляет собой распространенное клиническое состояние в странах, где преобладают ожирение и так называемые западные (нездоровые) модели питания. В 2001г III группа по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину определила МС как  $\geq 3$  ФР, возникающих вместе: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, гипертония и резистентность к инсулину [1]. Международная федерация диабета определила МС как центральное ожирение в дополнение к любым двум из следующих признаков: повышенному уровню триглицеридов (ТГ), низкому уровню холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), гипертонии и повышенному уровню глюкозы в плазме натощак [1]. Текущее определение Американской кардиологической ассоциации (АНА) [2]: "наличие МС определяется если имеются  $\geq 3$  из следующих признаков: (1) окружность талии  $\geq 88/102$  см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении,  $\geq 80/90$  см у женщин/мужчин); (2) ХС ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л для женщин; (3) ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л; (4) повышенное артериальное давление (АД) (систолическое АД  $\geq 130$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД  $\geq 80$  мм рт.ст. и/или прием антигипертензивных препаратов); и (5) уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л".

В известном метаанализе, опубликованном в 2010г, МС был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (относительный риск

### Key messages

- The combination of metabolic risk factors and chronic kidney disease within the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome has been shown to be closely associated with the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes.
- The pathogenesis of this syndrome is presented and its clinical and laboratory classification is proposed, highlighting the development stages and an effective approach to therapy.
- Risk algorithms that reflect the multiple adverse cardiovascular and renal outcomes that are common in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome can help better target therapy to proper subpopulations.

(RR): 2,35; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,02-2,73), смертностью от ССЗ (RR: 2,40; 95% ДИ: 1,87-3,08), смертностью от всех причин (RR: 1,58; 95% ДИ: 1,39-1,78), с развитием инфаркта миокарда (RR: 1,99; 95% ДИ: 1,61-2,46) и инсульта (RR: 2,27; 95% ДИ: 1,80-2,85). У пациентов с МС, но без диабета сохранялся высокий сердечно-сосудистый риск [3]. В более позднем исследовании, опубликованном в 2020г, МС был связан с более высоким риском возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, но не был связан с более высоким риском инфаркта миокарда или инсульта. По сравнению с участниками без МС, многомерное RR (95% ДИ) среди участников с МС составило 1,32 (1,01-1,74) для серьезных сердечно-сосудистых событий; 1,64 (1,03-2,60) для сердечно-сосудистой смертности и 1,45 (1,17-1,80) для смертности от всех причин. Величина ассоциаций отдельных компонентов МС была аналогична предсказанной для МС. Кроме того, для каждого дополнительного признака составляющих МС частота серьезных сердечно-сосудистых событий относительно увеличивалась на 22% (RR 1,22; 95% ДИ: 1,09-1,36) [4].

Ссылаясь на сильную ассоциацию между болезнями сердца, болезнями почек, диабетом 2 типа и ожирением, АНА впервые официально рекомендовала расширить понятие МС, назвав его **кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом** (КПМ).

В кратком представлении данного синдрома, опубликованном в октябре 2023г [2], авторы заявляют, что "сочетание метаболических ФР и хронической болезни почек в рамках КПМ тесно связано с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов". В этом научном заявлении АНА используются взаимосвязи основных рекомендаций, а также обзор научной литературы, чтобы обобщить

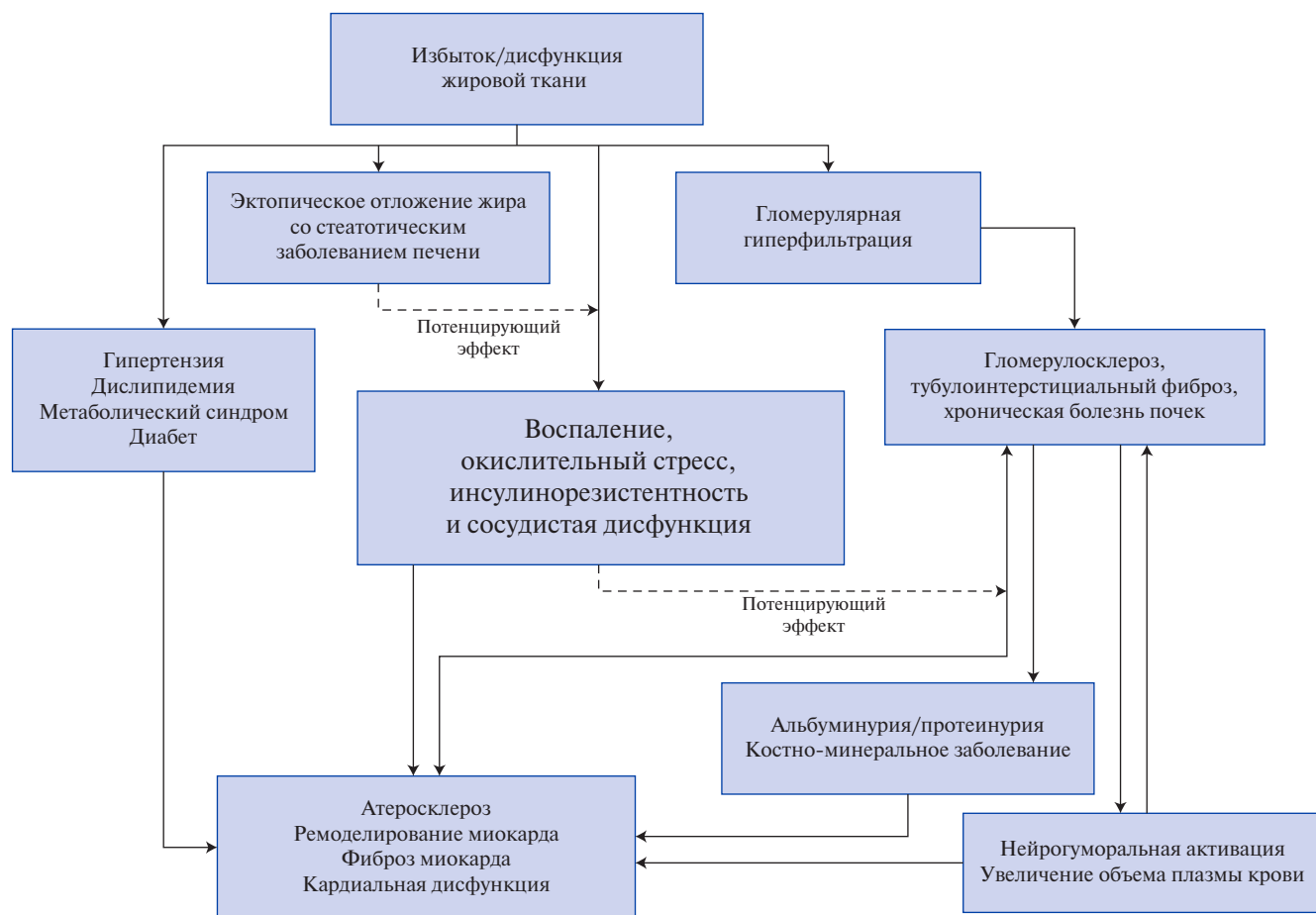


Рис. 1. Схема КПП.

**Примечание:** КПП чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани с развитием метаболически ассоциированной жировой болезни печени или того и другого с порочным кругом прогрессирования атеросклероза, ремоделирования миокарда, фиброза, кардиальной дисфункции, васкулярной дисфункции, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, ХБП, за счет усиления воспаления, оксидативного стресса, дислипидемии, гипертонии, резистентности к инсулину и диабету, каждый из которых вносит существенный вклад в развитие данных процессов [2].

данные и фундаментальные пробелы, связанные с наукой, скринингом, профилактикой и лечением КПП. Авторы отмечают, что ухудшение здоровья сердечно-сосудистой системы, почек и метаболические нарушения является основным фактором, определяющим преждевременную заболеваемость и смертность. Следовательно, разработка комплексных стратегий по их улучшению на протяжении всей жизни является ключевым приоритетом клинической практики и общественного здравоохранения. Растущее число препаратов с полезными метаболическими эффектами, эффектами на почки, которые дополнительно улучшают исходы ССЗ, открывает перспективы для будущего лечения КПП.

Синдром КПП определяется как системное заболевание, характеризующееся патофизиологическим взаимодействием между метаболическими ФР, хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системой, приводя к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2, 5].

Синдром КПП включает как лиц с риском ССЗ из-за наличия метаболических ФР, ХБП или того и другого, так и лиц с существующими ССЗ, которые потенциально связаны с метаболическими ФР или ХБП или осложняют их.

По мнению экспертов Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), синдром КПП чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани или того и другого.

Воспаление, окислительный стресс, инсулинорезистентность и сосудистая дисфункция выделены как центральные процессы, приводящие к развитию метаболических ФР, прогрессированию заболеваний почек, потенцированию сердечно-почечных взаимодействий и развитию ССЗ. Метаболические ФР и ХБП дополнительно предрасполагают к ССЗ несколькими прямыми и косвенными путями, включая потенцируемые MASLD/МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (рис. 1) [2, 6].

Механизмы повреждения сосудов, сердца и почек, связанные с этими процессами, можно в общих чертах классифицировать как гемодинамические, метаболические, воспалительные и фиброзные. Гипергликемия вызывает клубочковую гиперфильтрацию и гипертензию — гемодинамические механизмы, которые, как уже давно признано, инициируют и усиливают повреждение почек. Наряду с ожирением и системной гипертензией, клубочковая гемодинамика и повреждение артерий вызываются явным стрессом и повреждением эндотелия, которые способствуют как атеросклерозу, так и гломерулосклерозу [7, 8]. Гипертония и ожирение также являются основными этиологическими факторами, лежащими в основе развития гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) [8].

Гипергликемия при сахарном диабете 2 типа инициирует ряд внутриклеточных процессов, которые способствуют повреждению почек и сосудов посредством воспаления и фиброза [7].

Признаки ХБП, альбинурии, низкой скорости клубочковой фильтрации или того и другого связаны с прогрессирующим увеличением риска крупных атеросклеротических сосудистых событий и сердечно-сосудистых событий, а также смерти от ССЗ. Следовательно, наиболее распространенными причинами смерти лиц с диабетом и ХБП являются СН и атеросклеротические ССЗ (АССЗ), и только ~10% пациентов с ХБП доживают до почечной недостаточности [9]. ХБП и диабет с большей вероятностью спровоцируют заболевание периферических артерий ниже колена, реваскуляризацию которых часто труднее провести, и они связаны с большим количеством ишемических повреждений. ХБП также приводит к анемии и нарушениям костного и минерального обмена, которые усугубляют ССЗ. Снижение способности переносить кислород увеличивает потребность миокарда и может усугубить СН [10]. СН может снижать скорость клубочковой фильтрации в результате нарушения сердечного выброса, высокого венозного давления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [10].

Авторы выделяют четыре стадии синдрома КПП [2]:

**Стадия 0.** На этом этапе ФР КПП отсутствуют, и цель состоит в том, чтобы предотвратить синдром КПП (особенно, нездоровое увеличение веса) путем достижения и поддержания идеального здоровья на основе 8 рекомендаций АНА Life's Essential [11]. Взрослые на этой стадии должны проходить обследование каждые 3-5 лет для оценки уровня липидов, АД и уровня сахара в крови.

**Стадия 1.** На этой стадии присутствует избыточный вес, абдоминальное ожирение или дисфункция жировой ткани (клинически проявляющаяся в виде

нарушения толерантности к глюкозе или предиабета) без других метаболических ФР или ССЗ [2]. Лечение включает в себя поддержку изменений в здоровом образе жизни (здоровое питание и регулярная физическая активность) с целью снижения веса как минимум на 5% и устранения непереносимости глюкозы, если это необходимо [12]. Рекомендуется проводить скрининг взрослых с КПП 1 стадии каждые 2-3 года для оценки АД, уровня ТГ, холестерина и сахара в крови. Критериями на этой стадии будут индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (или  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> при азиатском происхождении); окружность талии  $\geq 88/102$  см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении  $\geq 80/90$  см у женщин/мужчин) и/или уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,5$ -6,8 ммоль/л или уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) от 5,7% до 6,4% [2].

**Стадия 2.** Лицо с метаболическими ФР (гипертриглицеридемия ( $\geq 1,5$  ммоль/л), гипертензия, МС, диабет) или ХБП с их ежегодным скринингом [2].

Лечение связано с улучшением контроля АД, что заметно снижает риск неблагоприятных исходов ССЗ в зависимости от принимаемой дозы лекарств. Рекомендации поддерживают целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. для всех лиц с добавлением фармакологической терапии к изменению образа жизни, рекомендованному для людей с диабетом, ХБП, возрастом  $\geq 65$  лет или прогнозируемым 10-летним риском АССЗ  $\geq 10\%$  [2]. Хотя диуретики тиазидного типа и блокаторы кальциевых каналов одинаково эффективны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) должны быть приоритетными у пациентов с диабетом и альбинурией или у пациентов с другими ХБП, учитывая их влияние на предотвращение ухудшения функции почек [13]. У лиц с промежуточным и высоким риском АССЗ терапия статинами умеренно снижает уровень ТГ и снижает риск АССЗ. У лиц с умеренной гипертриглицеридемией (1,5-5,6 ммоль/л), диабетом и сопутствующими ФР икозапент-этил снижает риск сердечно-сосудистых событий [14].

При диабете и/или СН ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) снижают риск ухудшения функции почек и, вероятно, являются предпочтительными для пациентов с ХБП [15]. Поскольку рекомендации Американской диабетической ассоциации поддерживают достижение уровня HbA<sub>1c</sub> <7% при диабете, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1Ra) могут быть предпочтительными у пациентов с выраженной гипергликемией (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 9\%$ ) или при высоких дозах инсулина из-за более сильного воздействия на гликемию [2]. GLP-1R агонисты (лираглутид, семаглутид) могут быть предпочтительными для людей с тяжелым ожирением (индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), учитывая их мощное влияние на потерю веса. Использование ингибиторов

АПФ/БРА при протеинурической стадии ХБП, независимо от статуса диабета, связано с замедлением прогрессирования заболевания почек и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16].

**Стадия 3.** На этом этапе описываются лица с субклиническими ССЗ с метаболическими ФР или заболеванием почек, или лица с высоким прогнозируемым риском ССЗ. Субклиническая СН диагностируется по повышенным уровням сердечных биомаркеров (N-концевой промозговой натрийуретический пептид  $\geq 125$  пг/мл, высокочувствительный тропонин T  $\geq 14$  нг/л для женщин и  $\geq 22$  нг/л для мужчин, высокочувствительный тропонин I  $\geq 10$  нг/л для женщин и  $\geq 12$  нг/л для мужчин) или по эхокардиографическим параметрам, при этом их сочетание указывает на самый высокий риск СН [2]. Отмечается высокий риск АССЗ в течение 10 лет и очень высокий риск ХБП 4-5 стадии. Цель состоит в том, чтобы активизировать усилия по предотвращению прогрессирования симптоматических ССЗ и почечной недостаточности. Это может включать увеличение или изменение приема лекарств, а также дополнительное внимание к изменению образа жизни. Измерение кальциевого индекса в коронарных артериях у некоторых взрослых лиц рекомендуется для оценки возможного сужения артерий, когда решения о лечении неясны [2].

Добавление терапии  $\beta$ -блокаторами к ингибиторам АПФ у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка связано с более низкими показателями комбинированной конечной точки в виде смерти или госпитализации по поводу СН [17]. Ингибиторы SGLT2 снижают вероятность госпитализации с СН или смертности от ССЗ, особенно у пациентов с диабетом. При этом комбинированная терапия ингибиторами SGLT2 и GLP-1Ra может оказывать больше влияния на серьезные неблагоприятные сердечные события и проявления СН, чем каждый из препаратов в отдельности [18].

**Стадия 4.** Синдром КПМ 4 стадии подразделяется на две подкатегории: (4a) отсутствие почечной недостаточности и (4b) с почечной недостаточностью. Включает клинические ССЗ (ишемическую болезнь сердца, СН, инсульт, заболевание периферических артерий, фибрилляцию предсердий) среди лиц с избыточным/дисфункциональным ожирением, другими метаболическими ФР и ХБП [2].

Целью лечения является индивидуализированное лечение ССЗ с учетом состояний синдрома КПМ.

Лечение у пациентов с СН проводится с акцентом на 4 основных компонента терапии:  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы SGLT2 при сниженной фракции выброса левого желудочка сердца [19]. Использование ингибиторов АПФ/БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов может быть затруднено при ХБП из-за опасений по поводу гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек [20]. Анализ 6 рандомизированных исследований показал, что одновременное применение ингибиторов SGLT2 снижает риск серьезной гиперкалиемии [21]. GLP-1Ra снижают риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у людей с диабетом и вызывают заметную потерю веса (на 12-18%) [22].

Существует неоднородность скорости и степени прогрессирования на разных стадиях КПМ. Прогрессирование по стадиям КПМ связано с повышенным относительным и абсолютным риском ССЗ, почечной недостаточности и смертности. Такие факторы, как генетика, поведенческие факторы и факторы окружающей среды, могут в совокупности серьезно влиять на прогрессирование синдрома КПМ на всех его стадиях [2].

### Заключение

По нашему мнению, синдром КПМ отражает влияние мультисистемных патофизиологических взаимосвязей, вложенных в многоуровневую социально и клинически детерминированную общность проявлений, слияние которых определяет клинические исходы. Важно, чтобы клинические исследования включали полный спектр пациентов с синдромом КПМ, при этом имеется особая необходимость включения пациентов с ХБП, которые традиционно были недостаточно представлены в сердечно-сосудистых исследованиях. Усовершенствованные стратегии скрининга КПМ на протяжении всей жизни, особенно, для лиц с самым высоким риском, будут способствовать раннему вмешательству, чтобы избежать прогрессирования синдрома КПМ и снизить риск сердечно-сосудистых событий и почечной недостаточности.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Wang HH, Lee DK, Liu M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230. doi:10.5223/pghn.2020.23.3.189.
- Ndumele ChE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. 9 Oct. 2023. *Circulation.* 2023;148:1636-64. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al.; for the RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):195. doi:10.1186/s12933-020-01166-6.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. doi:10.1097/HEP.0000000000000520.
- Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102:248-60. doi:10.1016/j.kint.2022.05.012.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840-e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association [published corrections appear in *Circulation.* 2017;135:e646 and *Circulation.* 2017;136:e196. *Circulation.* 2017;135:e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
- Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease: revascularization in PAD. *Circ Res.* 2021;128:1885-912. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318261.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al.; on behalf of the American Heart Association. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146:e18-e43. doi:10.1161/CIR.000000000000107.
- Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-83. doi:10.2337/dc07-0048.
- Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:768-79. doi:10.1159/000489913.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2022;388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study: SAVE investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:229-36. doi:10.1016/s0735-1097(96)00489-5.
- Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:909-18. doi:10.2337/dc21-1113.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation.* 2022;145:e1033, *Circulation.* 2022;146:e185, and *Circulation.* 2023;147:e674]. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation.* 2022;145:693-712. doi:10.1161/circulationaha.121.052792.
- Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation.* 2022;145:1460-70. doi:10.1161/circulationaha.121.057736.
- Donato AA. Semaglutide reduced a composite of CV events at 2 years in patients with type 2 diabetes and high CV risk. *Ann Intern Med.* 2017;17:166(2):JC8. doi:10.7326/ACPJC-2017-166-2-008.



## Состояние бета-адренореактивности мембран эритроцитов при различных фенотипах неконтролируемой артериальной гипертензии

Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Руденко В. В., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.

**Цель.** Оценить функциональное состояние симпатической нервной системы по данным β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМэ) у больных рефрактерной (рФАГ) и резистентной артериальной гипертензией (РАГ) во взаимосвязи с поражением органов мишеней.

**Материал и методы.** В одномоментное сравнительное исследование было включено 78 пациентов с неконтролируемой АГ, средний возраст 57,4±9,3 года (33 мужчины), уровень 24-часового артериального давления (АД) (систолическое/диастолическое) 160,0±18,8/88,1±17,3 мм рт.ст., 39 (50%) больных сахарным диабетом 2 типа. Исходно пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от фенотипа неконтролируемой АГ. Первую группу составили больные с рФАГ (n=26 (33,3%)), вторую — с РАГ (при отсутствии контроля АД на фоне приёма от 3 до 4 препаратов) (n=52 (66,7%)). Всем пациентам проводили измерение офисного и среднесуточного АД, определение β-АРМэ, оценку поражения органов-мишеней согласно стандартам обследования при АГ.

**Результаты.** Сравнимые группы не отличались по половозрастному составу, частоте сахарного диабета 2 типа и основным клиническим данным. Однако, несмотря на сопоставимый уровень офисного и среднесуточного АД, частота гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии при рФАГ была существенно выше, чем при РАГ (96,2% vs 76,9%, p=0,027, соответственно). Повышение β-АРМэ (>20 усл. ед.) документировано у 87,1% больных общей группы. При этом среднее значение β-АРМэ в группе рФАГ было значимо выше, чем в группе РАГ (51,5±18,7 vs 39,3±18,2, p=0,008). Согласно ROC-анализу, пороговое значение уровня β-АРМэ, соответствующее наличию рФАГ, составило ≥44,8 усл. ед. (чувствительность — 69,2%, специфичность — 64,5%, площадь под ROC-кривой 0,687). Уровень β-АРМэ в группе рФАГ не имел прямой связи с индексом массы миокарда ЛЖ, однако коррелировал с увеличением пульсового АД.

**Заключение.** Наличие рФАГ ассоциируется с более высокими значениями β-АРМэ, чем у больных РАГ, что может косвенно подтверждать более выраженную симпатическую активность и объясняет более высокую частоту гипертрофии ЛЖ, реализуемую через повышение сосудистой жёсткости и пульсальной нагрузки на ЛЖ.

**Ключевые слова:** β-адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, рефрактерная артериальная гипертензия, симпатическая гиперактивация.

**Отношения и деятельность:** нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Манукян М. А.\* — м.н.с., отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Фальковская А. Ю. — д.м.н., зав. отделением артериальных

гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Зюбанова И. В. — к.м.н., н.с., отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с., отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с., отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Вторушина А. А. — аспирант, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — аспирант, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Руденко В. В. — студентка 5 курса, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0009-0009-7346-9786, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Муслимова Э. Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): manukyan.muscheg@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, рФАГ — рефрактерная артериальная гипертензия, САС — симпато-адреналовая система, СН — сердечная недостаточность, β-АРМэ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

Рукопись получена 29.10.2023

Рецензия получена 12.02.2024

Принята к публикации 15.04.2024



**Для цитирования:** Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Руденко В. В., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А. Состояние бета-адренореактивности мембран эритроцитов при различных фенотипах неконтролируемой артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5668. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5668. EDN KCXNTU

## Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in various phenotypes of uncontrolled hypertension

Manukyan M. A., Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Zybanova I. V., Lichikaki V. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunhinova S. A., Skomkina I. A., Rudenko V. V., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Afanasyev S. A.

