

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

**Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



## **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

## **ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

## **ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

## **НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

## **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

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

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в международную  
базу цитирования Scopus

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Перечень  
изданий, рекомендованных Высшей  
аттестационной комиссией

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Российский  
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5 000 экземпляров

## **Директор по маркетингу**

Таничева А. А.

## **Главный бухгалтер**

Шапсон М. В.

## **Технический редактор**

Новоселова К. О.

## **Корректор**

Афанасьева О. В.

## **Дизайн, верстка**

Морозов П. В.

**Архив номеров:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
на сайте Научной электронной библиотеки  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

## **Подача рукописей:**

[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

## **Переписка с авторами:**

[ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

## **Размещение рекламы:**

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

## **Подписка:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

по каталогу агентства «Роспечать»:

**подписной индекс 36876 (стр. 84).**

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

## **Почтовый адрес редакции:**

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

**Тел./факс:** +7(812)702-37-33.

**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

18+

**Almazov National Medical Research Centre**

**First Pavlov State Medical University  
of St. Petersburg**

**All-Russian Antihypertensive League**



**EDITOR-IN-CHIEF**

A.O. Konradi (St Petersburg)

**VICE-EDITORS**

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

**EDITOR OF THE ISSUE**

A.O. Konradi (St Petersburg)

**SCIENTIFIC EDITORS**

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

**EDITORIAL BOARD**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

G. P. Arutyunov (Moscow)  
B. B. Bondarenko (St Petersburg)  
S. K. Churina (St Petersburg)  
V. A. Dobronravov (St Petersburg)  
D. V. Duplyakov (Samara)  
L. I. Gapon (Tyumen)  
P. Hamet (Canada)  
E. Lakatta (USA)  
L. B. Lazebnik (Moscow)  
C. Lenfant (USA)  
A. I. Martynov (Moscow)  
R. G. Oganov (Moscow)  
E. V. Oschepkova (Moscow)  
A. V. Panov (St Petersburg)  
S. A. Shalnova (Moscow)  
J. Shapiro (Ohio, USA)  
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)  
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)  
V. S. Volkov (Tver)  
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year  
Circulation 5000 copies.

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

**Archive:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
web-site of Scientific Electronic Library  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

**Article submission and guidelines:**  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

**Advertising:** [ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
Editors, Editorial board and Editorial  
Team does not hold responsibility  
for advertising materials.  
**Subscription:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
**Rospechat catalogue #36876 (p. 84).**  
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,  
distribution, and reproduction, please,  
contact [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

**Editorial office:** 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341, Russia.  
**Phone/fax:** +7(812)702-37-33.  
**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

## Содержание:

- 602** Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П., Алиева А. С., Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Свирияев Ю. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Медведева Е. А., Дупляков Д. В., Барсуков А. В., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Либис Р. А., Хирманов В. Н. **Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества**
- 623** Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. **Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT”**
- 628** Алёхин А. Н., Дубинина Е. А. **Новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии: взгляд медицинского психолога**
- 631** Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. **Телемедицина и амбулаторные способы измерения артериального давления: современная позиция ESC/ESH**
- 637** Иванов С. Ю., Бондаренко Б. Б. **Неинвазивные методы исследования динамики артериального давления**
- 646** Платонов Д. Ю., Бельдиев С. Н. **Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов**
- 654** Попова П. В., Горелова И. В., Гринева Е. Н. **Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск**
- 666** Астахов Ю. С., Титаренко А. И., Тульцева С. Н., Астахов С. Ю., Тахтаев Ю. В., Новиков С. А., Тургель В. А. **Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста**

## Content:

- 602** Nebieridze D. V., Gapon L. I., Rotar O. P., Alieva A. S., Korostovtseva L. S., Zvartau N. E., Sviryayev Yu. V., Avdonina N. G., Emelyanov I. V., Medvedeva E. A., Duplyakov D. V., Barsukov A. V., Karelkina E. V., Moiseeva O. M., Libis R. A., Khirmanov V. N. **European guidelines on the diagnostics, management and prevention of arterial hypertension 2018: opinion of the members of the Russian Society of Cardiology**
- 623** Ripp T. M., Mordovin V. F. **2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — “DEVICE-BASED TREATMENT”**
- 628** Alekhin A. N., Dubinina E. A. **New European guidelines for the management of arterial hypertension: the perspective of a clinical psychologist**
- 631** Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O. **Telemedicine and out-of-office blood pressure monitoring: up-to-date view of ESC/ESH**
- 637** Ivanov S. Yu., Bondarenko B. B. **Non-invasive methods for studying the dynamics of blood pressure**
- 646** Platonov D. Ju., Bel'diev S. N. **Arterial hypertension management in patients over 80 years: comment on the position agreement of Russian experts**
- 654** Popova P. V., Gorelova I. V., Grineva E. N. **Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk**
- 666** Astakhov Yu. S., Titarenko A. I., Tultseva S. N., Astakhov S. Yu., Takhtaev Yu. V., Novikov S. A., Turgel V. A. **Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients**