**Aim.** To assess the functional state of the sympathetic nervous system according to β-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (EM) in patients with refractory (rHTN) and resistant hypertension (rHTN) in relation to target organ damage.

**Material and methods.** The cross-sectional comparative study included 78 patients with uncontrolled hypertension (mean age, 57,4±9,3 years (33 men)) with

24-hour blood pressure (BP) (systolic/diastolic) of 160,0±18,8/88,1±17,3 mm Hg. Thirty-nine (50%) patients had type 2 diabetes (T2D). At baseline, patients were divided into 2 groups depending on the phenotype of uncontrolled hypertension. The first group consisted of patients with rHTN (n=26 (33,3%)), the second — with rHTN (uncontrolled BP with 3-4 agent therapy) (n=52 (66,7%)). In all patients,

office and mean 24-hour blood pressure, EM  $\beta$ -adrenergic reactivity and target organ damage were assessed.

**Results.** The compared groups did not differ in sex and age composition, prevalence of T2D and basic clinical data. However, despite comparable levels of office and mean 24-hour blood pressure, the incidence of left ventricular (LV) hypertrophy according to echocardiography in rfHTN was significantly higher than in rHTN (96,2% vs 76,9%,  $p=0,027$ , respectively). An increase in EM  $\beta$ -adrenergic reactivity ( $>20$  conventional units) was documented in 87,1% of patients in the general group. Moreover, the mean EM  $\beta$ -adrenergic reactivity in the rfHTN group was significantly higher than in the rHTN group ( $51,5 \pm 18,7$  vs  $39,3 \pm 18,2$ ,  $p=0,008$ ). According to ROC analysis, the threshold value of EM  $\beta$ -adrenergic reactivity corresponding to rfHTN was  $\geq 44,8$  conventional units (sensitivity — 69,2%, specificity — 64,5%, area under the ROC curve — 0,687). The mean EM  $\beta$ -adrenergic reactivity in the rfHTN group did not have a direct relationship with the LV mass index, but correlated with increased pulse pressure.

**Conclusion.** RfHTN is associated with higher EM  $\beta$ -adrenergic reactivity values than in patients with rHTN, which may indirectly confirm more pronounced sympathetic activity and explain the higher prevalence of LVH, realized through an increase in vascular stiffness and load on the LV.

**Keywords:**  $\beta$ -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, resistant hypertension, refractory hypertension, sympathetic hyperactivation.

**Relationships and Activities:** none.

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

Manukyan M.A.\* ORCID: 0000-0003-3577-1895, Falkovskaya A.Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Zyubanova I.V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Lichikaki V.A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Solonskaya E.I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Vtorushina A.A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S.A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I.A. ORCID: 0000-0002-5954-1640, Rudenko V.V. ORCID: 0009-0009-7346-9786, Rebrova T.Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Muslimova E.F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Afanasyev S.A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

\*Corresponding author:  
manukyan.muscheg@yandex.ru

**Received:** 29.10.2023 **Revision Received:** 12.02.2024 **Accepted:** 15.04.2024

**For citation:** Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A., Rudenko V.V., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasyev S.A. Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in various phenotypes of uncontrolled hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5668. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5668. EDN KCXNTU

### Ключевые моменты

- Рассмотрена роль симпатической нервной системы в повышении уровня  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМэ) у больных различными фенотипами неконтролируемой артериальной гипертензии.
- Показано, что у больных рефрактерной артериальной гипертензией (рфАГ) определяются более высокие показатели  $\beta$ -АРМэ по сравнению с пациентами с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).
- Повышение уровня  $\beta$ -АРМэ ассоциируется с возрастанием пульсового артериального давления у больных рфАГ, что может объяснять более высокую частоту гипертрофии левого желудочка по сравнению с пациентами с РАГ.

Известно, что симпатическая гиперактивация является одним из ключевых механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) [1]. Рефрактерная АГ (рфАГ) определяется как артериальное давление (АД), которое не контролируется, несмотря на прием  $\geq 5$  антигипертензивных препаратов различных классов, включая тиазидный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов в максимальных или максимально переносимых дозах. Этот фенотип отличается от неконтролируемой резистентной АГ (РАГ), определяемой при отсутствии целевого уровня АД, несмотря на прием от 3 до 4 препаратов в максималь-

### Key messages

- The role of the sympathetic nervous system in increasing the level of  $\beta$ -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (EM) in patients with various uncontrolled hypertension phenotypes is considered.
- Patients with refractory hypertension (rfHTN) have higher levels of  $\beta$ -adrenergic reactivity compared to patients with resistant hypertension (rHTN).
- Increased EM  $\beta$ -adrenergic reactivity levels are associated with increased pulse pressure in patients with rfHTN, which may explain the higher incidence of left ventricular hypertrophy compared with patients with rHTN.

ных или максимально переносимых дозах [2], более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. При этом предполагается, что в основе рфАГ лежит симпатическая гиперактивация, тогда как для неконтролируемой РАГ в большей степени характерен объем-зависимый механизм повышения АД [5]. В настоящее время существуют как прямые, так и косвенные методы оценки симпатoadреналовой системы (САС). Прямые методы обладают высокой специфичностью и чувствительностью, однако для анализа полученных результатов требуются дорогостоящие реактивы и специальное оборудование. К ним относится определение обмена катехоламинов и их предшественников в крови или моче радиоизотопным, гистохимическим

и иными способами. Косвенным методом оценки функционального состояния САС служит определение  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМэ), отражающей общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов [6]. Повышение степени симпатической активности сопровождается устойчивой стимуляцией катехоламинами бета-адренорецепторов, что ведёт к уменьшению количества или снижению их функциональной активности на поверхности клеток и увеличению  $\beta$ -АРМэ [6, 7]. На основе понимания этих процессов для изучения активности САС Стрюк Р. И. и Длусской И. Г. был разработан метод определения  $\beta$ -АРМэ [6], позволяющий количественно измерять степень десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов. Преимуществом данного метода, определяющим его доступность для реальной клинической практики, является простота использования, высокая информативность и низкая стоимость расходных материалов. В настоящее время накоплены данные об особенностях  $\beta$ -АРМэ у больных после инфаркта миокарда (ИМ) [8-10], у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) [11], а также у больных РАГ [12]. Тем не менее сведения о степени выраженности симпатической гиперактивации на основе  $\beta$ -АРМэ в селективной группе больных с рфАГ как крайнего фенотипа неконтролируемой АГ до настоящего времени отсутствуют. В основу исследования положена гипотеза о том, что у больных рфАГ в сравнении с лицами с РАГ наблюдаются более высокие значения  $\beta$ -АРМэ, коррелирующие с другими маркерами симпатической гиперактивации, тяжестью АГ, а также поражением органов-мишеней.

В связи с этим целью данной работы была оценка функционального состояния симпатической нервной системы по данным  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ и неконтролируемой РАГ во взаимосвязи с уровнем катехоламинов, показателями АД и поражением органов мишеней.

### Материал и методы

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

Сбор данных проводился в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2011 по 2021гг.

В одномоментное сравнительное исследование были включены 26 пациентов с рфАГ и 52 пациен-

та с РАГ, проходивших лечение в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2011 по 2021гг. Критерием рфАГ считали документированное в течение 6-мес. периода наблюдения отсутствие контроля АД на фоне приема  $\geq 5$  классов антигипертензивных препаратов, включая тиазидный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов в максимальных или максимально переносимых дозах. К РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне приема 3-4 классов антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В исследовании принимали участие лица обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет после подписания информированного согласия. Из исследования исключали лиц с псевдорезистентностью, симптоматическими формами АГ, сахарного диабета 1 типа, уровнем гликированного гемоглобина  $>10\%$ , расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременностью, перенесенными менее года назад острыми сосудистыми осложнениями, нестабильной стенокардией, хронической СН выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими активного специфического лечения и препятствующими участию в исследовании или завершению участия в исследовании.

Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно стандартам обследования больных АГ, измерение офисного и среднесуточного АД.  $\beta$ -АРМэ определяли с помощью набора БЕТА-АРМ АГАТ фирмы "Агат-Мед" (Российская Федерация, г. Балашиха) в соответствии с инструкцией производителя. Значения  $\beta$ -АРМэ выражали в условных единицах (усл. ед.). Диапазоном нормальных значений считали значения от 2 до 20 усл. ед. [6].

Определение  $\beta$ -АРМэ было основано на оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии  $\beta$ -адреноблокатора. Метод основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду. Торможение гемолиза обеспечивается добавлением к опытной пробе (цельная кровь + антикоагулянт + физиологический раствор)  $\beta$ -адреноблокатора 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, препятствующего разрушению мембран эритроцитов в гипоосмотическом буфере. Увеличение значения  $\beta$ -АРМэ отражает уменьшение количества функционально активных  $\beta$ -адренорецепторов на мембранах эритроцитов на фоне длительной симпатической гиперактивации.

Дополнительно для оценки симпатической активности мы измеряли уровень катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в суточной моче методом иммуноферментного анализа (наборы IBL International, ИФА).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (M±SD, Me [25%;75%])

Показатели	РАГ (n=52)	рФАГ (n=26)	p
Возраст, годы	57,8±9,1	56,8±9,9	0,691
Пол, женщины	30 (57,7)	15 (57,7)	0,594
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,1±5,3	35±4,9	0,443
Ишемическая болезнь сердца	26 (50,0)	12 (46,2)	0,468
Сахарный диабет	25 (48,1)	14 (53,9)	0,405
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (15,4)	3 (11,5)	0,465
Инсульт в анамнезе	4 (7,7)	5 (19,2)	0,131
Продолжительность АГ, годы	20 [12,0; 33,0]	19,5 [13,0; 27,0]	0,429
Периферический атеросклероз	43 (82,7)	23 (88,5)	0,380
Абдоминальное ожирение	43 (82,7)	22 (84,6)	0,552
Изолированная систолическая АГ	15 (28,9)	9 (34,6)	0,393
Гипертрофия левого желудочка	40 (76,9%)	25 (96,2%)	0,027
ХБП (рСКФ <60), %	9 (19,6)	4 (18,2)	0,586
Офисное САД, мм рт.ст.	165,2±21,6	170,1±20,1	0,335
Офисное ДАД, мм рт.ст.	91,9±18,0	93,1±17,6	0,793
Офисная ЧСС, уд./мин	70,7±10,7	69,3±10,5	0,604
САД-24, мм рт.ст.	159,1±20,2	161,4±16,0	0,617
ДАД-24, мм рт.ст.	88,5±18,4	87,3±15,4	0,764
ЧСС, уд./мин	68,4±10,2	64,2±11,9	0,112
Пульсовое АД-24, мм рт.ст.	70,5±14,6	74,1±15,5	0,325
рСКФ (СКД-ЕР1), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,9±20,5	74,2±17,6	0,948
Экскреция метанефринов, мг/сут.	108,8 [53; 139]	109,1 [74; 111]	0,835
Экскреция норметанефринов, мг/сут.	243,5 [100; 348]	223,3 [121; 287]	0,871

**Примечание:** цветом выделены статистически значимые изменения.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, рФАГ — рефрактерная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХБП — хроническая болезнь почек, 24 — среднесуточный показатель.

Офисное АД (систолическое/диастолическое) измеряли по стандартной методике, суточное мониторирование АД выполняли с помощью систем автоматического измерения артериального давления ABPM-04 (Meditech, Венгрия) и VPLab (ООО "Петр Телегин", Россия). Всем больным проводили комплексное обследование согласно стандартам медицинской практики, включая эхокардиографию с измерением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ММЛЖ) по общепринятой методике (формула В. L. Тгоу и соавторов в модификации R. V. Devereux). Сбор сведений о количестве принимаемых препаратов и приверженности к лечению проводился по данным опроса.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения — M±SD, в отсутствие нормального распределения — в виде медианы и межквартильного интервала — Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. При сравнительном

анализе двух несвязанных групп в случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — критерии Манна-Уитни. Качественные значения выражали в абсолютных и относительных величинах — n (%). При анализе качественных данных применяли точный критерий Фишера. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Для расчета чувствительности, специфичности, нахождения диагностической точки разделения проводили ROC-анализ. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

**Результаты**

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных рФАГ и неконтролируемой РАГ, из которой следует, что различий по половозрастному составу, индексу массы тела, частоте сахарного диабета 2 типа, продолжительности АГ между двумя группами больных выявлено не было. Частота поражения органов-мишеней в виде периферического атеросклероза, изолированной систолической АГ, предшествующей

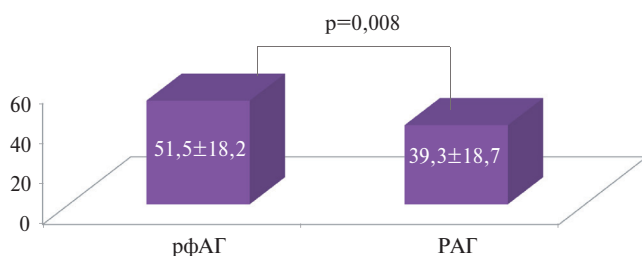
Таблица 2

## Характеристика антигипертензивной терапии

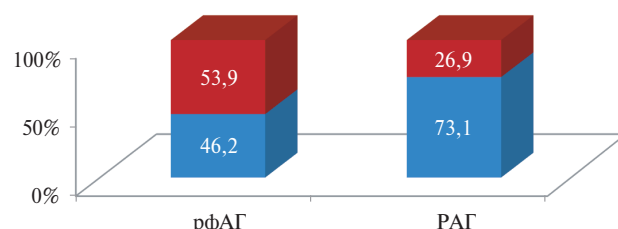
Число АГП	4 [3,0; 4,0]	5 [5,0; 6,0]	0,001
Бета-адреноблокаторы	39 (75,0)	25 (96,2)	0,011
Блокаторы РААС	49 (94,2)	25 (96,2)	0,593
Диуретики	50 (96,2)	26 (100,0)	0,442
Антагонисты кальция	34 (65,4)	25 (96,2)	0,002
Спиронолактон	45 (86,5)	26 (100,0)	0,001
Дополнительные классы:	16 (30,8)	12 (46,2)	0,139
Агонисты имидазолиновых рецепторов	7 (26,9)	10 (19,2)	0,309
Альфа-адреноблокаторы	7 (13,5)	7 (26,9)	0,127

**Примечание:** цветом выделены статистически значимые изменения.

**Сокращения:** АГП — антигипертензивные препараты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.



**Рис. 1.** Сравнение уровня  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ и неконтролируемой РАГ.  
**Сокращения:** РАГ — резистентная артериальная гипертензия, рфАГ — рефрактерная артериальная гипертензия.

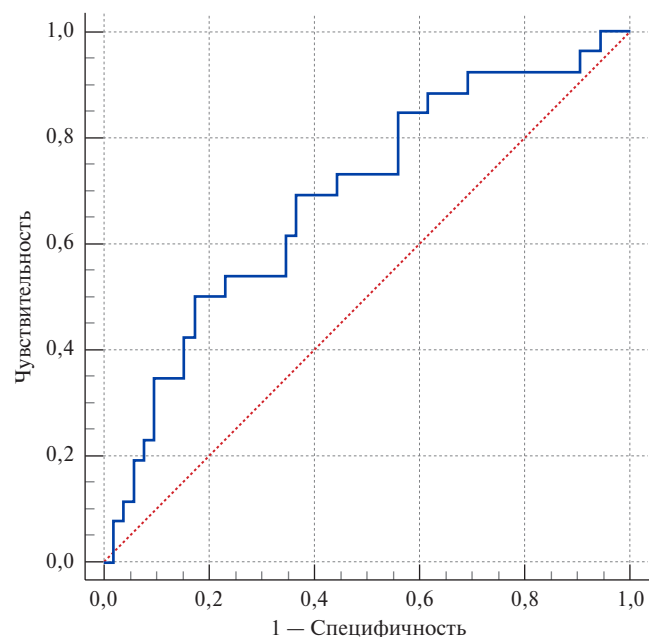


■  $\beta$ -АРМэ < 50 усл.ед.

■  $\beta$ -АРМэ  $\geq$  50 усл.ед.

**Рис. 3.** Частота повышения  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ и РАГ.

**Сокращения:** РАГ — резистентная артериальная гипертензия, рфАГ — рефрактерная артериальная гипертензия,  $\beta$ -АРМэ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.



**Рис. 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия рфАГ от значений концентрации  $\beta$ -АРМэ.

ших инсультов и ИМ, почечной дисфункции также не имела значимых отличий, за исключением более высокой частоты гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

Межгрупповые различия показателей АД, частоты сердечных сокращений (как офисных, так

и среднесуточных) не достигали статистической значимости.

Частота рфАГ среди обследованных нами больных с РАГ составила 24,3%. Закономерно, что пациенты с рфАГ принимали больше антигипертензивных препаратов, что было обусловлено не только более частым применением спиронолактона, но также  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция (табл. 2). Состав сахароснижающей терапии в обеих группах был сопоставимым, статины принимали все пациенты.

По результатам сравнения уровень  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ значительно превышал данный показатель по сравнению с группой РАГ (рис. 1), несмотря на сопоставимый уровень катехоламинов суточной мочи (табл. 1).

Примечательно, что в обеих группа  $\beta$ -АРМэ значительно превышало порог нормальных значений, равный 20 усл. ед. (84,6% в группе РАГ, 92,3% в группе рфАГ).

Для выявления порогового значения  $\beta$ -АРМэ, соответствующего рфАГ, был выполнен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,687 (95% доверительный интервал: 0,561-0,813) ( $p=0,004$ ). Пороговое значение уровня  $\beta$ -АРМэ, соответствующее наличию рфАГ, составило  $\geq 44,8$  усл. ед., с чувствительностью 69,2%, специфичностью 64,5%.

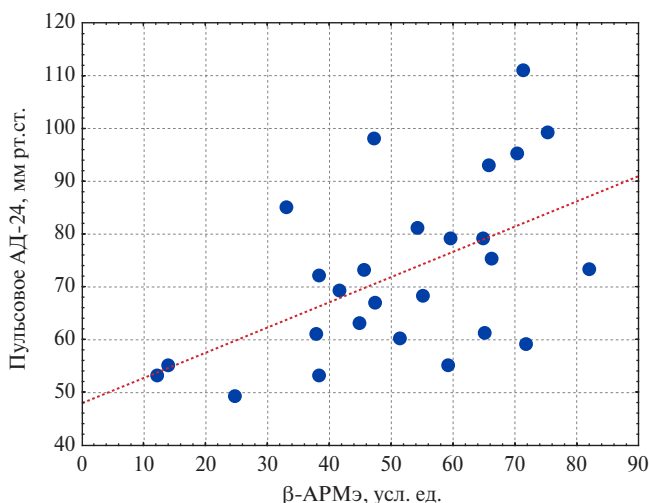


Рис. 4. Связь пульсового АД и  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ.

**Сокращения:** АД — артериальное давление,  $\beta$ -АРМэ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

Основываясь на полученных результатах, мы сравнили частоту повышения  $\beta$ -АРМэ  $>50$  усл. ед., которая в группе рфАГ вполне закономерно оказалась значимо выше ( $p=0,019$ ), чем у лиц с РАГ (рис. 3).

По данным корреляционного анализа уровень  $\beta$ -АРМэ в группе рфАГ не имел прямой количественной связи с концентрацией катехоламинов в суточной моче, индексом ММЛЖ и показателями АД, за исключением уровня среднесуточного пульсового АД (рис. 4).

### Обсуждение

В данной работе для оценки симпатической активности у больных рфАГ впервые использовалось определение  $\beta$ -АРМэ. Важным результатом проведенного исследования стало выявление более высоких показателей  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ по сравнению с пациентами с РАГ. Аналогичных работ для больных неконтролируемой АГ мы не обнаружили. Установленный нами порог  $\beta$ -АРМэ, соответствующий наличию рфАГ, составил 44,8 усл. ед. Ранее в работе Гарганеевой А. А. и др. [10] было обнаружено, что значения  $\beta$ -АРМэ  $\geq 49,53$  усл. ед. у пациентов, перенесших ИМ, ассоциируются с более чем пятикратным увеличением риска прогрессирования СН, что усиливает клиническую значимость полученных нами данных.

Суточная экскреция катехоламинов в моче, в отличие от уровня  $\beta$ -АРМэ, в сравниваемых группах была сопоставимой. При этом следует отметить, что сведения о различиях уровня катехоламинов у больных рфАГ и РАГ весьма противоречивы [5, 13], что может быть обусловлено ограничениями данного метода в оценке симпатической активности, а также особенностями выборок пациентов. Прямых корреляционных связей  $\beta$ -АРМэ с уровнем суточной экскреции катехоламинов мы также не обнаружили.

При анализе клинического статуса обращает на себя внимание более высокая частота ГЛЖ у больных рфАГ в сравнении с РАГ, несмотря на сопоставимый уровень АД, что согласуется с ранее выполненными исследованиями [2, 3, 5] и может свидетельствовать о самостоятельной роли симпатической гиперактивации в увеличении ММЛЖ.

Примечательно, что в нашей работе повышение уровня  $\beta$ -АРМэ ассоциировалось с возрастанием пульсового АД. Как известно, пульсовое АД является одним из методов оценки артериальной жесткости, в повышении которой существенное значение принадлежит изменению биомеханических свойств сосудистой стенки в результате вызванных симпатической гиперактивацией процессов фиброза и ремоделирования [14]. В недавнем наблюдательном многоцентровом исследовании (8066 пациентов) было показано, что высокое пульсовое давление опосредует увеличение ММЛЖ [15], что обусловлено увеличением пульсатильной нагрузки на ЛЖ. Таким образом, документированная нами связь пульсового АД с  $\beta$ -АРМэ во многом может объяснять более высокую частоту ГЛЖ в группе рфАГ в отсутствие прямой связи ММЛЖ с уровнем  $\beta$ -АРМэ.

**Ограничение исследования.** Настоящее исследование было ограничено небольшим количеством больных и отсутствием анализа связей  $\beta$ -АРМэ с приёмом различных антигипертензивных препаратов.

### Заключение

Наличие рфАГ ассоциируется с более высокими значениями  $\beta$ -АРМэ, чем у больных РАГ, что может косвенно подтверждать более выраженную симпатическую активность и объяснять более высокую частоту ГЛЖ, реализуемую через повышение сосудистой жёсткости и пульсатильной нагрузки на ЛЖ. Полученные нами данные подтверждают фундаментальную роль симпатической гиперактивации в патобиологии этого фенотипа АГ и её органических осложнений.

Практическая значимость полученных результатов определяется возможностью оценки  $\beta$ -АРМэ для отбора больных на ренальную денервацию. Ренальная денервация позволяет существенно снизить чрезмерную симпатическую активность, однако выявление пациентов с таким профилем вегетативного дисбаланса как кандидатов на вмешательство остается нерешенной клинической задачей.

Перспективой дальнейших исследований может стать изучение влияния ренальной денервации на  $\beta$ -АРМэ у больных рфАГ и сравнительный анализ влияния на  $\beta$ -АРМэ разных групп антигипертензивных препаратов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Mann SJ. Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(4):363-74. doi:10.1007/s10286-018-0541-z.
- Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, et al. An update on refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(7):225-34. doi:10.1007/s11906-022-01185-6.
- Bacan G, Ribeiro-Silva A, Oliveira VAS, et al. Refractory hypertension: a narrative systematic review with emphasis on prognosis. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(4):95-106. doi:10.1007/s11906-022-01165-w.
- Denisova AR, Solntseva TD, Zarmanbetova AS, et al. The incidence of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):94-9. (In Russ.) Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Зарманбетова А.С. и др. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):94-9. doi:10.26442/00403660.2022.01.201395.
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory Hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension.* 2015;66(1):126-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.
- Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. M: Medicine, 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина, 2003. с. 160. ISBN: 5-225-04337-2.
- Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: new evidences. *Auton Neurosci.* 2022;238:102954. doi:10.1016/j.autneu.2022.102954.
- Vorobyova DA, Rebrova TYu, Afanasiev SA, et al. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3735. (In Russ.) Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3735. doi:10.15829/1560-4071-2020-3735.
- Rebrova TYu, Muslimova EF, Alexandrenko VA, et al. Dynamics of adrenergic activity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Ter Arkh.* 2021;93(1):44-8. (In Russ.) Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А. и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021;93(1):44-8. doi:10.26442/00403660.2021.01.200592.
- Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3407. (In Russ.) Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А. и др. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3407. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
- Aleksandrenko VA, Rebrova TYu, Afanasiev SA, et al. Association of Adrenoreactivity with the Stage of Chronic Heart Failure in Patients with Previous Myocardial Infarction. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(2):79-83. (In Russ.) Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. и др. Взаимосвязь адрено-реактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(2):79-83. doi:10.29001/20738552-2019-34-2-79-83.
- Zyubanova IV, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya.* 2021;61(8):32-9. (In Russ.) Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология.* 2021;61(8):32-9. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1556.
- Falkovskaya AYu, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(1):49-58. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции. *Терапевтический архив.* 2021;93(1):49-58. doi:10.26442/00403660.2021.01.200593.
- Orekhov AYu, Karazhanova LK. The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(4):348-56. (In Russ.) Орехов А.Ю., Каражанова Л.К. Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(4):348-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356.
- Moyá-Amengual A, Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, et al. Elevated pulse pressure and cardiovascular risk associated in Spanish population attended in primary care: IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1090458. doi:10.3389/fcvm.2023.1090458.



## Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023

Ротарь О. П.<sup>1</sup>, Ильянова И. Н.<sup>1</sup>, Бояринова М. А.<sup>1</sup>, Могучая Е. В.<sup>1</sup>, Толкунова К. М.<sup>1</sup>, Дьячков В. А.<sup>2</sup>, Рубаненко О. А.<sup>2</sup>, Рубаненко А. О.<sup>2</sup>, Габерман О. Е.<sup>2</sup>, Губарева Е. Ю.<sup>2</sup>, Помогайбо Б. В.<sup>3</sup>, Доля Е. М.<sup>4</sup>, Калиберденко В. Б.<sup>4</sup>, Авдеева И. В.<sup>5</sup>, Томашевская Ю. А.<sup>5</sup>, Фальковская А. Ю.<sup>6</sup>, Манукян М. А.<sup>6</sup>, Солонская Е. И.<sup>6</sup>, Вторушина А. А.<sup>6</sup>, Хунхинова С. А.<sup>6</sup>, Царёва В. М.<sup>7</sup>, Молокоедова Л. Е.<sup>8</sup>, Петрова М. М.<sup>9</sup>, Каскаева Д. С.<sup>9</sup>, Романова И. В.<sup>9</sup>, Данилова Л. К.<sup>9</sup>, Евсюков А. А.<sup>9</sup>, Тутырина О. В.<sup>9</sup>, Тепнадзе Л. Э.<sup>9</sup>, Якунченко Т. И.<sup>10</sup>, Мевша О. В.<sup>10</sup>, Шарапова Ю. А.<sup>11</sup>, Черных Т. М.<sup>11</sup>, Сёмкина Е. В.<sup>12</sup>, Цыганкова О. В.<sup>13,14</sup>, Протасов К. В.<sup>15</sup>, Федоришина О. В.<sup>15</sup>, Макеева Е. Р.<sup>16,17</sup>, Смолкина Я. А.<sup>17</sup>, Никишина Д. Д.<sup>17</sup>, Верушкина А. С.<sup>16</sup>, Смирнова Е. А.<sup>18</sup>, Беленикина Я. А.<sup>18</sup>, Бикушова И. В.<sup>18</sup>, Деревянченко М. В.<sup>19</sup>, Федотов В. В.<sup>19</sup>, Шапошникова М. Ю.<sup>19</sup>, Середя Д. В.<sup>20</sup>, Карташова Е. А.<sup>21</sup>, Железняк Е. И.<sup>21</sup>, Рахматуллина Д. М.<sup>22</sup>, Киселева Л. С.<sup>23</sup>, Евсевьева М. Е.<sup>24</sup>, Сергеева О. В.<sup>24</sup>, Кудрявцева В. Д.<sup>24</sup>, Завьялова А. М.<sup>24</sup>, Слезова В. И.<sup>25</sup>, Киталаева К. Т.<sup>26</sup>, Артемов Н. Н.<sup>1,27</sup>, Таничева А. А.<sup>1</sup>, Конради А. А.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить информированность об уровне артериального давления (АД), приверженность к терапии и достижение целевого АД у жителей регионов России в рамках скрининговой кампании по артериальной гипертензии (АГ) 2023.

**Материал и методы.** В течение мая 2023г в скрининге приняли участие 4613 участников из 23 городов России. Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст старше 18 лет. Во время скрининга трехкратно измерялось АД и пульс с помощью автоматических или механических тонометров, заполнялся опросник о поведенческих факторах риска, наличии сопутствующей патологии и терапии. АГ была диагностирована при систолическом АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическом АД  $\geq 90$  мм рт.ст. и/или приеме антигипертензивной терапии (АГТ).

**Результаты.** В анализ включены данные 4585 респондентов от 18 до 95 лет со средним возрастом 45 [28;59] лет, из них 1729 мужчины (37,7%). Доля пациентов с АГ составила 49,6%, среди них принимали АГТ 62,8% и достигли целевой уровень АД в 76,6% случаев при критерии целевого АД  $< 140/90$  мм рт.ст. и 45,7% — в случае  $< 130/80$  мм рт.ст. Большинство пациентов принимают двухкомпонентную АГТ (37,4%), монотерапия регистрируется у 27,5% участников и тройная — у 23,4%. Инициация терапии была выполнена с комбинированной АГТ у 43,7% пациентов с АГ и у 41,4% в настоящий момент используется фиксированная комбинированная терапия. "Прием по необходимости" был самой частой причиной пропуска приема препаратов и встречался чаще у женщин, а мужчины чаще приводили аргументы о дороговизне препарата и побочных реакциях в анамнезе. Среди пациентов с АГ измерение АД в домашних условиях ассоциировалось с более высокой распространенностью достижения целевого уровня АД: 1000 (60%) vs 100 (17%),  $p < 0,001$ .

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о сохраняющемся недостаточном уровне информированности о повышении АД и приеме АГТ среди населения, однако намечена тенденция к улучшению эффективности лечения АГ, в т.ч. использования комбинированных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** скрининг, артериальная гипертензия, артериальное давление, приверженность, информированность.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

<sup>1</sup>ФГБУ НИИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; <sup>3</sup>ФКУ Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Минобороны России, Москва; <sup>4</sup>ФГАУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; <sup>6</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск; <sup>8</sup>ГБУЗ НО Павловская центральная районная больница, Павлово; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>10</sup>НИУ БелГУ, Белгород; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; <sup>12</sup>АО Курорт Белокуриха, Белокуриха; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>14</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск; <sup>15</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; <sup>16</sup>ГУЗ Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного, Ульяновск; <sup>17</sup>ФГБОУ ВО УлГУ, Ульяновск; <sup>18</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань; <sup>19</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; <sup>20</sup>ГБУЗ Городская поликлиника № 5, Волжский; <sup>21</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>22</sup>Многопрофильный медицинский центр "Клиника ДМ", Казань; <sup>23</sup>ТОГБУЗ ГКБ имени Архиепископа Луки, Тамбов; <sup>24</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; <sup>25</sup>Многопрофильный медицинский центр "Альфа центр Здоровья", Ростов-на-Дону; <sup>26</sup>ФГБУ ФЦССХ Минздрава России, Астрахань; <sup>27</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия.

Ротарь О. П.\* — д.м.н., зав. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Ильянова И. Н. — клинический ординатор по специальности кардиология, старший лаборант кафедры кардиологии, специалист аккредитационно-симуляционного центра, ORCID: 0000-0001-9225-5315, Бояринова М. А. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Могучая Е. В. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Толкунова К. М. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2083-0947, Дьячков В. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0001-8891-6088, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Габерман О. Е. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, врач-кардиолог ЧУЗ "КБ "РЖД-Медицина", ORCID: 0000-0003-1099-2413, Губарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Помогайбо Б. В. — к.м.н., старший ординатор терапевтического отделения, ORCID: 0000-0003-0093-0868, Доля Е. М. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, ORCID: 0000-0002-0766-3144, Калиберденко В. Б. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, ORCID: 0000-0003-1693-3190, Авдеева И. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Томашевская Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-3374-9205, Фальковская А. Ю. — д.м.н., зав. отделением артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Манукян М. А. — м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Вторушина А. А. — лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Царёва В. М. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО, ORCID: 0000-0003-0835-3073, Молокоедова Л. Е. — кардио-



лог, ORCID: 0009-0002-6072-9883, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент, завуч. кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Романова И. В. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-1299-3233, Данилова Л. К. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-9854-2312, Евсюков А. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-1575-633X, Тутырина О. В. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-4129-479X, Тепнадзе Л. Э. — врач терапевт отделения общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5860-4048, Якунченко Т. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, медицинского института, ORCID: 0000-0002-4031-6267, Мевша О. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, медицинского института, ORCID: 0000-0001-7238-7302, Шарাপова Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, управление в здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4269-2143, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Сёмкина Е. В. — врач кардиолог, ORCID: 0009-0008-4619-728X, Цыганкова О. В. — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, с.н.с. НИИ терапии и профилактической медицины филиала, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке и развитию, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Федоришина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0155-676X, Макеева Е. Р. — к.м.н., доцент; врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-8524-1094, Смолкина Я. А. — студент, ORCID: 0009-0005-1153-6761, Никишина Д. Д. — студент, ORCID: 0009-0008-0422-3224, Верушкина А. С. — главный врач, ORCID: 0009-0004-8859-1462, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Беленикина Я. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7325-5448, Бикушова И. В. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4152-4885, Деревянченко М. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, врач-терапевт клиники семейной медицины, ORCID: 0000-0002-6232-4583, Федотов В. В. — студент лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5768-2282, Шапошникова М. Ю. — студент педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1832-7111, Середа Д. В. — врач-терапевт участковый, ORCID: 0009-0005-4476-4963, Карташова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-0912-2568, Железняк Е. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5165-1044, Рахматуллина Д. М. — кардиолог, ORCID: 0009-0000-6872-8362, Киселева Л. С. — кардиолог, ORCID: 0000-0001-8229-5823, Евсевьева М. Е. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник центра здоровья и антивозрастной медицины, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Сергеева О. В. — к.м.н., врач-терапевт центра здоровья

и антивозрастной медицины, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Кудрявцева В. Д. — врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3988-3432, Завьялова А. М. — врач-кардиолог, соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0002-1759-7950, Слезова В. И. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0005-6541-5180, Киталаева К. Т. — зам. главного врача по организации медицинской помощи, врач-кардиолог, ORCID: 0009-0008-0957-914X, Артемов Н. Н. — к.х.н., руководитель НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", доцент института прикладных компьютерных наук, ORCID: 0000-0001-5282-8764, Таничева А. А. — исполнительный директор Общероссийской общественной организации "Российское кардиологическое общество", ORCID: 0000-0001-9375-3340, Конради А. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, директор НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 20.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



**Для цитирования:** Ротарь О. П., Ильянова И. Н., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Толкунова К. М., Дьячков В. А., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Габерман О. Е., Губарева Е. Ю., Помогайбо Б. В., Доля Е. М., Калиберденко В. Б., Авдеева И. В., Томашевская Ю. А., Фальковская А. Ю., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Царёва В. М., Молокоедова Л. Е., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Романова И. В., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Тутырина О. В., Тепнадзе Л. Э., Якунченко Т. И., Мевша О. В., Шарাপова Ю. А., Черных Т. М., Сёмкина Е. В., Цыганкова О. В., Протасов К. В., Федоришина О. В., Макеева Е. Р., Смолкина Я. А., Никишина Д. Д., Верушкина А. С., Смирнова Е. А., Беленикина Я. А., Бикушова И. В., Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошникова М. Ю., Середа Д. В., Карташова Е. А., Железняк Е. И., Рахматуллина Д. М., Киселева Л. С., Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Кудрявцева В. Д., Завьялова А. М., Слезова В. И., Киталаева К. Т., Артемов Н. Н., Таничева А. А., Конради А. А., Шляхто Е. В. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5931. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5931. EDN EMCJRB

## 2023 All-Russian screening for hypertension: results

Rotar O. P.<sup>1</sup>, Ilyanova I. N.<sup>1</sup>, Boyarinoва M. A.<sup>1</sup>, Moguchaya E. V.<sup>1</sup>, Tolkunova K. M.<sup>1</sup>, Dyachkov V. A.<sup>2</sup>, Rubanenko O. A.<sup>2</sup>, Rubanenko A. O.<sup>2</sup>, Gaberman O. E.<sup>2</sup>, Gubareva E. Yu.<sup>2</sup>, Pomogaibo B. V.<sup>3</sup>, Dolya E. M.<sup>4</sup>, Kaliberdenko V. B.<sup>4</sup>, Avdeeva I. V.<sup>5</sup>, Tomashevskaya Yu. A.<sup>5</sup>, Falkovskaya A. Yu.<sup>6</sup>, Manukyan M. A.<sup>6</sup>, Solonkaya E. I.<sup>6</sup>, Vtorushina A. A.<sup>6</sup>, Khunkhinova S. A.<sup>6</sup>, Tsareva V. M.<sup>7</sup>, Molokoeodova L. E.<sup>8</sup>, Petrova M. M.<sup>9</sup>, Kaskaeva D. S.<sup>9</sup>, Romanova I. V.<sup>9</sup>, Danilova L. K.<sup>9</sup>, Evsyukov A. A.<sup>9</sup>, Tutyrina O. V.<sup>9</sup>, Tepnadze L. E.<sup>9</sup>, Yakunchenko T. I.<sup>10</sup>, Mevsha O. V.<sup>10</sup>, Sharapova Yu. A.<sup>11</sup>, Chernykh T. M.<sup>11</sup>, Syomkina E. V.<sup>12</sup>, Tsygankova O. V.<sup>13,14</sup>, Protasov K. V.<sup>15</sup>, Fedorishina O. V.<sup>15</sup>, Makeeva E. R.<sup>16,17</sup>, Smolkina Y. A.<sup>17</sup>, Nikishina D. D.<sup>17</sup>, Verushkina A. S.<sup>16</sup>, Smirnova E. A.<sup>18</sup>, Belenikina Ya. A.<sup>18</sup>, Bikushova I. V.<sup>18</sup>, Derevyanchenko M. V.<sup>19</sup>, Fedotov V. V.<sup>19</sup>, Shaposhnikova M. Yu.<sup>19</sup>, Sereda D. V.<sup>20</sup>, Kartashova E. A.<sup>21</sup>, Zheleznyak E. I.<sup>21</sup>, Rakhmatullina D. M.<sup>22</sup>, Kiseleva L. S.<sup>23</sup>, Evsevieveva M. E.<sup>24</sup>, Sergeeva O. V.<sup>24</sup>, Kudryavtseva V. D.<sup>24</sup>, Zavyalova A. M.<sup>24</sup>, Slezova V. I.<sup>25</sup>, Kitaleeva K. T.<sup>26</sup>, Artemov N. N.<sup>1,27</sup>, Taniecheva A. A.<sup>1</sup>, Konradi A. A.<sup>1</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess awareness of blood pressure (BP) level, adherence to therapy and achievement of target BP in residents of Russian regions as part of the 2023 hypertension (HTN) screening campaign.

**Material and methods.** During May 2023, 4613 participants from 23 cities of Russia took part in the screening. Participation was voluntary without restrictions on sex. All patients aged over 18 years. During screening, BP and pulse were measured

three times using automatic or mechanical BP monitors, and a questionnaire about behavioral risk factors, concomitant diseases and therapy was filled out. HTN was diagnosed with systolic BP  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg and/or taking antihypertensive therapy (AHT).

**Results.** The analysis included data from 4585 respondents aged 18 to 95 years with an average age of 45 [28;59] years, of which 1729 were men (37,7%). The proportion of hypertensive patients was 49,6%. Among them, 62,8% took AHT and achieved target BP in 76,6% and 45,7% with the target BP criterion  $< 140/90$  mm Hg and  $< 130/80$  mm Hg, respectively. Most patients took dual AHT (37,4%), while monotherapy and triple therapy was registered in 27,5% and 23,4%, respectively. Initiation of therapy was performed with combination AHT in 43,7% of patients with HTN and 41,4% are currently using fixed-dose combination therapy. On-demand therapy was the most common reason for skipping medications and was more common in women, while men more often cited the high drug cost and a history of adverse reactions. Among patients with HTN, home BP measurement was associated with a higher prevalence of achieving target BP as follows: 1000 (60%) vs 100 (17%),  $p < 0,001$ .

**Conclusion.** The data obtained indicate, on the one hand, a continuing insufficient level of awareness about high BP and the use of antihypertensive drugs among the population, but there is a tendency to improve the effectiveness of the treatment of hypertension, including the use of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

**Keywords:** screening, hypertension, blood pressure, adherence, awareness.

**Relationships and Activities.** This article was prepared with the support of Servier.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St.Petersburg; <sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>3</sup>Mandryk Central Military Clinical Hospital, Moscow; <sup>4</sup>S. I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; <sup>5</sup>Penza State University, Penza; <sup>6</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>7</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>8</sup>Pavlovskaya Central District Hospital, Pavlovo; <sup>9</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>10</sup>Belgorod National Research University, Belgorod; <sup>11</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; <sup>12</sup>AO Resort Belokurikha, Belokurikha; <sup>13</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>14</sup>Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; <sup>15</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; <sup>16</sup>First-Called Apostle Andrew City Clinical Hospital, Ulyanovsk; <sup>17</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; <sup>18</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan; <sup>19</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd; <sup>20</sup>City Clinic № 5, Volzhsky; <sup>21</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; <sup>22</sup>Multidisciplinary Medical Center "DM Clinic", Kazan; <sup>23</sup>Archbishop Luke City Clinical Hospital, Tambov; <sup>24</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol; <sup>25</sup>Multidisciplinary Medical Center "Alpha Health Center", Rostov-on-Don; <sup>26</sup>Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan; <sup>27</sup>St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg, Russia.

Rotar O. P.\* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Ilyanova I. N. ORCID: 0000-0001-9225-5315, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Dyachkov V. A. ORCID: 0000-0001-8891-6088, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Gaberman O. E.

ORCID: 0000-0003-1099-2413, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Pomogaibo B. V. ORCID: 0000-0003-0093-0868, Dolya E. M. ORCID: 0000-0002-0766-3144, Kaliberdenko V. B. ORCID: 0000-0003-1693-3190, Avdeeva I. V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Tomashevskaya Yu. A. ORCID: 0000-0003-3374-9205, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Solonskaya E. I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Vtorushina A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Tsareva V. M. ORCID: 0000-0003-0835-3073, Molokoedova L. E. ORCID: 0009-0002-6072-9883, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Romanova I. V. ORCID: 0000-0003-1299-3233, Danilova L. K. ORCID: 0000-0002-9854-2312, Evsyukov A. A. ORCID: 0000-0003-1575-633X, Tutyrina O. V. ORCID: 0000-0003-4129-479X, Tepnadze L. E. ORCID: 0000-0002-5860-4048, Yakunchenko T. I. ORCID: 0000-0002-4031-6267, Mevsha O. V. ORCID: 0000-0001-7238-7302, Sharapova Yu. A. ORCID: 0000-0002-4269-2143, Chernykh T. M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Syomkina E. V. ORCID: 0009-0008-4619-728X, Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Fedorishina O. V. ORCID: 0000-0002-0155-676X, Makeeva E. R. ORCID: 0000-0002-8524-1094, Smolkina Y. A. ORCID: 0009-0005-1153-6761, Nikishina D. D. ORCID: 0009-0008-0422-3224, Verushkina A. S. ORCID: 0009-0004-8859-1462, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Belenikina Ya. A. ORCID: 0000-0002-7325-5448, Bikushova I. V. ORCID: 0000-0002-4152-4885, Derevyanchenko M. V. ORCID: 0000-0002-6232-4583, Fedotov V. V. ORCID: 0000-0001-5768-2282, Shaposhnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-1832-7111, Sereda D. V. ORCID: 0009-0005-4476-4963, Kartashova E. A. ORCID: 0000-0003-0912-2568, Zheleznyak E. I. ORCID: 0000-0002-5165-1044, Rakhmatullina D. M. ORCID: 0009-0000-6872-8362, Kiseleva L. S. ORCID: 0000-0001-8229-5823, Evseviev M. E. ORCID: 0000-0001-9579-252X, Sergeeva O. V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Kudryavtseva V. D. ORCID: 0000-0002-3988-3432, Zavyalova A. M. ORCID: 0009-0002-1759-7950, Slezova V. I. ORCID: 0009-0005-6541-5180, Kitaleeva K. T. ORCID: 0009-0008-0957-914X, Artemov N. N. ORCID: 0000-0001-5282-8764, Tanicheva A. A. ORCID: 0000-0001-9375-3340, Konradi A. A. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author: rotar@almazovcentre.ru

**Received:** 23.04.2024 **Revision Received:** 29.04.2024 **Accepted:** 02.05.2024

**For citation:** Rotar O. P., Ilyanova I. N., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Tolkunova K. M., Dyachkov V. A., Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Gaberman O. E., Gubareva E. Yu., Pomogaibo B. V., Dolya E. M., Kaliberdenko V. B., Avdeeva I. V., Tomashevskaya Yu. A., Falkovskaya A. Yu., Manukyan M. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Tsareva V. M., Molokoedova L. E., Petrova M. M., Kaskaeva D. S., Romanova I. V., Danilova L. K., Evsyukov A. A., Tutyrina O. V., Tepnadze L. E., Yakunchenko T. I., Mevsha O. V., Sharapova Yu. A., Chernykh T. M., Syomkina E. V., Tsygankova O. V., Protasov K. V., Fedorishina O. V., Makeeva E. R., Smolkina Y. A., Nikishina D. D., Verushkina A. S., Smirnova E. A., Belenikina Ya. A., Bikushova I. V., Derevyanchenko M. V., Fedotov V. V., Shaposhnikova M. Yu., Sereda D. V., Kartashova E. A., Zheleznyak E. I., Rakhmatullina D. M., Kiseleva L. S., Evseviev M. E., Sergeeva O. V., Kudryavtseva V. D., Zavyalova A. M., Slezova V. I., Kitaleeva K. T., Artemov N. N., Tanicheva A. A., Konradi A. A., Shlyakhto E. V. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5931. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5931. EDN EMCJRB

По данным отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2023г артериальная гипертензия (АГ) остается "молчаливым убийцей", который является важнейшим фактором риска (ФР) преждевременной смертности и неэффективно контролируется в большинстве стран мира<sup>1</sup>. Глобально в 2019г более поло-

вины сердечно-сосудистых смертей были обусловлены АГ, включая смерти вследствие гипертензивного поражения сердца, 53% смертей от ишемической болезни сердца и 53% смертей от инсульта. Кроме того, 62% смертей вследствие хронической болезни почек связаны с повышенным систолическим давлением<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Global report on hypertension: the race against a silent killer, World Health Organization 2023 Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062> (доступ 29.04.2024).