**Содержание:**

**Content:**

- 674** Поleshchenko Я. И., Олейников Д. А., Лукичев В. Ю., Хромыхин Д. А., Крылова М. А., Сонин Д. Л., Карпов А. А., Шубина П. Ю., Процак Е. С., Лебедев Д. С., Галагудза М. М., Минасян С. М., Михайлов Е. Н. **Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва для преодоления эффекта «ускользания» реакции частоты сердечных сокращений**
- 684** Агалакова Н. И., Резник В. А., Надей О. В., Ершов И. А., Рассоха О. С., Васюткина М. Л., Тапильская Н. И., Рухляда Н. Н., Галагудза М. М., Багров А. Я. **Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии**
- 693** Лопина Е. А., Либис Р. А. **Достигнутый уровень артериального давления и состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт**
- 704** Авдонина Н. Г., Болгова Е. В., Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. **Результаты применения системы поддержки принятия решений в лечении артериальной гипертензии — контроль корректности ввода данных в электронную историю болезни**
- 710** Дмитриев Ю. В., Васина Л. В., Галагудза М. М. **Исследование внутрисердечной гемодинамики, инфаркт-лимитирующих эффектов и уровня микроРНК 223 при подавлении некроптоза на модели гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы**
- 716** Конради А. О. **Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года**

- 674** Poleshchenko Ya. I., Oleinikov D. A., Lukichev V. Yu., Khromikhin D. A., Krylova M. A., Sonin D. L., Karpov A. A., Shubina P. Yu., Protsak E. S., Lebedev D. S., Galagudza M. M., Minasian S. M., Mikhaylov E. N. **Intermittent vagus nerve stimulation allows preventing the “escape” effect of heart rhythm changes**
- 684** Agalakova N. I., Reznik V. A., Nadei O. V., Ershov A. I., Rassokha O. S., Vasyutina M. L., Tapilskaya N. I., Rukhliada N. N., Galagudza M. M., Bagrov A. Y. **Endogenous cardiotonic steroids and vascular fibrosis in preeclampsia**
- 693** Lopina E. A., Libis R. A. **Achieved blood pressure level and target organ damage in post-stroke hypertensive patients**
- 704** Avdonina N. G., Bolgova E. V., Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O. **The decision support system in the treatment of arterial hypertension — control of the data entry into the electronic chart**
- 710** Dmitriev Yu. V., Vasina L. V., Galagudza M. M. **Intracardiac hemodynamics, infarct-limiting effects and myocardial expression of microRNA 223 after necroptosis inhibition in a rat model of heterotopic allogeneic heart transplantation**
- 716** Konradi A. O. **Triple fixed combination for hypertension treatment — a green light in the new European Guidelines 2018**





### Глубокоуважаемые читатели!

В 2018 году вниманию кардиологического сообщества был представлен новый пересмотр рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии, подготовленный экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов и породивший оживленную дискуссию среди специалистов в области гипертензиологии, особенно в сравнении с позицией Американской ассоциации сердца, официально опубликованной в конце 2017 года. Наряду с традиционными главами (определение и классификация артериальной гипертензии, подходы к измерению артериального давления, оценке поражения органов-мишеней и другие), появились не только новые положения (например, изменение в подходах к оценке факторов риска), но и новые разделы об острых ситуациях, связанных с гипертоническими кризами, об ортостатической гипотензии и прочие, расширены главы о ведении беременных с артериальной гипертензией, о телемедицинских технологиях, приобретающих все большее значение в современной медицине. В то же время ряд положений данного документа вызвал горячие споры в профессиональном сообществе, а некоторые вопросы остаются нераскрытыми, оставляя «белые пятна» или лакуны в гипертензиологии, и требуют дальнейшего изучения и обсуждения. Мы предлагаем вам ознакомиться с мнением российских специалистов по отдельным вопросам, нашедшим отражение в европейских рекомендациях. Интерес, безусловно, представляют и результаты оригинальных исследований россий-

ских специалистов — о взаимосвязи достигнутых уровней артериального давления с состоянием органов-мишеней у пациентов с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения; о роли эндогенных кардиотонических стероидов в развитии преэклампсии. С учетом все более широкого внедрения информационных технологий не менее важными являются и подходы к контролю данных в электронных историях болезни, что отражают результаты анализа применения системы поддержки принятия решений в лечении артериальной гипертензии.

Учитывая стремительное развитие инвазивных технологий в кардиологии, а также то, что частота сердечного ритма признается в качестве важного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, перспективными с практической точки зрения представляются результаты экспериментальных исследований по разработке методики интермиттирующей стимуляции блуждающего нерва. Еще одна статья представляет результаты экспериментальной работы об оценке кардиопротективных эффектов применения ингибиторов некроптоза.

Мы приглашаем вас к активному обсуждению актуальных вопросов гипертензиологии, в том числе на страницах журнала в таких разделах, как «Письма в редакцию» и «Мнение эксперта».

С уважением,

главный редактор, д. м. н., профессор,  
член-корр. РАН  
**А. О. Конради**

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

## Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества

Д. В. Небиеридзе<sup>1</sup>, Л. И. Гапон<sup>2</sup>, О. П. Ротарь<sup>3</sup>,  
А. С. Алиева<sup>3</sup>, Л. С. Коростовцева<sup>3</sup>, Н. Э. Звартау<sup>3</sup>,  
Ю. В. Свиричев<sup>3</sup>, Н. Г. Авдоница<sup>3</sup>, И. В. Емельянов<sup>3</sup>,  
Е. А. Медведева<sup>3</sup>, Д. В. Дупляков<sup>4</sup>, А. В. Барсуков<sup>5</sup>,  
Е. В. Карелкина<sup>3</sup>, О. М. Моисеева<sup>3</sup>, Р. А. Либис<sup>6</sup>,  
В. Н. Хирманов<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Государственный научно-исследовательский  
центр профилактической медицины» Минздрава России,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Тюменский кардиологический научный центр,  
Тюмень, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический  
кардиологический диспансер», Самара, Россия