<sup>2</sup> Global Burden of Disease Collaborative Network. 2019 Global Burden of Disease study results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2020, Available at: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019> (доступ 29.04.2024).

Повышение пропорции пациентов с контролируемой АГ до 50% во всем мире поможет предотвратить 76 млн смертей между 2023 и 2050гг, однако достижение добровольной устойчивой глобальной цели снижения распространенности неконтролируемой АГ на 25% к 2025гг находится под сомнением<sup>3</sup>.

АГ поражает 33% взрослых в возрасте 30-79 лет во всем мире, среди которых только у 54% диагностирована АГ, у 42% проводится лечение и у 21% АГ эффективно контролируется<sup>4</sup>.

В конце 2023г были опубликованы российские данные ЭССЕ-РФ3 с данными репрезентативной выборки 15 российских регионов, где были зарегистрированы данные в период пандемии 2020-2022гг: распространенность АГ — 53,9%, осведомленность — 77,7%, охват лечением — 63,4%, эффективность лечения — 44,0% и контроль АГ 27,9% больных [1]. Популяционные исследования требуют значимых финансовых и организационных затрат и не могут проводиться ежегодно, что делает актуальным проведение скрининговых кампаний по измерению артериального давления (АД) для повышения информированности населения и получения сведений о необходимых усилиях для улучшения эффективного контроля АД. Безусловно, стоит учитывать непопулярный характер скрининговых акций и возможные ошибки включения участников. Российские исследователи участвовали в международной акции *May Measurement May* (МММ) с 2017 по 2021гг и публиковали результаты скрининга АГ в российской популяции. Данные акции скрининга АД МММ2021 в российской популяции были опубликованы нами в прошлом году и продемонстрировали, что доля пациентов с АГ составила 41%, среди них принимали антигипертензивную терапию (АГТ) 59,0% и эффективно лечились 30,9% участников [2].

Очередной скрининг АГ был проведен в мае 2023г в рамках независимой всероссийской акции скрининга АД под названием "Измерь давление — позаботься о будущем!" с участием 22 городов при организационной поддержке компании Сервье. Целью настоящего исследования была оценка информированности об уровне АД, приверженности и достижения целевого АД у российских участников по результатам всероссийской акции скрининга АД в мае 2023г.

<sup>3</sup> WHO NCD Accountability Framework, including Global Monitoring Framework for NCD prevention and control (2021 update) in alignment with the extension of the NCD Global Action Plan to 2030. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/who-ncd-accountability-framework-for-ncd-implementation-roadmap.pdf?sfvrsn=346fb61b\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/who-ncd-accountability-framework-for-ncd-implementation-roadmap.pdf?sfvrsn=346fb61b_1&download=true) (доступ 29.04.2024).

<sup>4</sup> Global Health Observatory (GHO). Noncommunicable diseases: risk factors [online database]. Geneva: World Health Organization, 2023 Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (доступ 29.04.2024).

## Материал и методы

В течение мая 2023г во Всероссийской акции скрининга АД под названием "Измерь давление — позаботься о будущем!" приняли участие 4613 участников из 23 городов России (Санкт-Петербург и Ленинградская область (n=550), Ростов-на-Дону (n=173), Ставрополь (n=200), Тамбов (n=75), Белокуриха (n=300), Казань (n=51), Волжский (n=68), Волгоград (n=200), Рязань (n=261), Новосибирск (n=55), Ульяновск (n=300), Воронеж (n=312), Богучар (n=60), Белгород (n=117), Красноярск (n=500), Павлово (n=82), Самара (n=448), Смоленск (n=75), Томск (n=268), Пенза (n=261), Симферополь (n=167), Астрахань (n=62)). В акции участвовали добровольцы в возрасте старше 18 лет, акции скрининга АГ проводились в общественных местах, медицинских образовательных учреждениях и во время медицинских конференций. Анкета не включала личные данные, передача данных из регионов проводилась в анонимизированном виде.

Заполнялась анкета по демографическим и антропометрическим данным, осведомленности о наличии повышенного АД, навыках самоконтроля АД, особенностях приема АГТ и сопутствующей терапии (статины, ацетилсалициловая кислота (АСК)). Собирались информация относительно сопутствующей патологии: сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (без уточнения типа) в анамнезе. Также задавались вопросы о поведенческих факторах: достаточной физической активности (наличие умеренной физической нагрузки как минимум 150 мин (быстрая ходьба) или более интенсивные упражнения как минимум 75 мин в течение недели), употреблении алкоголя (никогда/редко, 1-3 раза в месяц, 1-6 раз в неделю, ежедневно) и курении обычных и электронных сигарет.

Во время скрининга участникам измерялись АД и пульс с помощью автоматических или механических тонометров в положении сидя преимущественно на левой руке трехкратно с интервалом 1 мин. Средние показатели АД и пульса были рассчитаны по данным двух последних измерений. АГ была диагностирована при систолическом АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическом АД  $\geq 90$  мм рт.ст. и/или при приеме АГТ. Под эффективностью АГТ подразумевается достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ и приемом гипотензивной терапии, а контроль АД — у всех пациентов с АГ.

В связи с отсутствием данных об основных показателях из анализа была исключена информация о 28 респондентах. При оценке данных использовались следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, 25-й и 75-й перцентили при ненормальном распределении), построение таблиц сопряжен-

Таблица 1

Поведенческие ФР, антропометрические показатели и сопутствующая патология в зависимости от возраста

Показатели	Все, n=4585 (100,0%)	Мужчины, n=1729 (37,7%)	Женщины, n=2856 (62,2%)	P
Возраст, лет	44,8 [28,0;59,0]	46,0 [31,0;59,0]	45,0 [26,0;59,0]	0,019
Курение обычных сигарет в настоящий момент, n (%)	943 (20,6%)	336 (19,5%)	607 (21,3%)	0,41
Курение обычных сигарет в прошлом, n (%)	856 (18,7%)	324 (18,8%)	532 (18,6%)	
Никогда не курил обычные сигареты, n (%)	2751 (60,1%)	1057 (61,2%)	1694 (59,4%)	
Курение электронных сигарет в настоящий момент, n (%)	705 (15,4%)	257 (14,9%)	448 (15,7%)	0,49
Одновременное курение обычных и электронных сигарет, n (%)	272 (5,9%)	98 (5,7%)	174 (6,1%)	0,55
Употребление алкоголя никогда/редко, n (%)	2313 (50,5%)	846 (49,0%)	1467 (51,4%)	0,35
Употребление алкоголя 1-3 раза в месяц, n (%)	1631 (35,6%)	640 (37,0%)	991 (34,7%)	
Употребление алкоголя 1-6 раз в неделю, n (%)	475 (10,4%)	175 (10,1%)	300 (10,5%)	
Употребление алкоголя ежедневно, n (%)	160 (3,5%)	64 (3,7%)	96 (3,4%)	
Наличие умеренной физической нагрузки как минимум 150 мин или более интенсивные упражнения как минимум 75 мин в течение недели, n (%)	2734 (59,7%)	1056 (61,2%)	1678 (58,8%)	0,21
Наличие сахарного диабета, n (%)	330 (7,2%)	138 (8,0%)	192 (6,7%)	0,39
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе, n (%)	210 (4,6%)	88 (5,1%)	122 (4,3%)	0,27
Наличие инсульта в анамнезе, n (%)	145 (3,2%)	57 (3,3%)	88 (3,1%)	0,89
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 [22,3;29,4]	25,9 [22,3;29,6]	25,6 [22,3;29,4]	0,46
Дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	187 (4,1%)	73 (4,2%)	114 (4,0%)	0,60
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	1868 (40,7%)	676 (39,2%)	1192 (41,8%)	
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	1488 (32,5%)	577 (33,5%)	911 (31,9%)	
Ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	697 (15,2%)	273 (15,8%)	424 (14,9%)	
Ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	246 (5,4%)	89 (5,2%)	157 (5,5%)	
Ожирение 3 степени (ИМТ ≥40 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	89 (1,9%)	35 (2,0%)	54 (1,9%)	
Ожирение любой степени, n (%)	1032 (22,5%)	397 (22,9%)	635 (22,2%)	

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

ности. Подгруппы по количественным показателям описывались с помощью медиан и квартилей. Сравнение подгрупп проводилось по критерию Манна-Уитни (в случае двух подгрупп) и по критерию Краскела-Уоллиса (если подгрупп больше двух). Сравнение подгрупп по качественным, дискретным показателям проводилось с помощью критерия хи-квадрат, а где возможно, с помощью точного критерия Фишера. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

**Результаты**

В анализ данных были включены 4585 респондентов от 18 до 95 лет (медиана возраста 45 лет [28;59]), из них 1729 мужчины (37,7%). Мужчины были значительно старше женщин (табл. 1).

При изучении поведенческих ФР курение обычных сигарет было выявлено у 20,6% участников и электронных — 15,4% без гендерных различий. Изучение паттернов употребления алкогольных напитков тоже не выявило различий между мужчинами и женщинами — примерно половина участников потребляют алкоголь никогда/редко, а ~3,5% ежедневно. Достаточная физическая активность регистриро-

валась у 60% участников, а ожирение любой степени у 22,2% также без гендерных различий.

Результаты оценки информированности, приверженности и контроля АГ с учетом гендерных особенностей представлены в таблице 2. Женщины значительно чаще измеряют АД в домашних условиях и АД в течение последних 12 мес. Средний пульс в покое был значительно более высоким среди женщин по сравнению с мужчинами. У половины участников регистрируется АГ (49,6%), среди которых прием АГТ выявлен в 62,8% случаев и достижение целевого АД — в 76,6% случаев, при критерии целевого АД <140/90 мм рт.ст.; и 45,7% — в случае применения критерия целевого давления <130/80 мм рт.ст.

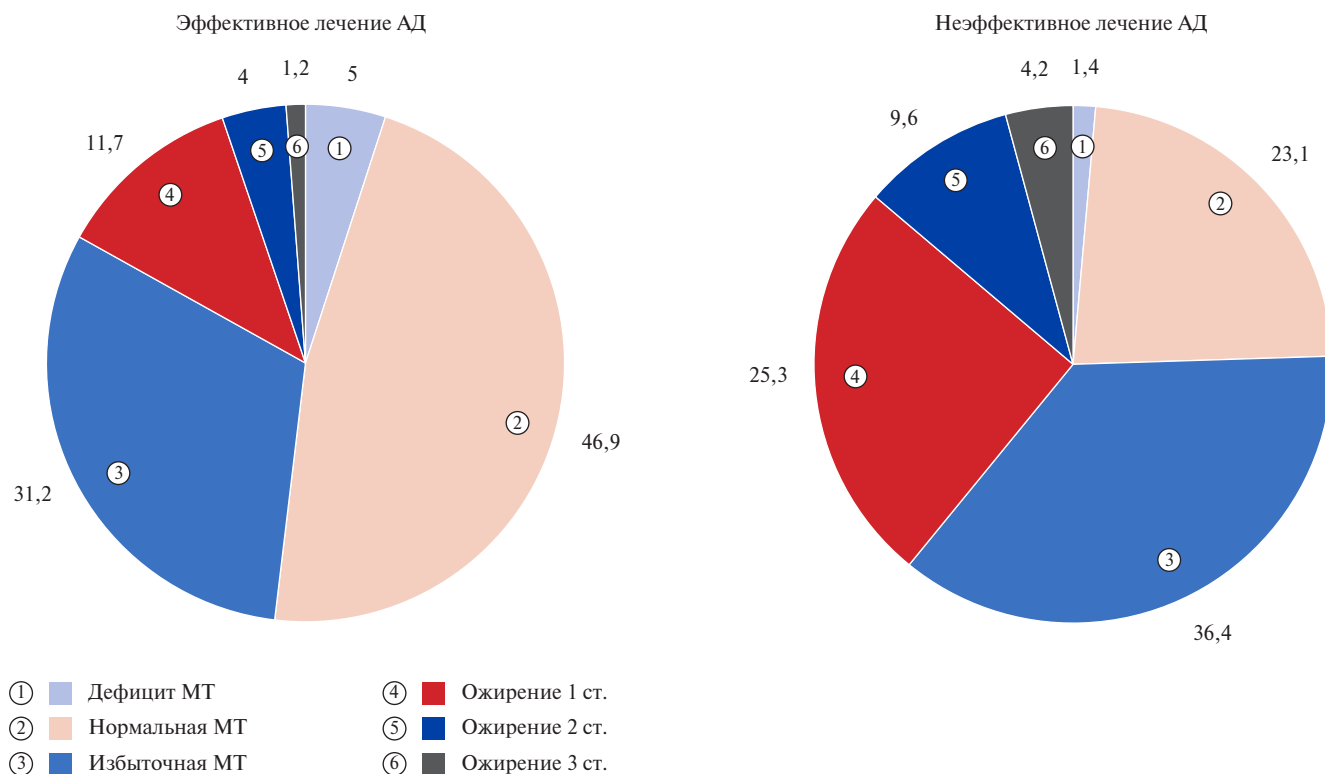
Среди пациентов с АГ измерение АД в домашних условиях ассоциировалось с более высокой распространенностью достижения целевого уровня АД: 1000 (60%) vs 100 (17%), p<0,001, ожидаемо чаще целевой уровень АД был у тех пациентов, кто измерял АД в течение последнего года (92,7%), по сравнению с теми, кто измерял >12 мес. назад и не измерял никогда. Стоит отметить, что половина участников с повышенным АД без приема АГ впервые узнала о своей АГ во время акции скрининга АГ — у 601 (52,1%) участника врач ранее не говорил о повышен-

Таблица 2

## Информированность, приверженность и эффективность лечения АГ в зависимости от пола

Показатели	Все, n=4585 (100,0%)	Мужчины, n=1729 (37,7%)	Женщины, n=2856 (62,2%)	P
Измерение АД в домашних условиях, n (%)	2696 (59,3%)	905 (53,2%)	1790 (62,9%)	0,0001
Никогда ранее не измерялось АД, n (%)	375 (8,1%)	207 (11,9%)	168 (5,9%)	0,0001
АД измерялось >12 мес. назад, n (%)	852 (18,5%)	425 (23,9%)	437 (15,2%)	
АД измерялось <12 мес. назад, n (%)	3378 (73,4%)	113 (64,1%)	2265 (78,9%)	
Информированность о наличии повышенного АД, n (%)	2305 (50,9%)	890 (52,3%)	1415 (50%)	0,14
САД среднее, мм рт.ст.	126,8 [116,0;137,0]	124,0 [116,3;136,7]	125,0 [115,7;137,3]	0,62
ДАД среднее, мм рт.ст.	79,6 [72,7;85,0]	80,0 [72,7;85,0]	79,7 [72,7;84,7]	0,98
Пульс средний, уд./мин	74,6 [68,2;82,0]	74,3 [68,7;81,9]	75,3 [69,0;82,3]	0,021
САД ≥140 мм рт.ст., n (%)	969 (21,1%)	359 (20,8%)	610 (21,4%)	0,63
ДАД ≥90 мм рт.ст., n (%)	687 (15,0%)	245 (14,2%)	442 (15,4%)	0,24
САД ≥140 и/или ДАД ≥90 мм рт.ст., n (%)	1184 (25,8%)	438 (25,3%)	746 (26,1%)	0,57
Пульс >90 уд./мин, n (%)	423 (9,2%)	169 (9,7%)	254 (8,8%)	0,30
Пропорция пациентов с АГ (САД ≥140 и/или ДАД ≥90 мм рт.ст. и/или прием препаратов), n (%)	2285 (49,6%)	863 (49,7%)	1423 (49,6%)	0,95
Прием АГТ (среди пациентов с АГ), n (%)	1435 (62,8%)	541 (62,6%)	894 (62,8%)	0,088
Эффективность лечения АГ 1 (АД <140/90 мм рт.ст. среди принимающих АГТ), n (%)	1092 (76,6%)	421 (77,8%)	671 (75,0%)	0,24
Эффективность лечения АГ 2 (АД <130/80 мм рт.ст. среди принимающих АГТ), n (%)	657 (45,7%)	250 (46,2%)	407 (45,5%)	0,82
Контроль АД 1 (АД <140/90 мм рт.ст. среди всех участников с АГ), n (%)	1101 (48,2%)	424 (49,0%)	677 (47,4%)	0,45
Контроль АД 2 (АД <130/80 мм рт.ст. среди всех участников с АГ), n (%)	657 (28,9%)	250 (29,1%)	407 (28,7%)	0,85

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.



**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от ИМТ и эффективности АГТ (%).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, МТ — масса тела, норм. МТ — нормальная масса тела, изб. МТ — избыточная масса тела.

Таблица 3

Особенности АГТ в зависимости от пола (среди пациентов, принимающих АГТ)

Параметр	Все (n=1435)	Мужчины (n=541)	Женщины (n=894)	
Количество принимаемых антигипертензивных препаратов, n (%)				
Не ответили	21 (1,4%)	9 (1,3%)	12 (1,5%)	0,087
1	400 (27,5%)	121 (22%)	279 (30,9%)	
2	543 (37,4%)	229 (41,6%)	314 (34,8%)	
3	340 (23,4%)	132 (24%)	207 (22,9%)	
4	100 (6,9%)	132 (6,9%)	62 (6,9%)	
5 и более препаратов	49 (3,4%)	38 (3,6%)	29 (3,2%)	
Инициация АГТ с комбинации, n (%)	627 (43,7%)	236 (43,6%)	390 (43,2%)	0,56
Инициация АГТ с монотерапии, n (%)	608 (42,4%)	223 (41,2%)	386 (43,6%)	
Пациент не знает, как была иницирована АГТ, n (%)	200 (13,9%)	82 (15,1%)	118 (13,1%)	
Прием фиксированной комбинации в настоящий момент, n (%)	595 (41,4%)	220 (40,1%)	375 (41,9%)	0,041
Прием свободной комбинации в настоящий момент, n (%)	690 (48,1%)	245 (45,3%)	445 (49,8%)	
Пациент не знает про тип комбинированной терапии, n (%)	150 (10,5%)	76 (13,8%)	74 (8,3%)	
Врач обсуждал важность приема в соответствии с рекомендациями, n (%)	1257 (85,6%)	468 (85%)	788 (87,3%)	0,44

Сокращение: АГТ — антигипертензивная терапия.

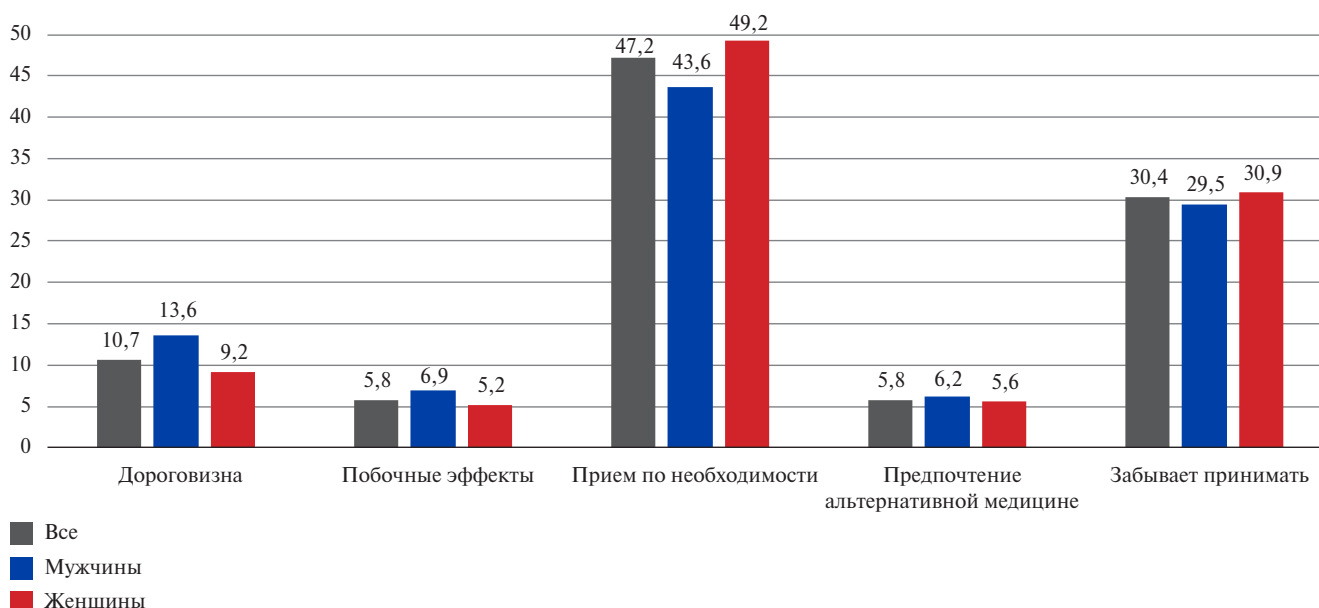


Рис. 2. Причины пропуска приема АГТ, в зависимости от пола.

ном давлении. Среди этих участников с повышенным АД 26,2% участников не измеряли АД в течение последнего года или никогда не измеряли.

При анализе эффективности лечения АГ у пациентов с коморбидностью было выявлено достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. у 185 пациентов с СД (55,1%), у 113 пациентов с ИМ (53,8%) и 75 пациентов с инсультом (51,7%), целевой уровень АД <130/80 был достигнут — у 66 (19,6%), 36 (17,1%) и 25 (17,2%), соответственно.