<sup>5</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени  
С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский  
университет», Оренбург, Россия

<sup>7</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной  
медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702-37-33.  
E-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
01.12.18 и принята к печати 20.12.18.*

### Резюме

В 2018 году в рамках ежегодных конгрессов Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов был официально представлен новый пересмотр рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии. В рекомендациях всесторонне освещены разделы определения и классификации артериальной гипертензии (АГ), подходов к измерению артериального давления (АД), оценке поражения органов-мишеней (ПОМ), ведению особых групп пациентов с АГ и другие. Несмотря на детальное рассмотрение большого спектра вопросов, касающихся диагностики и лечения АГ, некоторые положения данного документа представляются спорными и горячо обсуждаются в профессиональном сообществе специалистов в области гипертензиологии. Безусловно, наиболее обсуждаемой является позиция о диагностических критериях, пороговых и целевых уровнях АД и, в частности, их сравнение с положениями рекомендаций Американской ассоциации сердца (2017). В представленном здесь документе приводятся комментарии членов Российского кардиологического общества по менее обсуждаемым вопросам диагностики, лечения и профилактики АГ, которые во многом носят характер частных мнений, отражают противоречивость существующей доказательной базы, а также указывают на белые пятна в гипертензиологии и дальнейшие перспективы исследований.

**Ключевые слова:** европейские рекомендации по артериальной гипертензии, антигипертензивная терапия, артериальное давление, мнение эксперта, поражение органов-мишеней, гипертензия беременных, ортостатическая гипотензия, гипертензивные кризы

Для цитирования: Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П., Алиева А. С., Коростовцева Л. С., Звартан Н. Э. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):602–622. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622

## European guidelines on the diagnostics, management and prevention of arterial hypertension 2018: opinion of the members of the Russian Society of Cardiology

D. V. Nebieridze<sup>1</sup>, L. I. Gapon<sup>2</sup>, O. P. Rotar<sup>3</sup>, A. S. Alieva<sup>3</sup>,  
L. S. Korostovtseva<sup>3</sup>, N. E. Zvartau<sup>3</sup>, Yu. V. Sviryaev<sup>3</sup>,  
N. G. Avdonina<sup>3</sup>, I. V. Emelyanov<sup>3</sup>, E. A. Medvedeva<sup>3</sup>,  
D. V. Duplyakov<sup>4</sup>, A. V. Barsukov<sup>5</sup>, E. V. Karelkina<sup>3</sup>,  
O. M. Moiseeva<sup>3</sup>, R. A. Libis<sup>6</sup>, V. N. Khirmanov<sup>7</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Hospital, Samara, Russia

<sup>5</sup> Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

<sup>6</sup> The Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

<sup>7</sup> Nikiforov All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: +7(812) 702–37–33.  
E-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru

Received 1 December 2018;  
accepted 20 December 2018.

### Abstract

In 2018, at the annual congresses of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology, the updated guidelines on the diagnostics, management and prevention of arterial hypertension were announced, followed by their publication in the European Heart Journal. The guidelines present a comprehensive overview on the definition and classification of arterial hypertension, approaches to the blood pressure measurement, assessment of the target organ damage, special patient subgroups and other issues. Despite a detailed analysis of various issues of the diagnostics and treatment of hypertension, some of the statements appear to be disputable and raise discussion among specialists in hypertension field. The diagnostic criteria, threshold and target blood pressure levels are the most debatable issues involving comparisons with the guidelines of the American Heart Association (2017). This paper gathers a number of comments on the less discussed questions of the diagnostics, treatment and prevention of hypertension. This collection of letters of the specialists, members of the Russian Society of Cardiology includes both personal expert opinions and well-known facts, reflects the controversy of the available evidence and indicates the blanks and gaps in hypertensiology giving perspective for potential future studies.

**Key words:** European guidelines on hypertension, antihypertensive therapy, blood pressure, expert opinion, target organ damage, hypertension in pregnancy, orthostatic hypotension, hypertensive crises

For citation: Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, Alieva AS, Korostovtseva LS, Zvartau NE et al. European guidelines on the diagnostics, management and prevention of arterial hypertension 2018: opinion of the members of the Russian Society of Cardiology. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(6):602–622. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622

**Ключевые изменения и спорные вопросы****Д. В. Небиеридзе***ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»  
Минздрава России, Москва*

На конгрессе Европейского общества кардиологов, который состоялся 25–29 августа 2018 года в Мюнхене, были окончательно представлены новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1]. Этот документ ожидался с большим интересом в связи с выходом американских рекомендаций в ноябре 2017 года, радикально изменивших диагностические критерии АГ и целевые уровни артериального давления (АД). Основными изменениями в новых рекомендациях стали:

- расширение возможностей использования внеофисного измерения АД (суточного мониторирования АД и самоконтроля АД) в диагностике АГ;
- введение новых целевых диапазонов АД, в том числе и для пожилых пациентов;
- уменьшение консерватизма в ведении пациентов пожилого и старческого возраста с ориентацией не на хронологический, а на биологический возраст, с учетом выраженности старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии;
- начало терапии с комбинации двух препаратов, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям, а при необходимости — переход на трехкомпонентный вариант терапии;
- упрощение алгоритмов лечения, в частности, предпочтение у большинства пациентов должно быть отдано комбинациям блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА)) с антагонистом кальция (АК) и/или тиазидным диуретиком (ТД);
- усиление внимания к оценке приверженности пациентов лечению как основной причине неэффективности лечения.

Не углубляясь детально в анализ новых рекомендаций, хотел бы обратить внимание на два любопытных момента. Речь идет о новой стратификации риска и позиции бета-блокаторов. Что касается стратификации риска, она основана на стадии заболевания гипертонической болезни с учетом уровня АД, наличия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Выделено три стадии АГ: **I стадия (неосложненная)**, при которой могут быть другие факторы риска, но ПОМ отсутствует. **II стадия (бессимптомная)** подразумевает наличие бессимптомного ПОМ, связанного с АГ; хронической болезнью почек (ХБП) 3-й ста-

дии; сахарным диабетом (СД) без ПОМ и предполагает отсутствие ССЗ. **III стадия (осложненная)** определяется наличием симптомных ССЗ, ХБП  $\geq$  4-й стадии, СД с ПОМ. Такая классификация АГ по стадиям очень напоминает **классификацию А. Л. Мясникова, принятую Всесоюзной конференцией терапевтов в 1951 году, то есть почти 70 лет назад. Факт для отечественной кардиологии достаточно приятный.**

Что касается позиции в отношении бета-блокаторов (ББ) в новых рекомендациях, то она вызывает удивление. Хотя они по-прежнему входят в список базовой антигипертензивной терапии наряду с иАПФ, БРА, АК, диуретиками (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон или индапамид), согласно новым рекомендациям, они могут быть назначены только при наличии специфических клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование [1]. Однако в качестве начальной терапии при неосложненной АГ этот класс препаратов не рекомендован. В этом отношении позиция ББ стала такой же, как в американских рекомендациях 2017 года [2]. Более того, позиция ББ по сути дела стала такой же, как в рекомендациях экспертов Национального клинического института Великобритании (NICE) и Британского общества по изучению АГ 2006 года, согласно которой в алгоритме первичного выбора антигипертензивной терапии для лечения больных неосложненной АГ ББ стоят на самом последнем месте и не относятся к препаратам первой линии. При этом в прошлых рекомендациях европейские эксперты отмечали, что критика ББ (из-за отрицательных метаболических эффектов) не должна относиться к вазодилатирующим представителям, таким как небиволол и карведилол [3]. В Российских рекомендациях к этому списку были добавлены еще метопролол и бисопролол [4]. Однако в новых Европейских рекомендациях о допускаемых к применению при неосложненной АГ представителях ББ ничего не сказано [1]. В связи с этим в новых российских рекомендациях необходимо четко прописать место ББ.

И наконец, о препаратах центрального действия, в частности агонистах имидазолиновых рецепторов (АИР). Несмотря на то, что АИР отсутствуют в Европейских рекомендациях, позицию этого класса препаратов необходимо сохранить в Российских рекомендациях у пациентов с гипер-



симпатикотонией, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью.

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection,

evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):1–38. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084

3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehy151

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-й пересмотр. Системные гипертензии. 2010;3:5–26.

### Антигипертензивная терапия в условиях гиперсимпатикотонии

**Л. И. Гапоп**

*Тюменский кардиологический научный центр, Тюмень*

Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2018 года в целом представлены с использованием хорошей доказательной базы, достаточно конкретны и должны лежать в основе российских рекомендаций нового пересмотра. Критерии диагностики артериальной гипертензии (АГ), нормативы артериального давления, факторы риска артериальной гипертензии и стратификация риска, представления о целевых уровнях артериального давления у различных категорий пациентов написаны достаточно четко, эти разделы в новой редакции должны быть включены в национальные рекомендации [1].

Требуется обсуждения роль бета-адреноблокаторов в лечении АГ. Можно согласиться с позицией назначения бета-адреноблокаторов по специальным показаниям, но это положение должно быть дополнено клиническими ситуациями с повышением активности симпатической нервной системы, которую в реальной клинической практике мы оцениваем по повышению частоты сердечных сокращений. Известно, что у больных АГ часто имеется повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что вызывает определенные симптомы и приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Это нашло отражение в Европейских рекомендациях 2018 года, в которых ЧСС свыше 80 ударов в минуту отнесена к факторам риска АГ. Естественно учитывать наличие повышенной ЧСС при лечении АГ. К сожалению, в Европе и во всем мире нет согласованной позиции по целевым значениям ЧСС у больных АГ. В то же время имеются результаты исследова-

ний, подтверждающие связь между ЧСС и риском тяжелых осложнений у этой категории пациентов. В реальной клинической практике мы эмпирически ориентируемся на ЧСС 70–80 в мин.

В этой связи хочется обратить внимание на великолепный симпозиум в рамках Национального конгресса кардиологов — 2018 «Бета-блокаторы в современной терапии артериальной гипертензии — кому, зачем и почему?», модераторами которого были Е. В. Шляхто, G. Mancia и С. В. Недогода. На симпозиуме в докладах были представлены результаты о ключевой роли симпатической нервной системы в патогенезе АГ. Важным является предложение профессора G. Mancia дополнить специальные показания к назначению бета-адреноблокаторов у больных АГ с ЧСС выше 80 ударов в минуту, профессор С. В. Недогода предложил реагировать на ЧСС 73–75 ударов в минуту.

Считаю необходимым при выработке пересмотра Национальных рекомендаций обсудить целевые значения ЧСС у больных АГ и конкретизировать показания к назначению бета-адреноблокаторов, а также уделить внимание агонистам имидазолиновых рецепторов.