При анализе ассоциации эффективности АГТ в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) было показано, что наибольшее число пациентов с целе-

вым уровнем АД имеют нормальную массу тела, а при неэффективном контроле АД — избыточную массу тела и увеличивается доля пациентов с ожирением (рис. 1).

В таблице 3 представлены особенности назначения и приема АГТ среди участников скрининга АГ: большинство пациентов принимали двухкомпонентную АГТ, у 43,7% инициация терапии была выполнена с комбинации и у 41,4% в настоящий момент фиксированная комбинированная терапия. Стоит отметить высокую пропорцию пациентов, которые ответили, что врач обсуждал с ними важность соблюдения рекомендаций (85,6%).

Таблица 4

## Паттерн приема сопутствующей терапии статинами и АСК

Когорта	Статины принимают	Аспирин принимают	Одновременный прием
Все участники	718 (15,7%)	735 (16,0%)	449 (9,7%)
Участники с АГ	470 (20,7%)	472 (20,8%)	396 (13,4%)
Участники с СД	179 (53,8%)	173 (52,1%)	134 (40,4%)
Участники с АГ и СД	119 (55,9%)	116 (54,5%)	110 (51,6%)
Участники с инфарктом миокарда	155 (73,8%)	158 (75,2%)	140 (66,6%)
Участники с инсультом	76 (54,2%)	77 (53,1%)	59 (40,6%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

## Распространенность, информированность, охват лечением и эффективность лечения в популяционных исследованиях и скрининговых акциях в допандемический и постпандемический период

	МММ2019, Россия [4]	МММ2021, Европа [5]	МММ2021, Россия [2]	ЭССЕ-РФ3, 2020-2022 [1]	Всероссийская акция скрининга 2023
Количество участников	5447	19518	2491	28611	4585
Пропорция с АГ	30,6%	50,9%	41%	53,9%	49,6%
Охват лечением	63%	66,0%	59%	63,4%	62,8%
Информированность об АГ	72,8%	71,2%	36,2%	77,7%	50,9%
Эффективность лечения	46,8%	49,1%	52,4%	44%	76,6%
Контроль АД среди всех пациентов с АГ	29,5%	32,4%	30,9%	27,9%	48,2%

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

При выяснении причин пропуска приема АГТ самым частым аргументом был "прием по необходимости" у обоих полов, были обнаружены небольшие гендерные различия — мужчины чаще приводили аргументы о дороговизне препарата и побочных реакциях в анамнезе, а женщины принимали препараты по необходимости (рис. 2).

В таблице 4 представлены данные о приеме гиполипидемической и антиагрегантной терапии в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Гендерные различия не были выявлены.

## Обсуждение

АГ поражает одного из трех взрослых во всем мире и зачастую не имеет симптомов, что приводит к большой распространенности недиагностированной АГ — примерно каждый второй человек в мире не знает о наличии повышенного АД. Долгосрочные успехи по увеличению продолжительности жизни и снижению смертности от ведущих причин были прерваны пандемией новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), и эти последствия неравномерно распределены среди популяций и заболеваний, в т.ч. для АГ [3].

Регулярные эпидемиологические популяционные исследования в российской популяции (ЭССЕ-РФ в 2012-2014гг, ЭССЕ-РФ2 в 2017г, ЭССЕ-РФ3 в 2020-2022гг) позволяют оценить успехи и неудачи в выявлении АГ и ее лечении, включая период пандемии

COVID-19. При оценке динамики за последние 10 лет наблюдения в возрастном диапазоне 35-64 года обращает на себя внимание снижение распространенности АГ и повышение эффективности лечения АГ без существенных изменений охвата лечения пациентов. В ЭССЕ-РФ3 не было выявлено четкого влияния пандемии на контроль АД, однако возможно, что пациенты высокого риска с коморбидностью имели более значимые ограничительные условия и не смогли участвовать в исследовании во время пандемии [1].

Для изучения динамики контроля АГ в российской популяции можно воспользоваться данными международной скрининговой акции МММ2019 в России (до начала пандемии), МММ2021 в Европе и МММ2021 в российской выборке, данными популяционного исследования ЭССЕ-РФ3 по сравнению с данными всероссийской акции 2023г (табл. 5).

По сравнению с допандемическим периодом МММ2019 при скрининге в рамках МММ2021 среди российских участников обращает на себя внимание рост доли пациентов с АГ (с 30,6% до 41%), по данным международной акции рост прослеживается в меньшей степени (во всем мире распространенность АГ в 2019г — 34%, в 2021г — 35,2%). Результаты акции скрининга в российской выборке в 2023г продемонстрировали дальнейший рост доли пациентов с АГ до 49,6%. Стоит отметить сопоставимый уровень охвата лечением, эффективности лечения и контроля АД в российском популяционном исследовании

довании (2020-2022гг) и скрининговых кампаниях до и после пандемии, только в наших результатах скрининга 2023г зарегистрировано значимое повышение эффективности до 76,6% и контроля АД до 48,2%.

В наших результатах скрининга АГ 2023г отсутствуют значимые гендерные различия как в распространенности поведенческих ФР (курение, прием алкоголя), так и в показателях распространенности и контроля АГ, сердечно-сосудистой коморбидности. В вопросе гендерных различий в области АГ существуют противоречивые данные: например, в консенсусе по гендерным различиям Европейского общества по АГ описывается более высокая приверженность к АГТ и лучший контроль АД у мужчин при назначении АГТ [6], а по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 среди женщин значимо выше, чем среди мужчин, охват лечением: 72,3 vs 53,3% и эффективность лечения — 48,2 vs 7,4% [1].

По результатам нашего исследования большинство пациентов принимали двухкомпонентную АГТ (37,4%), монотерапия отмечена у 27,5% и тройная терапия — у 23,4%. Эти данные демонстрируют положительную динамику по сравнению с акцией скрининга в 2021г — там монотерапию получало 44,7% участников, двойную — 30,9% и тройную — 14,1% [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 в 2020-2022гг в популяционной выборке монотерапию получали 53,1% больных, 33,1% получали два препарата, 13,9% — три АГТ. Фиксированную комбинацию АГТ принимали только 10,3% получающих терапию, что говорит о недостаточном внедрении рекомендаций в практику [7].

Проблема низкой приверженности к приему АГТ многогранна, и использование фиксированных комбинаций помогает ее частично преодолеть [8]. По данным скрининга 2023г инициация терапии была выполнена с комбинированной АГТ у 43,7% пациентов с АГ, а у 41,4% в настоящий момент используется фиксированная комбинированная терапия. В 2022г был опубликован анализ применения комбинированных препаратов на популяционном уровне в рамках ЭССЕ-РФ (2012-2013гг) и ЭССЕ-РФ2 (2017г). Прием фиксированной комбинации выявлен у 15,6% больных, находящихся на лечении в исследовании ЭССЕ-РФ, тогда как доля таких больных в ЭССЕ-РФ3 снизилась до 10,9%,  $p < 0,001$  [9]. Возможно, это связано с проведением исследований во вновь вовлеченных регионах и наличием межрегиональных различий.

При наблюдении в течение одного года пациентов с АГ, у которых впервые была иницирована АГТ, наблюдались перерывы в приеме АГТ в 30% случаев [10]. В нашем скрининговом исследовании "прием по необходимости" был самой частой причиной низкой приверженности и встречался чаще у женщин,

а мужчины чаще приводили аргументы о дороговизне препарата и побочных реакциях в анамнезе в отношении отказов и пропусков в лечении.

Важную роль в контроле над АГ имеет самоконтроль АД пациентом. Так, по данным когортного исследования, проводившегося в течение 18 мес., был продемонстрирован лучший контроль над уровнем систолического АД у пациентов, осуществлявших регулярный контроль уровня АД [11]. По результатам нашего скринингового исследования самоконтроль АД в домашних условиях и тем более регулярный самоконтроль ассоциируется с большей информированностью и эффективностью лечения АГ.

Уровень АД тесно ассоциирован с паттерном поведенческих ФР: физической активностью, ожирением, курением, приемом алкоголя. Стоит отметить снижение приверженности к здоровому образу жизни среди российского населения в динамике с 2017г по 2020-2022гг в основном за счет уменьшения доли лиц с высокой приверженностью [12].

Курение является одним из основных значимых поведенческих ФР сердечно-сосудистых осложнений, и в области борьбы с курением регистрируются благоприятные изменения: за последние 20 лет запреты на курение в общественных местах и транспорте помогли снизить частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний на 10%, болезней легких — на 17% [13]. По данным трех эпидемиологических срезов в рамках исследования ЭССЭ-РФ наблюдалась следующая динамика: стандартизованная распространенность курения увеличилась с 25% в 2013-2014гг до 26,2% в 2017г, а затем снизилась до 21,5% в 2020-2022гг [12]. По данным скрининга 2023г распространенность курения составила 18,7% без гендерных различий, которые значимы на популяционном уровне (в общей выборке ЭССЕ-РФ3 распространенность курения составила 17,0%, мужчины — 27,7%, женщины — 7,6%). Преимуществом нашего исследования был сбор информации о курении электронных сигарет, что составило 15,4% без гендерных различий, одновременно оба типа сигарет курили 5,9% участников. Это наглядно отражает тенденции популяризации курения электронных сигарет, общемировая распространенность курения электронных сигарет составила 23%, причем до 43% одновременно курят и обычные сигареты [14].

Согласно позиции ВОЗ, безопасных доз алкоголя не бывает, согласно метаанализу 2023г, который включает публикации с 1980г по 2021г, при потреблении 3-6 порций алкоголя еженедельно повышается риск развития нескольких видов онкологических заболеваний, включая рак молочной железы и толстой кишки, при 7 и более порциях — возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений [15]. По данным российских эпидемиологических исследований наблюдается положительная динамика потребления ал-



коголя российским населением в виде как снижения вовлеченности в потребление алкоголя, так и снижения чрезмерного употребления, однако увеличивается среднее потребление алкоголя. Полученные нами данные о ежедневном приеме алкоголя у 3,5% участников акции скрининга согласуются с данными ЭССЕ-РФ3 в 2020-2022гг, где этот показатель составил также 3,5% [16].

Умеренная физическая активность 15-20 мин в день ассоциируется с 16-40% снижением смертности от онкологии, сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин [17]. По данным ЭССЕ-РФ3 уровень достаточной физической активности составил 73%, что демонстрирует негативную динамику по сравнению с 2017г, где достаточная физическая активность была равна ~80%. Вероятным объяснением увеличения распространенности гиподинамии является влияние пандемии COVID-19 [18]. По данным скрининга 2023г достаточная физическая активность встречается у 40,5%, что значительно меньше популяционных данных, вероятно из-за возрастных отличий выборок.

Ожирение независимо связано с АГ и повышенным уровнем сердечно-сосудистой смертности и по данным отчета ВОЗ от 2022г, тогда как в Европейском регионе избыточной массой тела или ожирением страдают 60% взрослых<sup>5</sup>. По данным двух исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 распространенность ожирения не претерпела значимых изменений и остается высокой в российской популяции (частота избыточной массы тела — 44% и 33,7%, ожирения — 30% и 39,5%, абдоминального ожирения — 30,9% и 55,1% среди мужчин и женщин, соответственно) [19]. По нашим данным скрининга 2023г распространенность избыточной массы тела составила 32,5%, а ожирения 22,5%. Более низкая распространенность может быть объяснена более молодым возрастом включения участников в скрининг (старше 18 лет), по сравнению с ЭССЕ-РФ (в анализ включались пациенты старше 35 лет). По данным скрининга АГ 2023г наибольшее число пациентов с целевым уровнем АД имеют нормальную массу тела, а при неэффективном контроле АД — избыточную массу тела, и увеличивается доля пациентов с ожирением.

Обращает на себя внимание, что только половина пациентов с СД, ИМ и инсультом в анамнезе имели

целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. При оценке сопутствующей терапии было выявлено, что доля пациентов, принимающих статины, не отличается значимо от доли пациентов с приемом АСК. В предыдущих публикациях [1, 20] было отмечено более частое назначение АСК по сравнению со статинами, несмотря на ограничения показаний для назначения АСК в первичной профилактике. К сожалению, остается низкой доля пациентов с АГ со статинотерапией (20,6%) и даже снизилась по сравнению с МММ2019 (33,7%) и МММ2021 (26,3%), хотя данные исследований демонстрируют частую встречаемость сочетания АГ и дислипидемии [21] и значимую роль этого сочетания в повышении риска ишемической болезни сердца [22]. У пациентов с СД также остается недостаточным назначение врачами и/или приверженность к приему пациентов статинов — текущая скрининговая акция и предыдущие акции скрининга продемонстрировали статинотерапию только у половины пациентов, хотя большинство пациентов с СД относятся к категории высокого и очень высокого риска. Известным фактом является более низкая приверженность к приему лекарственной терапии пациентов с инсультом по сравнению с пациентами с ИМ [23], что было подтверждено в нашем исследовании.

**Ограничения проведенного скринингового исследования** обсуждены при описании результатов — неслучайный характер выборки, большой разброс возраста участников, отсутствие стандартизации методов анкетирования и измерения АД между городами, что затрудняет обобщение результатов и их сравнение с популяционными данными. Тем не менее, с учетом ограниченности в Российской Федерации данных о распространенности болезней системы кровообращения и ФР, любые массовые обследования дают много информации об имеющихся тенденциях и помогают оценить динамику ряда процессов.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о сохраняющемся недостаточном уровне информированности о повышенном АД и приеме АГТ среди населения, однако намечена тенденция к улучшению эффективности лечения АГ, в т.ч. использования комбинированных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

<sup>5</sup> Global Health Observatory (GHO). Noncommunicable diseases: risk factors [online database]. Geneva: World Health Organization, 2023 Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (доступ 29.04.2024).

Литература/References

1. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
2. Rotar OP, Erina AM, Boiarinova MA, et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):5014. (In Russ.) Ротарь О.П., Ерина А.М., Бояринова М.А. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014.
3. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;1-55. doi:10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
4. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):333-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874.
5. Beaney T, Wang W, Schlaich MP, et al. Global blood pressure screening during the COVID-19 pandemic: results from the May Measurement Month 2021 campaign. *J Hypertens*. 2023;41(9):1446-55. doi:10.1097/HJH.0000000000003488.
6. Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension: A scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal*. 2022;43(46):4777-88. doi:10.1093/eurheartj/ehac470.
7. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Features of antihypertensive therapy in the Russian population: data from the ESSE-RF3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):4-12. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ESSE-RF3. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(1):4-12. doi:10.20996/1819-6446-2024-3010.
8. Boytsov SA, Karпов YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А. и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202.
9. Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(5):482-91. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):482-91. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491.
10. Venditti V, Blevе E, Morano S, Filardi T. Gender-Related Factors in Medication Adherence for Metabolic and Cardiovascular Health. *Metabolites*. 2023;13(10):1087. doi:10.3390/metabo13101087.
11. Persell SD, Anthony L, Peparh YA, et al. Blood pressure outcomes at 18 months in primary care patients prescribed remote physiological monitoring for hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2024;38(3):286-8. doi:10.1038/s41371-024-00904-7.
12. Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3788. (In Russ.) Драпкина О.М., Котова М.Б., Максимов С.А. и др. Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788.
13. Drapkina OM, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Prevalence of smoking and its changes over time in Russia: data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3790. (In Russ.) Драпкина О.М., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3790. doi:10.15829/1728-8800-2023-3790.
14. Tehrani H, Rajabi A, Ghelichi-Ghojogh M, et al. The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2022;80(240):1-15. doi:10.1186/s13690-022-00998-w.
15. Zhao J, Stockwell T, Naimi T, et al. Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):1-17. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.6185.
16. Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Alcohol consumption patterns in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3786. (In Russ.) Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Структура употребления алкоголя в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3786. doi:10.15829/1728-8800-2023-3786.
17. Ahmadi MN, Clare PJ, Katzmarzyk PT, et al. Vigorous physical activity, incident heart disease, and cancer: how little is enough? *Eur Heart J*. 2022;43(46):4801-14. doi:10.1093/eurheartj/ehac572.
18. Kotova MB, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Levels and types of physical activity in Russia according to the ESSE-RF study: is there a trace of the COVID-19 pandemic? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3787. (In Russ.) Котова М.Б., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Уровни и виды физической активности в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли след пандемии COVID-19? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3787. doi:10.15829/1728-8800-2023-3787.
19. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
20. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
21. Chazova IE, Zhernakova JuV, Oshhepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiologia*. 2014;54(10):4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.
22. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240-5. doi:10.4103/2230-8210.93742.
23. Arif H, Aijaz B, Islam M, et al. Drug compliance after stroke and myocardial infarction: a comparative study. *Neurol India*. 2007;55(2):130-5. doi:10.4103/0028-3886.32783.



## Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов

Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю.

**Цель.** Изучить особенности регресса гипертрофии левого желудочка и динамики МР-признаков кардиального фиброза у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) через 1 год после ренальной денервации (РДН) во взаимосвязи с изменением артериального давления (АД), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов (ММП-2, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1).

**Материал и методы.** В исследование включены 42 пациента с истинной РАГ. Средний возраст пациентов составил 59 (51; 62) лет, половина — мужчины. Все больные принимали 3 и более антигипертензивных препарата. Исходно и через 12 мес. выполнялось определение креатинина, вЧСРБ, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, а также суточное мониторирование АД, оценка массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и накопление контрастного препарата по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. РДН выполняли с использованием катетеров Symplicity Flex (n=18) и Symplicity Spyral (n=24) в соответствии с инструкцией производителя.

**Результаты.** Через год после РДН был отмечен значимый антигипертензивный эффект и уменьшение частоты сердечных сокращений. Целевой уровень офисного АД достигли 16 пациентов (38,1%). Через 1 год выявлено значимое снижение уровней вЧСРБ с 2,05 (1,04; 3,28) до 1,64 (0,96; 2,25) мг/л (p=0,045) и ММП-2 с 278,2 (240,9; 353,4) до 265,2 (221,2; 293,2) нг/мл (p=0,018). Наблюдалась тенденция к увеличению ТИМП-1 и снижению ММП-9. По данным МРТ через 1 год после РДН наблюдалась тенденция к увеличению объема контрастного препарата, отмечалось выраженное уменьшение ММЛЖ с 228 (180; 295,2) до 204 (169,8; 277) г (p=0,029). По результатам корреляционного анализа документирована прямая связь уменьшения ММЛЖ со снижением уровня систолического АД и диастолического АД, уровней ММП-2 и ММП-9. Выявлена связь снижения объема контрастного препарата с повышением уровня ТИМП-1 (r=-0,64; p=0,04).

**Заключение.** Через год после РДН у больных РАГ отмечается регресс гипертрофии левого желудочка на фоне выраженного антигипертензивного эффекта и снижения активности коллагенообразования, что также могло иметь существенное значение для подавления процессов миокардиального фиброза.

**Ключевые слова:** ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, фиброз, МРТ, матриксные металлопротеиназы.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** NCT01499810 и NCT02667912 на ClinicalTrials.gov.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Солонская Е. И.\* — к. м. н., м. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Мочула О. В. — к. м. н., н. с. отделения рентгено-

новских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Мордовин В. Ф. — д. м. н., в. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Зюбанова И. В. — к. м. н., н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М. А. — к. м. н., м. н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к. м. н., н. с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Вторушина А. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Гусакова А. М. — к. м. н., н. с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Арсанова С. Х. — студентка 6 курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0009-0001-4308-0579, Завадовский К. В. — д. м. н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Фальковская А. Ю. — д. м. н., руководитель отделения артериальных гипертензий, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5638-3034.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): haksen\_sgmu@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВИ — взвешенные изображения, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКП — объем контрастного препарата, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РДН — ренальная симпатическая денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

**Рукопись получена** 20.10.2023

**Рецензия получена** 11.01.2024

**Принята к публикации** 16.02.2024



**Для цитирования:** Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю. Регресс гипертрофии левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации: роль гемодинамических и антифибротических эффектов. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(5):5654. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5654. EDN SFKQPG

## Regression of left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension after renal denervation: the role of hemodynamic and antifibrotic effects

Solonskaya E. I., Mochula O. V., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Gusakova A. M., Arsanova S. Kh., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu.

**Aim.** To study the features of regression of left ventricular hypertrophy and magnetic resonance changes of cardiac fibrosis in patients with resistant hypertension (RH) 1 year after renal denervation (RDN) in relation to changes in blood pressure (BP), the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteinases 2, 9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1).

**Material and methods.** The study included 42 patients with true RH. The mean age of the patients was 59 (51; 62) years, while half were men. All patients took 3 or more antihypertensive drugs. At baseline and after 12 months, creatinine, hsCRP, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 were determined, as well as 24-hour blood pressure monitoring, assessment of left ventricular mass (LVM) and contrast agent accumulation according to cardiac MRI. RDN was performed using Symplicity Flex (n=18) and Symplicity Spyral (n=24) catheters in accordance with the manufacturer's instructions.

**Results.** A year after RDN, a significant antihypertensive effect and a decrease in heart rate were noted. Sixteen patients (38,1%) reached the target office BP level. After 1 year, a significant decrease in the levels of hsCRP from 2,05 (1,04; 3,28) to 1,64 (0,96; 2,25) mg/l ( $p=0,045$ ) and MMP-2 from 278,2 (240,9; 353,4) to 265,2 (221,2; 293,2) ng/ml ( $p=0,018$ ) was detected. There was a trend towards an increase in TIMP-1 and a decrease in MMP-9. According to MRI 1 year after RDN, there was a tendency to increase the contrast agent volume, and there was a pronounced LVM decrease from 228 (180; 295,2) to 204 (169,8; 277) g ( $p=0,029$ ). Correlation analysis revealed a direct connection between a decrease in LVM and a decrease in SBP and DBP levels, MMP-2 and MMP-9 levels. There was a relationship between a decrease in the contrast agent volume and an increase in TIMP-1 level ( $r=-0,64$ ;  $p=0,04$ ).

**Conclusion.** A year after RDN, patients with RH show regression of left ventricular hypertrophy with a pronounced antihypertensive effect and a decrease in collagen production, which could also be significant for suppressing the myocardial fibrosis.

**Keywords:** renal denervation, resistant hypertension, left ventricular hypertrophy, fibrosis, MRI, matrix metalloproteinases.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** NCT01499810, NCT02667912 (ClinicalTrials.gov.).

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

Solonskaya E. I.\* ORCID: 0000-0001-9857-4368, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Vtorushina A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Arsanova S. Kh. ORCID: 0009-0001-4308-0579, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

\*Corresponding author: haksen\_sgm@mail.ru

**Received:** 20.10.2023 **Revision Received:** 11.01.2024 **Accepted:** 16.02.2024

**For citation:** Solonskaya E. I., Mochula O. V., Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Gusakova A. M., Arsanova S. Kh., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension after renal denervation: the role of hemodynamic and antifibrotic effects. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5654. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5654. EDN SFKQPG

### Ключевые моменты

- Показан кардиопротективный эффект ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в виде регресса гипертрофии левого желудочка.
- Выявлено отсутствие прогрессирования кардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердца, связанное со снижением артериального давления и снижением активности коллагенообразования.