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

### Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией

**О. П. Ротарь**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Вопросы более точного определения степени сердечно-сосудистого риска (ССР) остаются актуаль-

ными, несмотря на разработку многочисленных шкал, таких как PROCAM, ASSIGN, Framingham,

**ИЗМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ  
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2018 ГОДА ПО СРАВНЕНИЮ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ 2013 ГОДА**

| Орган       | Рекомендации 2013 года                                                                   | Рекомендации 2018 года                                                                                                                                               |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сердце      | Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ и ЭхоКГ)                                               | Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ и ЭхоКГ)                                                                                                                           |
| Сосуды      | Утолщение ТИМ более 0,9 мм или наличие атеросклеротической бляшки                        | <b>Утолщение ТИМ исключено<br/>Наличие бляшки перенесено в раздел подтвержденных ССЗ</b>                                                                             |
|             | Каротидно-фemorальная СРПВ более 10 м/с                                                  | Каротидно-фemorальная СРПВ более 10 м/с                                                                                                                              |
|             | Пульсовое давление (у пожилых) более 60 мм рт. ст.                                       | Пульсовое давление (у пожилых) более 60 мм рт. ст.                                                                                                                   |
|             | Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9                                                      | Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9                                                                                                                                  |
| Почки       | ХБП со СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                              | Умеренная ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br><b>Выраженная ХБП с СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> перенесена из подтвержденных заболеваний почек</b> |
| Глазное дно | Микроальбуминурия (30–300 мг/24 ч) или соотношение креатинин/альбумин мочи (30–300 мг/г) | Микроальбуминурия (30–300 мг/24 ч) или соотношение креатинин/альбумин мочи (30–300 мг/г)                                                                             |
|             | —                                                                                        | <b>Ретинопатия — геморрагии, экссудаты, отек зрительного нерва — перенесена из списка подтвержденных ССЗ</b>                                                         |

**Примечание:** ЭКГ — электрокардиограмма; ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Q-RICK, CUORE и SCORE. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ), помимо выявления подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболевания почек (в этом случае риск априори высокий), при оценке ССР особое место занимает оценка поражения органов-мишеней (ПОМ). В новых Европейских рекомендациях 2018 года подчеркивается необходимость выявления доклинических изменений сердца, головного мозга, сосудов, почек и глазного дна, которые возникли именно по причине повышенного артериального давления (АД) даже при отсутствии других факторов риска [1]. Впервые европейские эксперты предлагают классифицировать АГ по стадиям: неосложненная, асимптомная и стадия с установленными осложнениями. Отличие неосложненной и асимптомной стадии именно в наличии ПОМ или неосложненного сахарного диабета (СД). Какие же изменения произошли в оценке ПОМ (табл. 1)?

Хорошо известный маркер поражения сердца по причине АГ — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — не только сохранил свои позиции, но и упрочил их. Давно обсуждается недооценка степени ССР у пациентов с ГЛЖ по шкале SCORE, в которую не входит данный маркер. В новых Европейских рекомендациях по АГ 2018 года наличие ГЛЖ априори относит пациента к категории высо-

кого риска по SCORE без необходимости расчета степени риска [1]. Это абсолютно оправданно, ведь согласно многочисленным работам ГЛЖ является одним из самых мощных независимых предикторов смерти [2]. Регистрация ЭКГ показана всем пациентам с АГ, а эхокардиография — при наличии изменений ЭКГ, симптомов дисфункции левого желудочка и в случае, когда выявление ГЛЖ повлияет на тактику ведения пациента. Стоит отметить, что выявление ГЛЖ, согласно последним Рекомендациям по АГ 2018 года, не влияет на выбор антигипертензивного препарата, так как стратегия медикаментозного лечения максимально упрощена и включает ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартан — в комбинации с диуретиком или блокатором кальциевых каналов для всех пациентов.

Исключение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий из маркеров субклинического атеросклероза можно назвать предсказуемым, так как еще в 2016 году в Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике появилось положение не использовать ТИМ для стратификации ССР [3]. В тех же Рекомендациях 2016 года наличие атеросклеротической бляшки признано значимым модификатором ССР, а в Рекомендациях

по АГ 2018 года выявление атероматозной бляшки при визуализирующем исследовании позволяет выставить диагноз осложненной стадии АГ в связи с наличием подтвержденного сердечно-сосудистого осложнения (табл. 2) [1, 3].

Необходимо упомянуть, что в Российских рекомендациях 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза были внесены дополнения в категоризацию ССР по SCORE: наличие атеросклеротической бляшки со стенозом артерии более 50 % позволяет отнести пациента к категории очень высокого риска, а при выявлении бляшки, стенозирующей просвет артерии на 20–49 %, — к категории высокого риска [4].

В Рекомендациях по АГ 2013 года обсуждались неспецифический характер и отсутствие прогностической значимости изменений глазного дна при 1–2-й стадии ретинопатии, поэтому для стратификации ССР учитывалась только значимая ретинопатия в виде кровоизлияний и экссудатов при осмотре глазного дна в разделе подтвержденных сердечно-сосудистых осложнений [5]. В настоящих Рекомендациях по АГ 2018 года явления значимой ретинопатии перемещены в раздел ПОМ. Исследование глазного дна должно проводиться у пациентов со 2–3-й степенью АГ и у больных СД [1].

Впервые в разделе подтвержденных ССЗ появилась фибрилляция предсердий, которая расцени-

вается как проявление гипертонической болезни сердца. Даже наличие высокого нормального АД ассоциировано с повышенным риском развития фибрилляции предсердий. Согласно стратегии медикаментозного лечения 2018 года, именно наличие аритмии в виде фибрилляции предсердий позволяет назначить бета-блокаторы для контроля частоты сердечных сокращений [6].

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. de Simone G, Ganau A, Verdecchia P, Devereux R. Echocardiography in arterial hypertension: when, why and how? J Hypertens. 1994;12(10):1129–36.
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315–81.
4. Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. 2017. [Электронный ресурс] <https://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza> [Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA. Diagnostics and correction of the lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI ed. 2017. Available from: <https://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza>. In Russian].

Таблица 2

#### ИЗМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ПОДТВЕРЖДЕННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК В РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2018 ГОДА ПО СРАВНЕНИЮ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ 2013 ГОДА

|               | Рекомендации 2013 года                                                         | Рекомендации 2018 года                                                         |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Головной мозг | Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, ТИА | Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, ТИА |
| Сердце        | ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, реваскуляризация                | ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, реваскуляризация                |
|               | ХСН, в том числе с сохранной ФВ                                                | ХСН, в том числе с сохранной ФВ                                                |
|               | —                                                                              | <b>Фибрилляция предсердий</b>                                                  |
| Сосуды        | Симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей                             | Заболевания периферических артерий                                             |
|               | —                                                                              | <b>Наличие атероматозной бляшки при визуализирующем исследовании</b>           |
| Почки         | ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; протеинурия (> 300 мг/сут)         | <b>Выраженная ХБП перемещена в ПОМ</b><br><b>Протеинурия исключена</b>         |
| Глазное дно   | Ретинопатия: геморрагии, экссудаты, отек зрительного нерва                     | <b>Перемещение в ПОМ</b>                                                       |

**Примечание:** ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ПОМ — поражение органов-мишеней; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151

6. Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension*. 2016;68(3):544–5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901

## Сочетанная артериальная гипертензия и гиперлипидемия

**А. С. Алиева, О. П. Ротарь**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Если говорить о проблеме атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), то в Рекомендациях 2018 года кратко освещена тактика ведения лиц с атеросклеротическим поражением в зоне как каротидного, так и коронарного бассейнов [1].

На сегодняшний день четкая связь между ишемической болезнью сердца и АГ подтверждена целым рядом крупных эпидемиологических исследований, однако вопрос целевых значений артериального давления (АД) в этой группе пациентов остается дискуссионным на протяжении многих лет. Если Рекомендации 2013 года призывали лишь к снижению пороговых значений систолического артериального давления (САД) менее 140 мм рт. ст., то современное руководство, опираясь на результаты крупных исследований [2, 3], прописывает более узкий коридор целевых значений — менее 130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости, но выше 120/70 мм рт. ст. ввиду полученных данных об увеличении сердечно-сосудистого риска (ССР) при уровне АД менее 120/70 мм рт. ст. Если говорить о классах антигипертензивных препаратов, то здесь по-прежнему предпочтение отдается бета-адреноблокаторам у пациентов после инфаркта миокарда, а согласно новым рекомендациям — также и блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

Более осторожными выглядят рекомендации, касающиеся тактики ведения пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Признавая регресс толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий на фоне снижения уровня АД, данные рекомендации лишь повторяют руководство 2013 года [4], подтверждая, что блокаторы кальциевых каналов продемонстрировали большую эффективность в уменьшении ТИМ в сравнении с диуретиками и бета-адреноблокаторами [5], а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — в сравнении с диуретиками [6]. Стоит, однако, отметить исчезновение ТИМ из перечня параметров, рассматриваемых как поражение органов-мишеней, в сравнении с Рекомендациями 2013 года [4].

В вопросе же первичной профилактики и принятия решения относительно старта терапии статинами у лиц с дислипидемией все рекомендации последних лет называют ключевым пунктом оценку ССР. И обсуждаемые Рекомендации по АГ 2018 года также призывают к достижению целевых значений липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), основываясь на понимании уровня ССР. Так, принимая во внимание результаты исследования JUPITER [7] и HOPE-3 [8], на сегодняшний день очевидна польза снижения уровня ЛПНП в рамках первичной профилактики с целью уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий.

В отношении целевых уровней ЛПНП в различных группах риска целесообразно сделать акцент на категории очень высокого ССР, для которой по данным рекомендаций целевые значения сохраняются на уровне менее 1,8 ммоль/л, как и в Европейских рекомендациях 2016 года по лечению дислипидемий [9], в то время как в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции дислипидемий с 2017 года пороговые значения для данной категории лиц снижены до 1,5 ммоль/л [10], что, вероятно, продиктовано результатами таких исследований, как FOURIER и IMPROVE-IT.