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы во всем мире, а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) относится к наиболее частым поражениям органов-мишеней у больных резистентной АГ (РАГ) и имеет место у 40-80% [1]. К обсуждаемым механизмам развития ГЛЖ, помимо гемодинамической нагрузки, относят повышение секреции цитокинов, участвующих в росте миокарди-

### Key messages

- The cardioprotective effect of renal denervation has been shown in patients with resistant hypertension in the form of left ventricular hypertrophy regression.
- No progression of cardiac fibrosis was revealed according to cardiac magnetic resonance imaging, associated with a decrease in blood pressure and a decrease in collagen production.

альной массы путем увеличения содержания внеклеточного матрикса. Кроме того, ГЛЖ сопровождается снижением интрамиокардиальной перфузии, развитием фиброза и апоптоза, что имеет существенное значение для раннего и прогрессирующего развития сердечной недостаточности и преждевременной смертности. У 10-15% больных АГ остаётся устойчивой к медикаментозной терапии, что ассоциируется с крайне неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом [2].

Существенное значение в развитии РАГ и её органных осложнений принадлежит повышению актив-

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, n=42

Показатель	Me (Q1; Q3)/n (%)
Возраст, г	59 (51; 62)
Мужчины	19 (45,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,7 (29,9; 35,7)
Ожирение	32 (76,2)
Ишемическая болезнь сердца	19 (57,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4 (9,5%)
Гипертрофия левого желудочка	29 (87,9)
Сахарный диабет	23 (56,1)
Курение в настоящее время	8 (27,6)
Дислипидемия	38 (90,5)
Почечная дисфункция (pСКФ <60 мл/кг/1,73 м <sup>2</sup> )	8 (19)
Периферический атеросклероз	32 (76,2)
Офисное систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	166 (154; 177,3)
Офисное диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	95 (83; 105,7)
Частота сердечных сокращений, уд./мин	67 (64; 74,3)
Базальная гликемия, ммоль/л	6,4 (6; 7,3)
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,7 (65,3; 86,4)

**Сокращение:** pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ности симпатической нервной системы [3]. Ее гипер-активация вызывает хроническое низкоинтенсивное воспаление и дисрегуляцию ферментов, участвующих в процессах образования межклеточного матрикса, что приводит к ускоренному прогрессированию ГЛЖ. Ренальная симпатическая денервация (РДН) неоднократно показала свою эффективность в отношении снижения симпатической активности, уровня АД и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с РАГ [4]. Вместе с тем механизмы регресса ГЛЖ после РДН остаются недостаточно изученными, а надёжные предикторы отсутствуют.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является "золотым стандартом" оценки структурных изменений сердца [5], а контрастное усиление даёт дополнительную информацию о фиброзных изменениях миокарда, поскольку гистопатологической основой отсроченного накопления гадолиния может служить фиброз. Однако вопросы, касающиеся изменения объёмов отсроченного накопления контрастного вещества в миокарде левого желудочка (ЛЖ) после РДН у больных РАГ, по-прежнему недостаточно изучены и представляют не только клинический интерес, но и позволяют глубже понять механизмы их формирования.

В основе настоящего исследования гипотеза о том, что снижение симпатической активности у больных РАГ после РДН сопровождается регрессом ГЛЖ и замедлением прогрессирования МР-признаков фиброза миокарда ЛЖ, взаимосвязанных не только с гемодинамическими эффектами вмешательства, но и с уменьшением уровня биомаркеров воспаления и коллагенообразования.

Целью исследования было изучить особенности регресса ГЛЖ и динамики МР-признаков кардиального фиброза у пациентов с РАГ через 1 год после РДН во взаимосвязи с изменением артериального давления (АД), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММР-2, ММР-9), а также тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1).

Ограничением исследования явилась небольшая выборка.

### Материал и методы

В одноцентровое интервенционное исследование (номера NCT01499810 и NCT02667912 на ClinicalTrials.gov), одобренное локальным Этическим комитетом (протоколы № 60 от 02.03.2009, № 139 от 18.11.2015), были включены 42 пациента. Набор проводился в период с 2010г по 2022г. Критерии включения: наличие истинной РАГ согласно национальным рекомендациям по АГ от 2013г, возраст от 40 до 80 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: симптоматический характер АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, невозможность проведения МРТ, неподходящая для проведения РДН анатомия почечных артерий, обострение хронических заболеваний и другие клинически значимые состояния, препятствующие участию в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 59 (51; 62) лет, половина — мужчины. Отмечается

высокая частота ожирения и периферического атеросклероза. Ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа страдали более половины пациентов, а ГЛЖ документирована у подавляющего большинства.

Все больные принимали  $\geq 3$  антигипертензивных препарата (табл. 2).

Исходно и через 12 мес. всем пациентам выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные

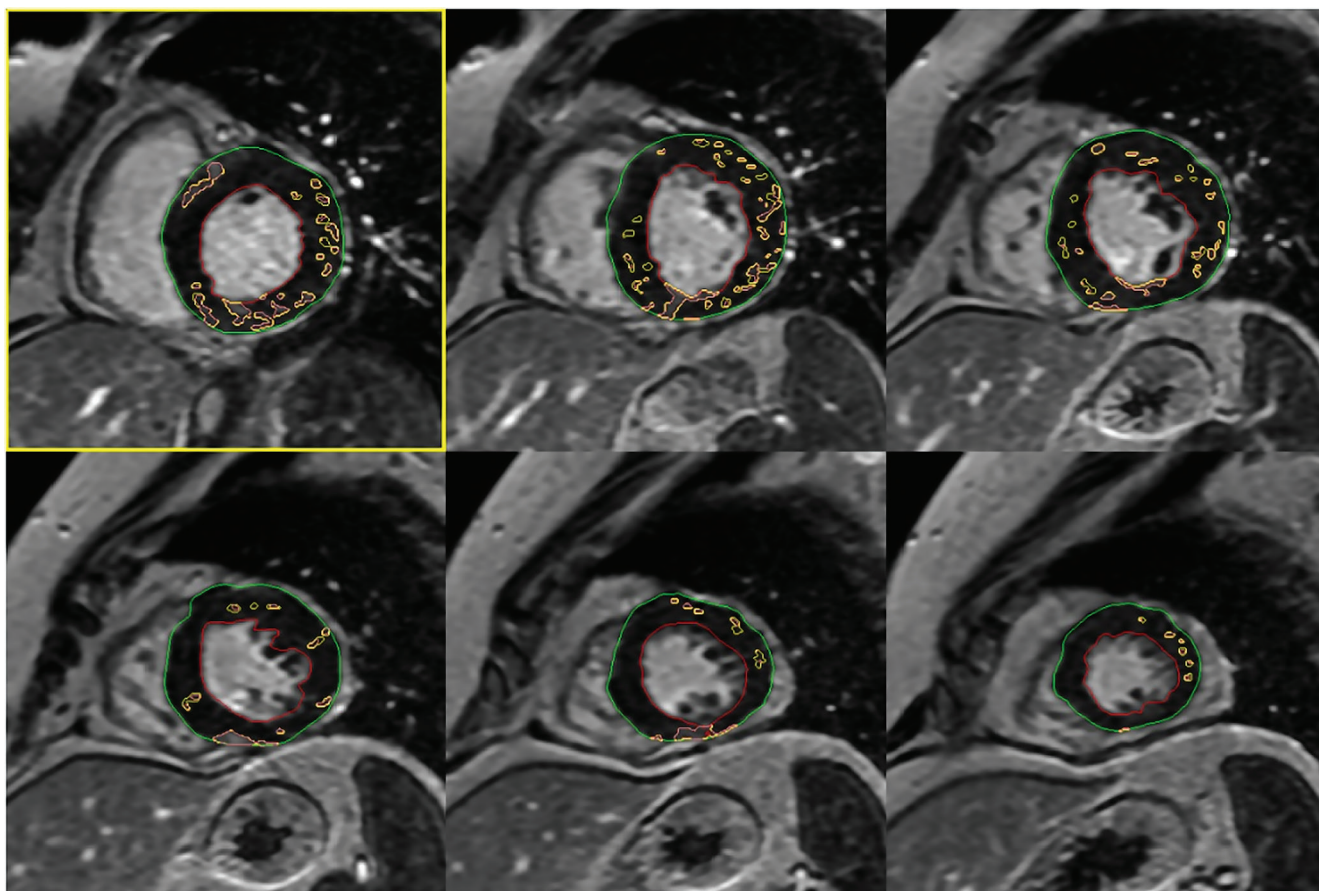
исследования с оценкой уровня креатинина и расчетом СКФ по формуле СКД-EPI, вчСРБ, ММР-2, ММР-9, ТИМП-1, а также суточное мониторирование АД и оценка ММЛЖ и накопления контрастного препарата по данным МРТ сердца с контрастным усилением.

МРТ сердца выполнялась на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл Vantage Titan (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). В качестве контрастного препарата использовали "Гадобутрол" (Гадовист, Bayer AG, Германия) в дозе 0,1-0,2 мл/кг. Применялся стандартный протокол: кино-МРТ (ИП GRE-SSFP) в стандартных проекциях, T2-взвешенные изображения (ВИ) и T1-ВИ по короткой оси ЛЖ. После введения контрастного препарата были получены ранние контрастные изображения в T1-ВИ для определения наличия и локализации гиперемии миокарда, а также отсроченные контрастные изображения (через 8-15 мин) в T1-ВИ в ИП GRE режиме "Inversion recovery" с ручным подбором времени инверсии для определения характера, локализации и размера отсроченного контрастирования

**Таблица 2**

**Характеристика антигипертензивной терапии (n (%))**

Бета-адреноблокаторы	37 (88,1)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	42 (100)
Диуретики	42 (100)
Антагонисты кальция	25 (59,5)
Спиринолактон	19 (45,2)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	2 (4,8)
Альфа-адреноблокаторы	4 (9,5)
Статины	37 (88,1)



**Рис. 1.** Пример полуавтоматического выделения участков отсроченного контрастирования миокарда ЛЖ.

**Примечание:** зеленый контур — эпикард, красный контур — эндокард, обводка желтым контуром — участки отсроченного контрастирования. Представлены изображения по короткой оси ЛЖ в ИП GRE режим "Inversion recovery" у пациентки с РАГ: определяется повышенный МР-сигнал, с интрамиокардиальным мелкоочаговым характером распределения в проекции базального (5 сегментов), среднего (6 сегментов), апикального (3 сегмента) отделов, соответствующий регионарному фиброзу миокарда ЛЖ. ОКП ЛЖ составила 6,7% (13,5 мл). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ОКП — объем контрастного препарата, РАГ — резистентная артериальная гипертония.

Таблица 3

Изменение инструментальных и лабораторных показателей через год после РДН, n=42 (Ме (Q1; Q3)/n (%))

Показатель	Исход	12 мес.	p
САД-24, мм рт.ст.	156,5 (145; 166)	143 (132; 154)	0,000
ДАД-24, мм рт.ст.	86,5 (77; 97)	80 (72; 88)	0,000
ЧСС-24, уд./мин	66,8 (64; 74,6)	61,5 (56,3; 72)	0,042
ММЛЖ, г	228 (180; 295,2)	204 (169,8; 277)	0,029
ОКП, %	3 (2; 5,5)	4,7 (3,2; 7,9)	0,134
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,7 (65,3; 86,4)	75,2 (63,3; 84,6)	0,082
вчСРБ, мг/л	2,05 (1,04; 3,28)	1,64 (0,96; 2,25)	0,045
ТИМП-1, нг/мл	372,7 (105,9; 569,4)	403 (124,1; 567,7)	0,850
ММП-2, нг/мл	278,2 (240,9; 353,4)	265,2 (221,2; 293,2)	0,018
ММП-9, нг/мл	295 (109,3; 514,1)	231,5 (109,2; 307,5)	0,327

**Сокращения:** вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ОКП — объём контрастного препарата, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа, ЧСС-24 — среднесуточная частота сердечных сокращений.

ния (рис. 1). Для определения областей накопления контрастного препарата было использовано полуавтоматическое пороговое выделение. Размер отсроченного контрастирования определялся путем полуавтоматической прорисовки участков с повышенной интенсивностью и выражался в объёме контрастного препарата (ОКП) от общего объёма миокарда, представленный в процентах. Область миокарда считалась поражённой, если не менее чем в 10 смежных пикселях миокарда выявлялась интенсивность сигнала  $>5 SD$  на изображениях с отсроченным контрастированием [6]. Анализ проводился с помощью свободно распространяемого программного обеспечения Segment версии 2.2 R6589 (<http://segment.heiberg.se>) [7].

Уровень АД (систолическое/диастолическое — САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, для амбулаторного мониторинга АД использовали компьютерные системы АВРМ-04 ("Meditech", Венгрия) и ВрLab (ООО "Петр Телегин", Россия). Приверженность к терапии оценивали по данным опроса.

Лабораторные тесты включали иммуноферментное определение в сыворотке крови вчСРБ (Biomerica, Германия), ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 (R&D Systems, США).

Ренальную денервацию выполняли с использованием катетеров Symplicity Flex (n=18) и Symplicity Spural (n=24) в соответствии с инструкцией производителя за исключением того, что аппликации наносились как в основных, так и в дистальных ветвях почечных артерий, а в случаях невозможности выполнить аблации в ветвях, в дистальном отделе общего ствола почечной артерии дополнительно выполняли не менее двух воздействий.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica v.10.0 с использованием

методов непараметрического анализа: динамика показателей оценивалась с помощью теста Уилкоксона, достоверность межгрупповых различий — с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена. Результаты представлены как Ме (Q1; Q3). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

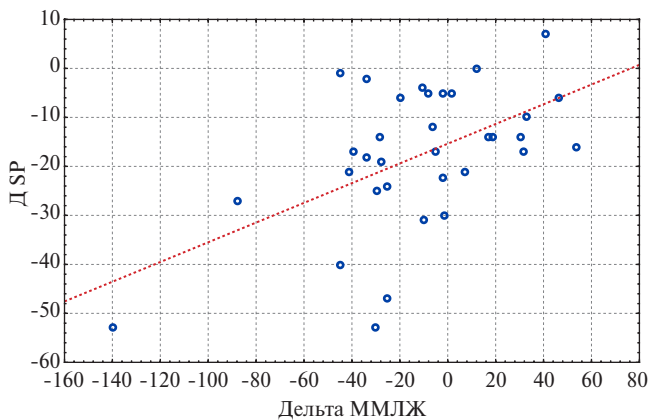
### Результаты

Через год после РДН был отмечен значимый антигипертензивный эффект (-13,5 мм рт.ст. для среднесуточного САД (САД-24) и -6,5 мм рт.ст. — для среднесуточного ДАД (ДАД-24)) и уменьшение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС-24) в отсутствие изменений характера медикаментозной терапии (табл. 3). Лишь у 2 пациентов не наблюдалось снижения АД, однако целевой (согласно рекомендациям от 2020г) уровень офисного АД достигли 16 пациентов (38,1%).

При анализе изменений лабораторных тестов через 1 год выявлено значимое снижение уровней вчСРБ с 2,05 (1,04; 3,28) до 1,64 (0,96; 2,25) мг/л ( $p=0,045$ ) и ММП-2 с 278,2 (240,9; 353,4) до 265,2 (221,2; 293,2) нг/мл ( $p=0,018$ ). Значимого изменения сывороточных концентраций ТИМП-1 и ММП-9 отмечено не было, хотя наблюдалась тенденция к увеличению ТИМП-1 и снижению ММП-9. Изменений в расчетной СКФ не выявлено, что свидетельствует о безопасности выполненной инвазивной процедуры (табл. 3).

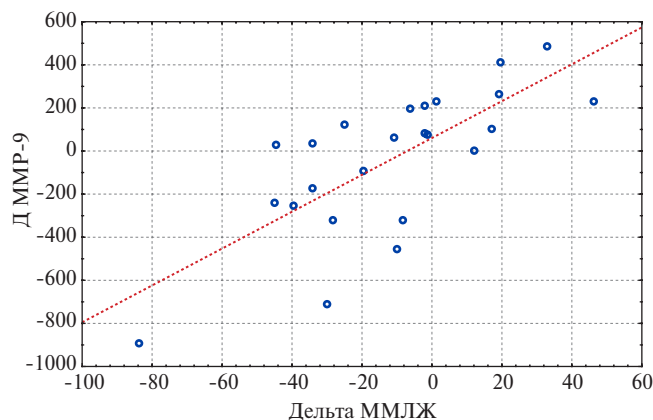
По данным МРТ через 1 год после РДН ОКП значимо не изменился, однако наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя. Также отмечалось выраженное уменьшение ММЛЖ с 228 (180; 295,2) до 204 (169,8; 277) г ( $p=0,029$ ).

По результатам корреляционного анализа документирована прямая связь уменьшения ММЛЖ



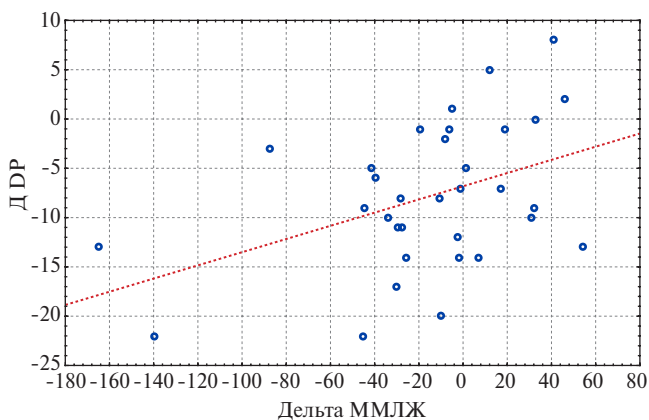
Дельта ММЛЖ:Д SP:  $r=0,5287$ ;  $p=0,0013$

**Рис. 2.** Корреляционная связь изменения ММЛЖ и САД-24.  
**Примечание:** снижение уровня САД-24 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.  
**Сокращение:** ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.



Дельта ММЛЖ:Д MMP-9:  $r=0,7419$ ;  $p=0,00003$

**Рис. 4.** Корреляционная связь изменения ММЛЖ и сыровоточной концентрации ММП-9.  
**Примечание:** снижение уровня ММП-9 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.  
**Сокращения:** ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа.



Дельта ММЛЖ:Д DP:  $r=0,4272$ ;  $p=0,0131$

**Рис. 3.** Корреляционная связь изменения ММЛЖ и ДАД-24.  
**Примечание:** снижение уровня ДАД-24 сопровождалось снижением значений ММЛЖ.  
**Сокращение:** ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

со снижением уровня САД (рис. 2) и ДАД (рис. 3), а также снижением уровней ММП-2 ( $r=0,75$ ;  $p<0,001$ ) и ММП-9 (рис. 4). Кроме того, выявлена корреляционная связь снижения ОКП с повышением уровня ТИМП-1 ( $r=-0,64$ ;  $p=0,04$ ). "Потери" участников исследования связаны с низкой валидностью суточного мониторирования АД у части пациентов и получением некорректных данных или неполучением данных об уровнях ММП-9 у некоторых пациентов.

Прямых корреляционных связей изменений ММЛЖ и ОКП со снижением уровня вчСРБ не обнаружено.

### Обсуждение

ГЛЖ является сильным независимым предиктором повышенной сердечно-сосудистой заболеваемо-

сти и смертности и отражает долгосрочное влияние гемодинамических и негемодинамических факторов. Несмотря на выраженный антигипертензивный эффект ренальной денервации, в ранее проведенных исследованиях был отмечен значимый регресс ГЛЖ по данным МРТ после РДН, не связанный со снижением АД [8-10]. Нами впервые установлено, что снижение ММЛЖ ассоциировалось с уменьшением содержания в крови уровней ММП-9 и ММП-2, что подтверждает вовлеченность коллагенообразования в процессы ГЛЖ. А поскольку подавление коллагенообразования после РДН происходит не только в миокарде, но и в сосудистой стенке [11], улучшение ее механических характеристик может положительно влиять на левожелудочково-артериальное взаимодействие, уменьшать пульсатильную нагрузку на ЛЖ и дополнительно способствовать регрессу ГЛЖ.

В нашей работе отмечено значимое снижение вчСРБ, однако прямой связи уменьшения этого маркера воспаления с регрессом ГЛЖ мы не обнаружили. Возможно, отчасти это связано с ограничением данного исследования в виде небольшого объема выборки. Однако это также может свидетельствовать о более сложных механизмах регресса ГЛЖ после РДН [12].

Значимого изменения ОКП через год после РДН в нашей работе не обнаружено, что свидетельствует о малой обратимости сформировавшихся фиброзных изменений [13]. Вместе с тем есть данные, что при уменьшении нагрузки на ЛЖ идет активация профибротического фенотипа макрофагов, который способствует усилению деградации коллагена и уменьшению его отложения, что приводит к частичной регрессии фиброза [14]. В нашем же исследовании была



отмечена тенденция к увеличению ОКП, что может быть результатом сохраняющейся гемодинамической нагрузки, поскольку лишь 16 пациентов достигли целевых показателей АД. Поэтому незначимое увеличение ОКП может частично отражать переход ГЛЖ в фиброз, либо его формирование в результате разрешившегося низкоинтенсивного воспаления. Более детальное изучение этого вопроса может стать предметом будущих исследований. Тем не менее, следует отметить, что у почти половины больных (45,2%) дальнейшего увеличения ОКП в течение года после РДН не наблюдалось, что в целом свидетельствует о благоприятных эффектах вмешательства.

Также нами была обнаружена прямая связь уменьшения ОКП с повышением уровня ТИМП-1. Данная связь представляется вполне логичной, учитывая биологическую роль этого фермента, заключающуюся в подавлении активности коллагеназ. Ранее проведенные исследования показывали, что сердечные фибробласты играют ключевую роль в фиброзе мио-

карда, а повышение уровня ТИМП-1 и снижение уровня MMP-9 ассоциируется с замедленным прогрессированием кардиального фиброза при гипертензивных изменениях миокарда [15].

Следует также отметить, что после РДН имело место не только снижение АД, но и уменьшение частоты сердечных сокращений, что косвенно может свидетельствовать о симпатолитическом эффекте процедуры.