С учетом того, что стратификация ССР является ключевым этапом принятия решений о гиполипидемической и дезагрегантной терапии в первичной профилактике, вполне оправданными представляются попытки реклассификации групп риска, так как на сегодняшний день несовершенство общепризнанной шкалы SCORE становится все более очевидным. И в данном контексте обращает на себя внимание выделение группы экстремально высокого ССР согласно классификации Американской ассоциации эндокринологов, которая диктует необходимость более агрессивного снижения уровня ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л). Если же говорить о попытках выделить из разнородной группы лиц промежуточного ССР пациентов высокого риска, целесообразно обратиться к алгоритму оценки сердечно-сосудистых осложнений, предложенному в рамках Российских рекомендаций по диагностике



и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 года [10], где одним из пунктов, следующим за определением уровня липидного спектра и оценкой ССР по шкале SCORE, значится верификация субклинического атеросклероза, а именно дуплексное сканирование сонных артерий, позволяющее в случае обнаружения атеросклеротической бляшки рекласифицировать ССР пациента в высокий или очень высокий, а значит, переосмыслить необходимость инициации терапии статинами. Таким образом, при анализе научных публикаций последних лет прослеживается отчетливый фокус на необходимость стратификации ССР для решения вопроса о старте терапии статинами, но существование различий в пороговых значениях уровней ЛПНП по данным отечественных и Европейских рекомендаций, а также попытки выделения новых подгрупп ССР демонстрируют необходимость углубленного анализа данных вопросов.

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142–52. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5
3. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389(10085):2226–37. doi:10.1016/S0140-6736(17)30754-7

4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehy151

5. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120(12):1084–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA

6. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of PHYLLIS — A randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004;35(12):2807–12.

7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2010;359(21):2195–207. doi:10.1056/NEJMoa0807646

8. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine [Internet].* 2016;374(21):2021–31. doi:10.1056/NEJMoa1600176

9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw27

10. Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. 2017. [Электронный ресурс] <https://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza> [Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA. Diagnostics and correction of the lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI ed. 2017. Available from: <https://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza>. In Russian].

## Обструктивное апноэ во время сна, другие нарушения сна и артериальная гипертензия

Л. С. Коростовцева, Н. Э. Звартау, Ю. В. Свириев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Уже почти 20 лет назад была доказана прямая связь между выраженностью обструктивного апноэ во время сна (ОАС) и риском выявления артериальной гипертензии (АГ): чем выше индекс апноэ-гипопноэ (и индекс десатураций), тем выше вероятность АГ [1], что подтвердил и метаанализ, опубликованный в 2010 году (при увеличении индекса апноэ-гипопноэ на каждые 10 эпизодов/час риск АГ повышается на 17%) [2]. Это легло в основу того, что с начала XXI века синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) стал рассматриваться

в качестве одной из причин развития вторичной АГ и как фактор риска возникновения резистентности к антигипертензивной терапии.

В этом отношении Рекомендации ESC/ESH по артериальной гипертензии 2018 года не привносят существенно нового [3] по сравнению с предыдущим пересмотром [4]. В то же время несколько изменены формулировки, более четко определено положение СОАС в структуре факторов риска — теперь СОАС включен в список факторов, модифицирующих (повышающих) риск фатальных сердечно-

сосудистых осложнений, определенный по шкале SCORE. В новом пересмотре рекомендаций выделены три категории факторов, ассоциированных с резистентной гипертензией: 1) исходные характеристики пациентов (клинико-демографические и сопутствующие заболевания), 2) причины вторичной резистентной гипертензии (частые и нечастые), 3) лекарства и вещества, способствующие повышению АД (рецептурные лекарства и нерецептурные вещества). СОАС отнесен к группе частых причин вторичной резистентной АГ. При этом европейские эксперты уточняют, что наиболее характерно наличие СОАС в возрастной группе 41–65 лет. Как и ранее, европейские эксперты обращают внимание на то, что наличие СОАС ассоциировано с недостаточным снижением артериального давления (АД) ночью. Указывается, что как подозрение на апноэ во сне требует проведения суточного мониторирования АД, так и выявление профиля non-dipper при суточном мониторировании АД (СМАД) является показанием к выполнению специализированных исследований для оценки дыхания во время сна. Среди характерных симптомов, заставляющих заподозрить СОАС и направить пациента на дообследование (в качестве скрининговых методов предлагаются оценка сонливости по Эпвортской шкале и кардиореспираторное мониторирование в амбулаторных условиях), приводятся классические признаки: храп, ожирение, утренние головные боли, дневная сонливость.

Интересно, что к числу ключевых показателей, подлежащих выяснению и уточнению при расспросе (наряду с вопросами о наследственности, образе жизни и другими факторами), европейские эксперты отнесли и характеристики сна, рекомендуя в том числе опрашивать и партнеров (супругов) пациентов. При этом, однако, отсутствует уточнение о том, какие именно параметры, за исключением свидетельств о храпе и остановках дыхания (что указывалось и в более ранних пересмотрах рекомендаций), имеются в виду.

Следует отметить, что европейские эксперты не касаются вопроса влияния на течение АГ специфических методов лечения СОАС, что, вероятно, обусловлено крайне противоречивым характером результатов исследований, оценивающих антигипертензивный эффект неинвазивной вентиляции легких, и недостаточным объемом данных по другим лечебным подходам (в частности, влиянию на АД внутриротовых устройств). В связи с этим на данный момент наиболее обоснованным представляется применение общих принципов лечения и профилактики АГ [3–6]. Пациентам с АГ, ассоциированной с ОАС, показана модификация

образа жизни, в том числе снижение массы тела и увеличение аэробных физических нагрузок, что способствует уменьшению не только АД, но и выраженности нарушений дыхания во сне. В комплексной терапии целесообразно использование других методов лечения ОАС (неинвазивной вентиляции легких, внутриротовых приспособлений, позиционного лечения и других) [5]. Можно утверждать, что у больных ОАС возможно применение антигипертензивных препаратов любых классов. В то же время, помня о патогенезе ОАС и характерной гиперсимпатикотонии, в комбинированной терапии следует рассматривать применение препаратов, обладающих симпатолитическим действием (высокоспецифичных агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов), а также препаратов, уменьшающих задержку жидкости в организме (диуретиков, прежде всего антагонистов альдостерона и минералокортикоидных рецепторов).