### Заключение

Через год после РДН у больных РАГ отмечается регресс ГЛЖ на фоне выраженного антигипертензивного эффекта и снижения активности коллагенообразования, что также могло иметь существенное значение для подавления процессов миокардиального фиброза.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Mehmet Y, Ahmet AO, Merrill H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(1):10-21. doi:10.1016/j.pcad.2019.11.009.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105. doi:10.1136/heartjnl-2018-313599.
- Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
- Schmidt M, Roessner F, Berger M, et al. Renal Sympathetic Denervation: Does Reduction of Left Ventricular Mass Improve Functional Myocardial Parameters? A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Pilot Study. *J Thorac Imaging*. 2019;34(5):338-44. doi:10.1097/RTI.0000000000000399.
- Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, et al. Left Ventricular Hypertrophy: Evaluation With Cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-75. doi:10.1067/j.cpradiol.2019.09.005.
- Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1217-26. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1194.
- Heiberg E, Sjögren J, Ugander M, et al. Design and validation of Segment — freely available software for cardiovascular image analysis. *BMC Med Imaging*. 2010;10:1. doi:10.1186/1471-2342-10-1.
- Mahfoud F, Urban D, Teller D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J*. 2014;35(33):2224-31b. doi:10.1093/eurheartj/ehu093.
- Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2019;25(1):46-59. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46-59. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
- Zyubanova IV, Mordovin VF, Falkovskaya AYU, et al. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4006. (In Russ.) Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю. и др. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006.
- Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Rumshina NI, et al. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2020;26(5):552-63. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Рюмшина Н. И. и др. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):552-63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.
- Pan JA, Michaëlsson E, Shaw PW, et al. Extracellular volume by cardiac magnetic resonance is associated with biomarkers of inflammation in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2019;37(1):65-72. doi:10.1097/HJH.0000000000001875.
- Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarsky SE, et al. Distal renal denervation: possibilities of cardioprotection in patients with resistant arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2225. (In Russ.) Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2225. doi:10.15829/1728-8800-2019-2225.
- Neff LS, Zhang Y, Van Laer AO, et al. Mechanisms that limit regression of myocardial fibrosis following removal of left ventricular pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(1):165-75. doi:10.1152/ajpheart.00148.2022.
- Kinoshita T, Ishikawa Y, Arita M, et al. Antifibrotic response of cardiac fibroblasts in hypertensive hearts through enhanced TIMP-1 expression by basic fibroblast growth factor. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(2):92-100. doi:10.1016/j.carpath.2013.11.001.



## Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы

Гапон Л. И.

Артериальная ригидность как маркер субклинического поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией (АГ) является важным и независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. В обзоре рассматриваются факторы, способствующие повышению жесткости сосудистой стенки с фокусом на курение, механизмы повышения артериальной ригидности при старении, влияние артериальной жесткости на повышение систолического и пульсового артериального давления (АД). Особое внимание уделяется влиянию пульсового АД на риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего на частоту инсульта и когнитивных нарушений. Тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция имеют наибольшую доказательную базу в терапии АГ пожилого возраста в связи возможностью снижать систолическое и пульсовое АД, уменьшать артериальную жесткость и положительно влиять на прогноз. Применение комбинированного препарата амлодипин/индапамид ретард способствует более эффективному лечению пациентов АГ пожилого возраста.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, жесткость артерий, пульсовое артериальное давление, фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФГБНУ Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Тюмень, Россия.

Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, ORCID: 0000-0002-3620-0659.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gapon@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОМ — поражение органов-мишеней, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index).

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 29.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



**Для цитирования:** Гапон Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924. EDN VPKVJT

## Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review

Gapon L. I.

Arterial stiffness, as a marker of subclinical target organ damage in patients with hypertension (HTN), is an important and independent predictor of mortality and cardiovascular morbidity. The review examines factors contributing to increased vascular wall stiffness with a focus on smoking, pathogenesis of increased arterial stiffness with aging, and the effect of arterial stiffness on increased systolic and pulse pressure. Particular attention is paid to the effect of pulse pressure on the risk of cardiovascular events, primarily on the incidence of stroke and cognitive impairment. Thiazide-like diuretics and calcium antagonists have the greatest evidence base in HTN treatment in the elderly due to their ability to reduce systolic and pulse pressure, reduce arterial stiffness and have a positive effect on prognosis. The use of amlodipine/indapamide retard combination promotes more effective treatment of elderly patients with HTN.

**Keywords:** hypertension, arterial stiffness, pulse pressure, fixed-dose combination amlodipine/indapamide retard.

**Relationships and Activities.** This article was prepared with the support of Servier.

Tyumen Cardiology Research Center — a branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia.

Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659.

Corresponding author:  
gapon@infarkta.net

**Received:** 23.04.2024 **Revision Received:** 29.04.2024 **Accepted:** 02.05.2024

**For citation:** Gapon L. I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924. EDN VPKVJT

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Прогноз больных с АГ в первую очередь зависит от уровня артериального давления (АД) и поражения органов-мишеней (ПОМ). Одним из критериев субклинического ПОМ сосудов является артериальная жесткость [1]. Долгое время считалось, что АГ приводит к утолщению и ригидности центральных артерий (т.е. ригидность является след-

ствием повышения АД), в то время как более поздние данные свидетельствуют о том, что ригидность может предшествовать АГ (т.е. ригидность является причиной). В настоящее время получены доказательства возможности жесткости сосудов быть как причиной, так и следствием АГ [2]. АГ и сосудистая жесткость повышаются с возрастом и тесно связаны с процессами старения. Высокое АД может вызвать повреждение сосудов и фрагментацию эластина, что способствует повышенной жесткости. С другой сто-

роны, ригидность аорты увеличивает систолическое АД (САД), что приводит к повышению пульсового АД (ПАД). АГ и старение могут оказывать аддитивный эффект, о чем свидетельствует факт наличия более жестких артерий у пожилых больных с АГ, по сравнению с пациентами с нормальными показателями АД соответствующего возраста [3]. Как старение, так и АГ связаны со структурными, механическими и функциональными изменениями в сосудистой стенке, характеризующимися повышенной жесткостью артерий, снижением эластичности, нарушением растяжимости, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса [4]. Необходимо отметить, что риск развития сердечно-сосудистых событий и повышенная жесткость сосудов увеличивается с возрастом как у нормотензивных пациентов, так и у больных с АГ [5-7].

#### Методология исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, PubMed/MEDLINE. Ключевыми словами для поиска литературных источников были: артериальная жесткость, пульсовое артериальное давление, курение, прекращение курения, амлодипин/индапамид ретард, arterial stiffness, pulse blood pressure, smoking, smoking cessation, amlodipine/indapamide retard.

#### Результаты

##### Причины повышенной жесткости сосудов

Причиной возрастного увеличения жесткости сосудов является изменение внеклеточного матрикса сосудов в результате увеличения содержания коллагена и уменьшения содержания эластина, нарушение структуры коллагена и эластина, отложение кальция, дисфункция эндотелия и изменение количества гладкомышечных клеток сосудов [8]. Основным медиатором повышенной жесткости сосудов является разрушение эластина под действием матриксных металлопротеиназ и сывороточной эластазы [9]. Кроме того, на жесткость сосудов влияют повышенное потребление соли [10], отложение кальция в аорте [11]. Влияние отложения кальция в аорте на ригидность сосудов было наиболее выражено у пациентов, резистентных к антигипертензивной терапии, что позволяет предположить, что жесткость артерий не только способствует развитию изолированной систолической гипертензии, но также может быть вовлечена в резистентность к лечению АГ [10].

Еще в Роттердамском исследовании показано, что жесткость аорты повышается с увеличением количества бляшек, следовательно, ригидность сосудов тесно связана с атеросклерозом [12]. Однако повышенная жесткость сосудов также является признаком старения даже при отсутствии атеросклероза [13]. В механизмах развития повышенной жесткости

сосудов, связанных с атеросклерозом, задействовано множество различных факторов: гиперхолестеринемия [8], избыточный вес/морбидное ожирение, повышенный окислительный стресс [8, 14, 15].

Сахарный диабет (СД) предрасполагает к ССЗ и повышенной ригидности артерий [16]. Величина влияния СД на жесткость артериальной стенки была сопоставима с эквивалентом 6-15 лет хронологического старения сосудов [17]. Было высказано предположение, что жесткость сосудов у пациентов с СД может быть связана скорее с ролью СД и нарушенный метаболизма, чем со старением как таковым, в пользу этого свидетельствуют факты повышения жесткости артерий по сравнению с контрольными субъектами даже у пациентов с предиабетом [18] и у пациентов с нарушением уровня глюкозы натощак, но без других сердечно-сосудистых осложнений [19]. Повышенная ригидность артерий у больных СД оказывает отрицательное влияние на прогноз и способствует увеличению смертности [20-22].

Старение приводит к множеству изменений в сердечно-сосудистой системе и является мощным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Отличительной чертой этого процесса является повышенная жесткость центральных сосудов за счет фрагментации эластиновых волокон и замены их более жестким коллагеном, что приводит к более раннему возвращению отраженной пульсовой волны, усилению прямой волны и, следовательно, повышению центрального САД, увеличению ПАД, увеличению условий сердечной нагрузки и ухудшению перфузии жизненно важных органов [8].

В большинстве возрастных групп сердечно-сосудистый риск для мужчин выше, чем для женщин, равновесие достигается лишь при достижении женщинами периода постменопаузы [23]. Существуют половые различия во временной динамике жесткости артерий и связанного с ней риска ССЗ, который непропорционально возрастает у женщин в постменопаузе. В постменопаузе связь между артериальной ригидностью и смертностью почти в 2 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами. Понимание механизмов, определяющих половые различия в жесткости сосудов, может помочь в разработке новых методов лечения, специфичных для пола, для снижения риска ССЗ [8, 24].

##### АГ, жесткость сосудов и курение

В Российской Федерации (РФ) регистрируется высокая распространенность сочетания АГ и курения [25]. Взаимосвязь курения и АГ заключается в общности таких патофизиологических механизмов, как активация симпатической нервной системы, окислительный стресс, вазопрессорные эффекты, связанные с увеличением маркеров воспаления. Курение также приводит к дисфункции эндотелия, повреждению сосудов и повышению жесткости артерий, что спо-

способствует развитию АГ [26, 27]. Влияние курения на эластичность артерий приводит к прогрессированию сосудистой жесткости ССЗ [28-30]. Известно, что наличие курения в общей популяции ускоряет старение сосудов и способствует формированию синдрома раннего сосудистого старения, а риск выявления повышенной артериальной ригидности у курильщиков в 2 раза выше, чем у некурящих [31].

Жесткость артерий определяется тремя составляющими:

- количественными структурными изменениями артериальной стенки (утолщением фиброэластического компонента интимы, повышением накопления внеклеточного матрикса, повышением коллагенового компонента наряду со снижением эластического) [32];
- качественными структурными нарушениями (происходит сшивание молекул гликированного коллагена друг с другом, что приводит к потере эластичности коллагена и как следствие к снижению эластичности артерий и миокарда) [33];
- функциональными компонентами (вазоконстрикция и сужение периферических артериол приводит к возникновению отраженных волн, которые раньше возвращаются к сердцу и увеличивают центральное ПАД) [34].

Все компоненты повышения жесткости сосудов задействованы в процессе старения организма и повышаются под воздействием курения. Курение является более мощным фактором риска ССЗ у женщин, чем у мужчин, т.к. обнаружены половые различия влияния курения на жесткость артерий. Продолжительность курения была связана с повышенной жесткостью артерий независимо от пола; однако у женщин наблюдали значительно меньшую продолжительность хронического курения. Эти результаты позволяют предположить, что женщины могут быть более чувствительны к пагубному воздействию курения на сосуды, следовательно, им требуется меньшее воздействие курения для возникновения ригидности крупных артерий [35]. Исследования о заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) молодых мужчин с АГ показали, что ИМ у этих пациентов развивался в 18,3 раз чаще в сравнении с женщинами. Такие различия авторы объяснили в 12 раз большей частотой курения среди обследованных мужчин [36]. Другие исследователи отмечают, что ИМ среди курящих развивался на 12,5 лет раньше в сравнении с никогда не курившими пациентами [37]. Ряд авторов рассматривает курение как самый агрессивный поведенческий фактор риска, вклад которого в раннее сосудистое старение и повышенную жесткость сосудов превышал абдоминальное ожирение, низкую физическую активность (гиподинамию >75% рабочего времени), стресс (напряженный режим работы), питание без ограничений, отягощенную наследственность по ССЗ и злоупотребление алкоголем. Длительный

(>20 лет) стаж курения был связан с 11,6 потенциально утраченными годами жизни [38].

Важное значение имеют работы о влиянии прекращения курения на жесткость артерий [39, 40]. Метаанализ с включением тринадцати исследований показал, что прекращение курения существенно снижает жесткость артерий, причем этот эффект был значительно сильнее у здоровых испытуемых [28]. Эти данные имеют важное значение в профилактике кардиологических заболеваний, поскольку прекращение курения частично уменьшает или даже устраняет влияние этого фактора на артериальную ригидность. Некоторая прибавка массы тела у отдельных пациентов после прекращения курения не повышает риск ССЗ и не уменьшает пользу от прекращения курения в снижении смертности [41-43].

Следовательно, сочетание АГ и курения способствует повышению жесткости сосудов, приводит к более высоким цифрам АД у этих пациентов и более раннему ПОМ, что влияет на сердечно-сосудистый риск и риск смерти от всех причин [44].

#### **Измерение жесткости артерий**

"Золотым стандартом" для измерения сосудистой жесткости является скорость пульсовой волны (СПВ) [45], которая указана в клинических рекомендациях в качестве основного метода оценки жесткости сосудистой стенки [1]. Величина СПВ >10 м/с свидетельствует о повышенном риске неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий, т.к. повышение СПВ тесно связано и с понижением скорости клубочковой фильтрации. СПВ является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [46-48]. Однако при использовании СПВ в качестве показателя жесткости артерий необходимо учитывать, что артериальная стенка представляет собой тип "гиперэластичного" материала, т.е. жесткость зависит от АД — чем выше АД, тем выше СПВ для той же артериальной стенки. Поэтому для оценки артериальной жесткости в Японии в 2004г был разработан сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI), представляющий собой модифицированный индекс жесткости сосудов, при определении которого исключается влияние АД [49-52]. По мнению некоторых экспертов, применение CAVI может иметь преимущество при проведении скрининга, динамического наблюдения и оценки эффекта проводимой терапии у больных атеросклерозом различной локализации, анализа эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеваниями сосудов головного мозга [45]. Индекс CAVI включает поправку на АД, прост в измерении и отражает истинную артериальную жесткость [53], но его широкое использование в российской клинической практике ограничено фактом доступности приборов для его оценки [54].



1. Общая характеристика лекарственного препарата Арифам, РУ ЛП-№(001627)-(РГ-РУ) от 29.12.2022. Индапамид 1,5 мг в препарате Арифам модифицированного высвобождения распределен в специальном матрикс-носителе, что позволяет постепенно высвобождать индапамид.

**СОСТАВ**<sup>1</sup>. Арифам 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 6,935 мг амлодипина безилата, что соответствует 5,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамид. Арифам 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 13,870 мг амлодипина безилата, что соответствует 10,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамид. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**<sup>1</sup>. Препарат Арифам показан к применению у взрослых. Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**<sup>1</sup>. По 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром. При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Арифам может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой. Особые группы пациентов. Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) прием препарата противопоказан. Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени не требуется. Лица пожилого возраста. Может назначаться с учетом функции почек. Пациенты с нарушением функции печени. При тяжелом поражении печени терапия противопоказана. Рекомендации по дозированию амлодипина не установлены для пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени, поэтому дозу следует подбирать с осторожностью, и лечение следует начинать с наименьшей дозы. Дети. Безопасность и эффективность применения препарата Арифам у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**<sup>1</sup>. Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидами, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия. Гипокалиемию. Период грудного вскармливания. Выраженная гипотензия. Шок (включая кардиогенный шок). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени). Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Детский возраст до 18 лет. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т. е. препарат содержит лактозу). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**<sup>1</sup>. Печеночная энцефалопатия. Применение лекарственного препарата следует немедленно прекратить. Фоточувствительность. Прекратить лечение. С осторожностью: сниженный объем циркулирующей крови, пожилой возраст, пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени, пациенты с периферическими отеками и асцитом, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пациенты с удлиненным интервалом QT, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, сахарный диабет, стеноз почечной артерии (в том числе, двусторонний), единственная функционирующая почка, почечная недостаточность, подагра. **Меры предосторожности при применении**<sup>1</sup>. Гипертонический криз. Безопасность и эффективность не установлены. Водно-электролитный баланс. Содержание ионов натрия в плазме крови; необходимо определить до начала лечения. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Содержание ионов калия в плазме крови; необходимо предотвратить развитие гипокалиемии, у пациентов с высоким риском ее развития; пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечная недостаточность, лица с удлиненным интервалом QT. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения. Необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Гипокалиемию, вызванную в сочетании с низкой концентрацией магния в плазме крови, может быть устойчивой к лечению, в случае если не скорректировано содержание магния в плазме крови. Содержание магния в плазме крови; было показано, что тиазиды и подобные им диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомagneмии. Содержание кальция в плазме крови; до исследования функции паратиреоидной железы лечение следует прекратить. Содержание глюкозы в плазме крови; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Функция почек. В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. При нарушении функции почек дозу препарата следует подбирать с учетом содержания отдельных компонентов. Мочевая кислота. Может увеличиться риск развития приступов подагры. Функция печени. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Тяжелая почечная недостаточность. Следует избегать приема препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Сульфонидами или их производными могут вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, переходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы (ОЗГ). Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения ОЗГ может привести к необратимой потере зрения. Прежде всего необходимо максимально быстро отменить препарат. Спортсмены. Следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста. Пациенты пожилого возраста. С учетом функции почек. Вспомогательные вещества. Не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Содержание натрия. Менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**<sup>1</sup>. Амлодипин. Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: дантролен, грейпфрут или грейпфрутовый сок. Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности: ингибиторы цитохрома CYP3A4, индукторы цитохрома CYP3A4, симвастатин. Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты: оказывает дополнительно гипотензивное действие при одновременном приеме с другими препаратами, обладающими антигипертензивным действием. Индапамид. Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется: препараты лития. Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности: препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт», нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (33 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, другие препараты, вызывающие гипокалиемию: (амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное назначение), тетракозактид, слабительные, стимулирующие моторику кишечника), сердечные гликозиды, баклофен, аллопуринол. Комбинации препаратов, требующие внимания: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, нейролептики, соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды, тетракозактид (системное применение). **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ**<sup>1</sup>. Не рекомендуется применять во время беременности. Противопоказан в период грудного вскармливания. Фертильность. Амлодипин. У некоторых пациентов наблюдались обратимые биохимические изменения в половых сперматозоидах. Не имеется достаточно клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию. В исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на фертильность у самцов. Индапамид. Исследования репродуктивной токсичности не показали влияние на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Можно предположить отсутствие влияния на фертильность у человека. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**<sup>1</sup>. Препарат Арифам оказывает небольшое либо умеренное влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами. Амлодипин. Если у пациентов, получающих амлодипин, наблюдаются головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реакированию может быть нарушена. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения. Индапамид. Не влияет на внимательность. В отдельных случаях могут возникать реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в сочетании с приемом других антигипертензивных препаратов. В результате может нарушаться способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**<sup>1</sup>. Очень часто: отек. Часто: гипокалиемию, сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, нарушение зрения, диплопия, сердцебиение, приливы крови к коже лица, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, макулопапулезная сыпь, отек лодыжек, спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: гипонатриемия с гиповолемией, ринит, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, тремор, изменение вкуса (дисгевзия), обморок, снижение чувствительности, парестезия, звон в ушах, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), артериальная гипотензия, кашель, рвота, сухость во рту, пурпура, alopecia, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, кожная сыпь, экзантема, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллажурия, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль в грудной клетке, боль, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: гипохлоремия, гипонатриемия, спутанность сознания, вертиго. Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, реакции гиперчувствительности, гипергликемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гастрит, гиперлазия десен, гепатит, желтуха, нарушение функции печени, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность, почечная недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов. Частота неизвестна: экстрапиримидное расстройство (экстрапиримидный синдром), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, миопия, нечеткое зрение, острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот, тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом), мышечная слабость, рабдомиолиз, возможное обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в плазме крови во время лечения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**<sup>1</sup>. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**<sup>1</sup>. Индапамид – это производное сульфонида с индольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **Лекарственная форма, характер и содержание первичной упаковки**<sup>1</sup>: таблетки, с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,5 мг, 10 мг + 1,5 мг. По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку (ПХ/А/П). По 2 или 6 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем в пачку картонную. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

### ПАД и жесткость сосудов у больных АГ пожилого возраста

Изолированная систолическая АГ, определяемая как повышение САД  $\geq 140$  мм рт.ст. при диастолическом АД (ДАД)  $< 90$  мм рт.ст., является преобладающим фенотипом у больных пожилого возраста [55]. Увеличение САД способствует росту постнагрузки на левый желудочек, следствием чего является гипертрофия миокарда и увеличение его потребности в кислороде, что происходит на фоне гипоперфузии коронарных артерий в связи со снижением ДАД. К повышению САД и снижению ДАД приводит увеличение жесткости сосудов [56, 57]. ПАД, которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и является интегральным показателем для оценки влияния АД на риск ССЗ, коррелирует с индексом augmentation, характеризующим прирост САД за счёт наложения отражённых волн при увеличении ригидности аорты. В основе увеличения ПАД лежат 2 ведущих механизма: прогрессирующее увеличение жесткости магистральных артерий, возникающее на фоне дисфункции эндотелия и непосредственного изменения структуры стенок сосудов, и избыточное отражение пульсовых волн от периферических сосудов с высоким сопротивлением за счет повышения ригидности [58]. Согласно действующим рекомендациям ПАД  $\geq 60$  мм рт.ст. представляет собой маркер поражения сосудов и увеличения их жесткости у пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с АГ [59].

Следовательно, повышенная жесткость сосудов имеет важные последствия для сердечно-сосудистого здоровья. Во-первых, увеличение жесткости артерий вызывает АГ, особенно изолированную систолическую АГ, которая характеризуется повышением ПАД. Во-вторых, повышение жесткости артерий снижает коронарное перфузионное давление и увеличивает нагрузку на левый желудочек, способствуя ремоделированию и дисфункции левого желудочка. В-третьих, более высокое ПАД увеличивает проникновение пульсирующего потока в микроциркуляторное русло органов-мишеней, таких как почки и головной мозг, при этом паренхима органов подвергается неблагоприятным воздействиям [49]. Таким образом, жесткость артерий играет центральную роль в гемодинамической дисфункции, которая характеризуется чрезмерным повышением ПАД, что приводит к сердечной недостаточности, нарушению коронарной перфузии, цереброваскулярным заболеваниям и хроническим заболеваниям почек [49].

### ПАД оказывает отрицательное влияние на прогноз

По данным Фремингемского исследования по мере увеличения ПАД у больных пожилого возраста нарастает ПОМ и возрастает коронарный риск [60]. В исследовании PUMA было продемонстрировано, что увеличение среднесуточного ПАД  $> 53$  мм рт.ст. приводило к пятикратному возрастанию рис-

ка всех сердечно-сосудистых осложнений [61, 62]. На примере большой популяции лиц мужского пола ( $> 19$  тыс. человек) с нормальным АД и АГ, которую наблюдали в течение 20 лет, было обнаружено, что повышенное ПАД является сильным предиктором ИМ как при нормальном, так и при повышенном АД, особенно у лиц старше 55 лет [63]. Исследование Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly program включало пациентов в возрасте 65 лет и старше без ИБС или хронической сердечной недостаточности на момент начала наблюдения и установило, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт.ст. способствует увеличению риска развития ИБС на 12% и увеличению риска смерти по любой причине на 6% [64]. В литературе имеется достаточно доказательств о влиянии ПАД на риск развития инсульта и когнитивных нарушений у больных пожилого возраста. Связь между повышенным САД, ПАД и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями была обнаружена в Фремингемском исследовании как у больных с АГ, так и у пациентов с нормальными показателями АД, причем у пациентов с изолированной систолической гипертензией было в 2-4 раза больше инсультов, чем у лиц с нормальным уровнем АД [60, 64]. Были получены убедительные данные связи повышенной жесткости сосудов, на что указывает повышенное ПАД, с инсультом и общей смертностью, независимо от влияния среднего АД, у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией: при каждом повышении ПАД на 10 мм рт.ст. происходит увеличение риска инсульта на 11% и риска смертности от всех причин на 16% [65]. В одном из первых многоцентровых исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у 4736 пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [66]. Схожие результаты были получены в ограниченном испанском исследовании EPICARDIAN [67]. В обзоре Остроумовой О.Д. и др. (2021) приводятся убедительные данные о влиянии ПАД на центральную нервную систему. **Одной из главных причин снижения когнитивных способностей может быть неизбежное повышение ПАД из-за возрастной ригидности крупных проводящих артерий, таких как сонные артерии**, что, в свою очередь, приводит к повреждению и гибели нейронов и тем самым способствует возникновению и прогрессированию когнитивных нарушений. Механизм развития когнитивных нарушений заключается в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, интенсификации продукции активных форм кислорода в центральной нервной системе, формированию эндотелиальной дисфункции, стимуляции образования  $\beta$ -амилоида — субстрата болезни Альцгеймера и деменции при ней [68]. Особого внимания заслуживают

работы о влиянии ПАГ не только на окислительный стресс и воспаление в веществе головного мозга, но и на повышение продукции  $\beta$ -амилоида, ответственного за когнитивные нарушения [69, 70].

#### **ПАД как мишень антигипертензивной терапии**

Причинным фактором очень высоких значений ПАД может быть выраженная ригидность артерий вследствие АГ и увеличения биологического возраста сосудов. ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. Разные классы антигипертензивных препаратов могут быть использованы у пожилых пациентов, однако отмечено, что тиазидоподобные диуретики и блокаторы кальциевых каналов предпочтительны при изолированной систолической АГ и повышении ПАД [71]. Кобалава Ж. Д. (2017) обосновывает показания к применению комбинации амлодипин/индапамид ретард у больных АГ пожилого возраста патофизиологическими особенностями этой формы АГ: снижением секреции ренина с уменьшением количества нефронов и повышением солечувствительности [72]. Следовательно, у больных АГ пожилого возраста преобладает натрий-объемзависимая низкорениновая форма АГ. Одно из немногих эпидемиологических исследований по сравнению эпидемиологии инсульта и острого ИМ, выполненных в г. Дижоне (Франция), показало, что у пожилых пациентов инсульт является самым частым осложнением АГ. Относительная частота инсульта в сравнении с частотой ИМ у женщин <65 лет составляет 0,88, а у женщин >65 лет — 2,32. Начиная с возраста 65–69 лет и далее, частота инсульта начинает значительно превосходить частоту острого ИМ. Относительная частота у мужчин <55 лет составляет 0,60, у мужчин от 55 до 75 лет — 1,01 и у мужчин >75 лет — 2,01 [73]. Инсульт, без сомнения, — наиболее опасное осложнение у пациентов с АГ старше 65 лет. Доказана связь САД и риска инсульта у больных пожилого возраста [74].

Результаты крупных многоцентровых исследований (SYST-EUR, SHEP, STOP Hypertension 2) подтверждают высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция у больных пожилого возраста и доказанное влияние на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Диуретик индапамид ретард является не только одним из лучших диуретиков по эффективности и безопасности, но и устраняет солечувствительность и снижает частоту инсульта [75, 76]. **Особого внимания заслуживают работы о влиянии диуретиков на смертность, в которых показано, что только тиазидоподобные диуретики значительно снижают смертность** [77, 78]. В единственном исследовании HUYET, выполненном у больных АГ старше 80 лет, показано на фоне лечения индапамидом ретард снижение общей смертности на 21%, числа смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельной и несмертельной сердечной недо-

статочности — на 64%, смертельных инсультов — на 39% [75]. В одном из последних обзоров литературы собраны многочисленные доказательства по влиянию амлодипина у больных АГ на основные кардиологические события, подчеркивается, что амлодипин является разумным выбором для пожилых людей из-за его способности контролировать АД и защищать от инсульта и ИМ [79].

С учетом высокой клинической эффективности, безопасности, комбинация тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция особенно полезна пожилым пациентам с систолической АГ и повышением ПАД, поскольку оба класса препаратов обеспечивают лучшую защиту сосудов головного мозга, чем другие классы антигипертензивных препаратов [80].

#### **Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард**

При назначении комбинированной терапии предпочтение часто отдается фиксированным комбинациям, что является одним из лучших способов повышения приверженности лечению. Появление фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина значительно упростило режим дозирования антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста. В настоящее время в РФ зарегистрирована фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (препарат Арифам, Сервье, Франция), которая имеет собственную доказательную базу по способности снижать повышенное ПАД. Использование фиксированной комбинации амлодипина/индапамида ретард у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2 степени в РФ показало высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевых значений АД у 93% пациентов на фоне 12-нед. терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. Представленная комбинация дополнительно снижала центральное САД, ПАД в аорте, а также СПВ [81]. Подобные результаты были получены в Германии после регистрации комбинации индапамида ретард и амлодипина [82].

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении 196 пациентов с АГ оценивалась в многоцентровом открытом проспективном исследовании EFFICIENT (EFFECTS of a FIXED Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension) [83]. Исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность комбинации: через 45 дней терапии среднее САД/ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом целевого уровня АД достигли 85% всех пациентов.

В РФ фиксированная комбинация индапамида ретард и амлодипина изучена в проспективной наблюдательной программе АРБАЛЕТ, целью которой явилась оценка эффективности и безопасности тера-

пии с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард (Арифам) у амбулаторных больных с АГ старше 55 лет в условиях реальной клинической практики. Критерием включения пациентов в исследование было повышение САД и ПАД. В исследование включили >2 тыс. пациентов. Результаты показали снижение САД в среднем 34,4 мм рт.ст., ДАД на 14,3 мм рт.ст., а достижение целевого АД к 3-му месяцу отмечено у 89,81% пациентов по данным клинического и 79,47% по данным амбулаторного АД. Количество пациентов с ПАД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость и метаболическую нейтральность, побочные эффекты отмечены всего у 0,59% пациентов [84]. В другом локальном отечественном исследовании при применении фиксированной комбинации амлодипина и индапамида ретард получен сходный антигипертензивный эффект, кроме того, было **показано снижение параметров жесткости сосудистой стенки, показателя расчетного сосудистого возраста и улучшение параметров качества жизни пациентов** [85].

Полученные данные демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид ретард у больных АГ пожилого возраста.

### Литература/References

- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central artery stiffness in hypertension and aging. Circ. Res. 2016;118:379-81. doi:10.1161/circresaha.115.307722.
- Verwoert GC, Franco OH, Hoeks AP, et al. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. J. Hypertens. 2014;32:1606-12. doi:10.1097/HJH.0000000000000237.
- Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. Am. J. Med. 2016;129:1251-8. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.032.
- Safar ME, Asmar, Benetos A, et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. Hypertension. 2018;72:796-805. doi:10.1161/hypertensionaha.118.11212.
- de Mendonca GS, de Souza DF, de Brunelli AC, et al. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. American Journal of Hypertension. 2018;20(9):1285-93. doi:10.1111/jch.13358.
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. Front Cardiovasc Med. 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302.
- Vatner SF, Zhang J, Vyzas C, et al. Vascular Stiffness in Aging and Disease. Front. Physiol. 2021;12:762437. doi:10.3389/fphys.2021.762437.
- Wallace YS, Mceniery CM, Dakham Z, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005;25:372-8. doi:10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
- Baldo MP, Brant LC, Cunha RS, et al. The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: the ELSA-Brasil study. J. Clin. Hypertens. 2019;21:1771-9. doi:10.1111/jch.13728.
- Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, et al. Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multiethnic middle-aged men. Hypertension. 2017;69(1):102-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459.
- Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. 2001;32:454-60. doi:10.1161/01.str.32.2.454.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. Hypertension. 2015;65:252-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.
- Zagura M, Kals J, Serg M, et al. Structural and biochemical characteristics of arterial stiffness in patients with atherosclerosis and in healthy subjects. Hypertens. Res. 2012;35:1032-7. doi:10.1038/hr.2012.88.
- Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, et al. A review on oxidative stress, diabetic complications, and the roles of honey polyphenols. Oxid. Med. Cell Longev. 2020;8878172. doi:10.1155/2020/8878172.
- Hosomi Y, Ushigome E, Kitagawa N, et al. Predictive power of isolated high home systolic blood pressure for cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus: KAMOGAWA-HBP study. Diab Vasc Dis Res. 2023;20(6):14791641231221264. doi:10.1177/14791641231221264.
- Loehr LR, Meyer M, Poon AK, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC Study. Am. J. Hypertens. 2016;29(9):1038-45. doi:10.1093/ajh/hpw036.
- Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial stiffness preceding diabetes. Circ. Res. 2020;127:1491-8. doi:10.1161/circresaha.120.317950.
- Perkattanapipat P, D'agostino RB Jr, Link KM, et al. Location of arterial stiffening differs in those with impaired fasting glucose versus diabetes: implications for left ventricular hypertrophy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Diabetes Metab. Res. Rev. 2009;58:946-53. doi:10.2337/db08-1192.
- Liu C, Pan H, Kong F, et al. Association of arterial stiffness with all-cause and cause-specific mortality in the diabetic population: A national cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;8;14:1145914. doi:10.3389/fendo.2023.1145914.
- Wu LD, Chu P, Kong CH, et al. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality among adults with diabetes. Front Cardiovasc Med. 2023;17;10:1157163. doi:10.3389/fcvm.2023.1157163.
- Li D, Cao F, Cheng W, et al. Predictive value of estimated pulse wave velocity for cardiovascular and all-cause mortality in individuals with obesity. Diabetol Metab Syndr. 2023;9;15(1):40. doi:10.1186/s13098-023-01011-2.
- Ivanova OS, Maychuk EY, Voevodina IV, et al. Arterial hypertension and stiffness in women of different age groups and reproductive status. Eurasian heart journal. 2023;(3):62-7. (In Russ.) Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. и др. Артериальная гипертензия и сосудистая жесткость у женщин различных возрастных групп и репродуктивного статуса. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):62-7. doi:10.38109/2225-1685-2023-3-62-67.
- Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, et al. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:153-68. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_10.

### Заключение

Жесткость артерий является одним из критериев ПОМ у больных АГ и определяет наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. С возрастом наблюдается увеличение распространенности АГ и повышение сосудистой жесткости. На жесткость артерий влияют многие факторы риска, в первую очередь, курение. Клиническое значение повышенной жесткости сосудов обусловлено влиянием на САД и особенно на ПАД, поскольку при повышении ПАД значительно возрастает сердечно-сосудистый риск, в первую очередь увеличивается частота инсультов и когнитивных нарушений. Лидирующая роль в лечении АГ у пожилых пациентов и профилактике осложнений принадлежит диуретикам и антагонистам кальция, поскольку эти препараты обладают высокой эффективностью, безопасностью, способностью снижать ПАГ и артериальную жесткость и уменьшать сердечно-сосудистый риск. Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид ретард (Арифам, Сервье, Франция) дает новые возможности практическому врачу в коррекции САД и ПАД.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.



25. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
26. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
27. Platonova EV, Fedorova EYu, Gorbunov VM. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3263. (In Russ.) Платонова Е.В., Федорова Е.Ю., Горбунов В.М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3263. doi:10.15829/1728-8800-2022-3263.
28. Saz-Lara A, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, et al. The effect of smoking and smoking cessation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022;2(14):297-306. doi:10.1093/eurjcn/zvab102.
29. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047.
30. Milutina MY, Makarova EV, Menkov NV, et al. Effect of smoking on arterial stiffness in men of working age. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):53-7. (In Russ.) Милутина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В. и др. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):53-7. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57.
31. Wei YJ, Liu HL, Liu BJ, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology*. 2013;64:273-80. doi:10.1177/0003319712447888.
32. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-82. doi:10.1111/joim.12605.
33. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-45. doi:10.1097/HJH.0000000000000565.
34. Sehgel NL, Sun Z, Hong Z, et al. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging. *Hypertension*. 2015;65(2):370-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04456.
35. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, et al. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. The effect of smoking on arterial stiffness. *Br J Pharmacol*. 2019;176:4208-25. doi:10.1111/bph.14624.
36. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Orlovskii AA, et al. Gender-age peculiarities of smoking and diabetes mellitus role in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):24-31. (In Russ.) Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А. и др. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):24-31. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200245.
37. Korneeva NV, Zharsky S, Shevtsov BP, et al. Features of the course of myocardial infarction in smokers. *Far Eastern Medical Journal*. 2018;2:16-22. (In Russ.) Корнеева Н.В., Жарский С.Л., Шевцов Б.П. и др. Особенности течения инфаркта миокарда у курящих. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;2:16-22.
38. Filippov AE, Lazurenko EV, Tuktarov AM. The status of smoking and its relationship with early vascular aging. *Cardiology: news, opinions, training*. 2022;2:38-44. (In Russ.) Филиппов А.Е., Лазуренко Е.В., Туктаров А.М. Статус курения и его взаимосвязь с ранним сосудистым старением. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2022;2:38-44. doi:10.33029/2309-1908-2022-10-2-38-44.
39. Okorare O, Evbayekha EO, Adabale OK, et al. Smoking Cessation and Benefits to Cardiovascular Health: A Review of Literature. *Cureus*. 2023;9(15(3)):e35966. doi:10.7759/cureus.35966.
40. Lee GB, Shim JS, Kim HC. Dose-response association between smoking cessation and arterial stiffness: the cardiovascular and metabolic diseases etiology research center (CMERC) cohort. *Korean Circ J*. 2020;50(4):361-9. doi:10.4070/kcj.2019.0270.
41. Sahle BW, Chen W, Rawal LB. Weight Gain After Smoking Cessation and Risk of Major Chronic Diseases and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;1(4(4)):e217044. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7044.
42. Suutari-Jääskö A, Ylitalo A, Ronkaine J. Smoking cessation and obesity-related morbidities and mortality in a 20-year follow-up study. *PLoS One*. 2022;28;17(12):e0279443. doi:10.1371/journal.pone.0279443.
43. Liu G, Hu Y, Zong G, et al. Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):125-33. doi:10.1016/S2213-8587(19)30413-9.
44. Korneeva NV, Gavrilov ES. Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3692. (In Russ.) Корнеева Н.В., Гаврилов Е.С. Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. *Клинические сложности пунктуации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3692. doi:10.15829/1728-8800-2023-3692. EDN IIFLHX.
45. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
46. Jae SY, Heffernan KS, Park JB, et al. Association between estimated pulse wave velocity and the risk of cardiovascular outcomes in men. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;10;28(7):e25-e27. doi:10.1177/2047487320920767.
47. Heffernan KS, Charry D, Xu J, et al. Estimated pulse wave velocity and incident heart failure and its subtypes: Findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J Plus*. 2023;25:100238. doi:10.1016/j.ahjo.2022.100238.
48. Heffernan KS, Stoner L, London AS, et al. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *PLoS One*. 2023;26;18(1):e0280896. doi:10.1371/journal.pone.0280896.
49. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
50. Nagayama D, Fujishiro K, Suzuki E, et al. Comparison of Predictive Ability of Arterial Stiffness Parameters Including Cardio-Ankle Vascular Index, Pulse Wave Velocity and Cardio-Ankle Vascular Index. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;12;18:735-45. doi:10.2147/VHRM.S378292.
51. Spronck B, Obeid MJ, Paravathaneni M, et al. Predictive Ability of Pressure-Corrected Arterial Stiffness Indices: Comparison of Pulse Wave Velocity, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), and CAVIO. *Am J Hypertens*. 2022;8;35(3):272-80. doi:10.1093/ajh/hpab168.
52. Park JB, Sharman JE, Li Y, et al. Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia. *Pulse*. 2022;10:1-18. doi:10.1159/000528208.
53. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index — What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):619-27. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):619-27. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
54. Vasyutin IA, Leon K, Safronova TA. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5272. (In Russ.) Васютин И.А., Леон К., Сафронова Т.А. и др. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272. EDN IQNVXV.
55. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
56. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Aseeva OA, et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. 2002;2:47-51. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Асеева О.А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертензии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. 2002;2:47-51.
57. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, et al. Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice*. 2011: Article ID 263585, 8 pages. doi:10.4061/2011/263585.
58. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(1):13-24. doi:10.1177/1753944707086652.11.
59. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
60. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation*. 1999;100:354-360. doi:10.1161/01.cir.100.4.354.
61. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801. doi:10.1161/01.hyp.24.6.793.
62. Verdecchia P, Reboldi G, Mazzotta G, et al. The Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) Study. *Panminerva Med*. 2021;63(4):464-71. doi:10.23736/S0031-0808.21.04383-4.
63. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-5. doi:10.1161/01.hyp.30.6.1410.
64. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA*. 1981;245:1225-9.
65. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated Systolic Hypertension Prognostic Information Provided by Pulse Pressure. *Hypertension*. 1999;34:375-80. doi:10.1161/01.hyp.34.3.375.

66. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension. Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA*. 1991;265:3255-64. doi:10.1001/jama.1991.03460240051027.
67. Hernandez FEM, Fernandez SC, Vaquero ST, et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp*. 2007;207(6):284-90. doi:10.1157/13106850.
68. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4317. doi:10.15829/1560-4071-2021-4317.
69. de Montgolfier O, Thorin-Trescases N, Thorin E. Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):375-90. doi:10.1093/ajh/hpaa001.
70. Gangoda SVS, Avadhanam B, Jufri NF, et al. Pulsatile stretch as a novel modulator of amyloid precursor protein processing and associated inflammatory markers in human cerebral endothelial cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):1689. doi:10.1038/s41598-018-20117-6.
71. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
72. Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical Features of Arterial Hypertension in the Elderly and Senile Age and the Rationale for Using the Combination of Amlodipine/Indapamide-retard. *Kardiologiya*. 2017;57(8):60-70. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология*. 2017;57(8):60-70. doi:10.18087/cardio.2017.8.10020.
73. Gentil A, Bejot Y, Lorgis L, et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1006-10. doi:10.1136/jnnp.2009.172551.
74. Sethi R, Hiremath JS, Ganesh V, et al. Correlation between Stroke Risk and Systolic Blood Pressure in Patients over 50 Years with Uncontrolled Hypertension: Results from the SYSTUP-India Study. *Cardiovascular Therapeutics*. 2021; Article ID 6622651, 7 pages. doi:10.1155/2021/6622651.
75. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
76. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension*. 2019;37(8):1574-86. doi:10.1097/HJH.0000000000002088.
77. Engberink ORH, Frenkel WJ, Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
78. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
79. Wang JG, Palmer BF, Anderson KV, et al. Amlodipine in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2023;25:801-7. doi:10.1111/jch.14709.
80. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
81. Kobalava ZhD, Shavarova EK, Chomova IA, et al. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(5):586-95. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хомова И.А. и др. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):586-95. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595.
82. Facharztmagazine R. Antihypertensive Fixkombination mit Indapamid und Amlodipin. *Fortschr Med*. 2023;165(14):64. doi:10.1007/s15006-023-2868-1.
83. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PPLoS ONE*. 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
84. Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, Khasanova ER. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х., Хасанова Э.Р. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
85. Luneva YuV, Povetkin SV, Artyushkova EB. Effectiveness of a fixed combination of amlodipine/indapamide in hypertensive patients in real clinical practice. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(6):638-47. (In Russ.) Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Артюшкова Е.Б. Оценка эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):638-47. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-638-647. EDN CAFWRJ.

Новый образовательный проект РКО

# NEXUS

## АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт [nexusacademy.ru](https://nexusacademy.ru) для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код – это наш сайт



Российское  
кардиологическое  
общество

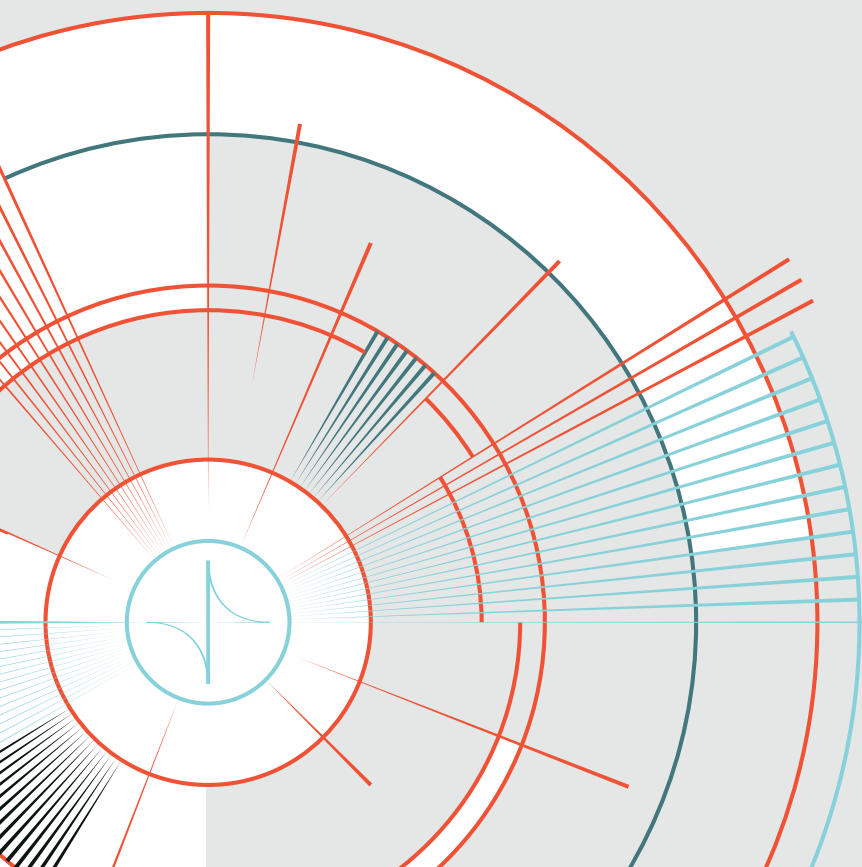
# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

---

26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

---

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64  
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)



---

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)