В новом пересмотре рекомендаций эксперты ESC/ESH совершенно не касаются вопросов взаимосвязи других нарушений сна с АГ [3], что, возможно, требует пересмотра и внесения дополнений в будущем. Необходимо отметить, что специалисты Американской ассоциации сердца указывают на то, что развитию резистентной АГ способствует не только обструктивное апноэ во время сна, но и низкое качество сна, ассоциированное с частыми эпизодами резкого повышения АД, обусловленного повышением симпатической активности [6]. По результатам проспективных исследований показано, что длительно существующие нарушения циркадианного ритма сна-бодрствования (при сменной работе) повышают риск развития АГ на 23 % [7], а также способствуют прогрессированию тяжести АГ независимо от индекса массы тела, курения и употребления алкоголя [7]. С этой точки зрения, представляется возможным и перспективным использование препаратов экзогенного мелатонина, выработка которого, как правило, изменена при циркадианных нарушениях, что рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев последних, а также других немедикаментозных методов (прежде всего, светотерапии с различными режимами освещения, изменения режима приема пищи, физической активности) [8–10]. Получены данные о повышении риска выявления и развития АГ при наличии инсомнии [11], о связи периодических движений нижних конечностей во время сна с повышением АД, что, вероятно, также обусловлено частыми (микро-)пробуждениями и изменением вегетативной регуляции [12]. Наиболее убедительные данные получены в исследованиях у детей, у которых выявлена ассоциация периоди-

ческих движений нижних конечностей во время сна с 4–6-кратным повышением риска гипертензии ночью [13].

Таким образом, в последующих пересмотрах рекомендаций целесообразно включение раздела, более подробно рассматривающего связь АГ с различными расстройствами сна и цикла сна-бодрствования, помимо нарушений дыхания во сне, с систематизацией имеющихся данных в зависимости от уровня доказательности.

#### Список литературы / References

1. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Redline S, Agostino RBD, Newman AB, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a Large Community-Based Study for the Sleep Heart Health Study. 2012;284(14):1829–36.
2. Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. Sleep Medicine [Internet]. Elsevier B. V.; 2018;47:11–8. doi:doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.016
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehy151
5. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. J Hypertens. 2012;30(4):633–46.
6. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant Hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):1–38. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
7. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009;106(11):4453–8.
8. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. Медицинский алфавит. 2018; (3):20–3. [Gubin DG, Vainert D, Solovyova SV, Durov AM. The role of activity, sleep and external light in the circadian dynamics of blood pressure. Meditsinskiy Alfavit = Medical Alphabet. 2018; (3):20–3. In Russian].
9. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. Hypertens Res. 2014;37(10):908–13. doi:dx.doi.org/10.1038/hr.2014.99
10. Gubin DG, Weinert D, Rybina S V, Danilova LA, Solovieva SV, Durov AM et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. Chronobiol. Intern. 2017;34(5):632–49. doi: dx.doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632
11. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: A systematic review. Sleep Med Rev. 2018;41:3–38. doi:doi.org/10.1016/j.smrv.2018.02.003
12. Dean DA, Wang R, Jacobs DR, Duprez D, Punjabi NM, Zee PC et al. A systematic assessment of the association of polysomnographic indices with blood pressure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Sleep. 2015;38(4):587–96. doi:10.5665/sleep.4576
13. Wing YK, Zhang J, Ho CKW, Au C-T, Li AM. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children. Sleep. 2010;33:759–65.

### Резистентная артериальная гипертензия в свете новых рекомендаций

**Н. Г. Авдоница, И. В. Емельянов, Н. Э. Звартау**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург*

В июне 2018 года на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии, а затем в августе 2018 года на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов торжественно были представлены очередные Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с артериальной гипертензией [1]. Несмотря на высочайший уровень экспертов, принявших участие в создании новой версии Рекомендаций, многие позиции представленного документа профессиональному сообществу в области артериальной гипертензии (АГ) представляются спорными. До сих пор ведутся оживленные дискуссии по различным вопросам, освещенным в этом документе. Наиболее широко обсуждаются диагностические критерии, пороговые и целевые уровни артериального давления (АД), в том числе

в сопоставлении с позицией американских экспертов [2].

Среди основных вопросов, остающихся по результатам очередного пересмотра рекомендаций по АГ, является определение тактики обследования и ведения пациентов с резистентной к медикаментозной терапии АГ. Несмотря на достаточно подробное описание возможных причин резистентности, раздел по определению тактики ведения, обследования и лечения по-прежнему требует детальной проработки.

Безусловно, крайне важным представляется сам вопрос определения резистентности к медикаментозной терапии АГ (резистентная АГ), которое осталось прежним [3], и исключение всех факторов, которые могут влиять на эффективность антигипер-



тензивной терапии, начиная от псевдорезистентности и заканчивая симптоматическими формами АГ [1]. В настоящее время накоплено большое количество данных и проведено достаточное количество исследований, позволяющих объединить программы по диагностике различных форм псевдорезистентности и симптоматических АГ в единую скрининговую программу по обследованию пациентов с впервые выявленными артериальными гипертензиями, а также тех групп пациентов, которые справедливо отнесены в рекомендациях к группам, наиболее заинтересованным в обследовании на предмет выявления симптоматических АГ. Крайне целесообразным было бы объединение рекомендаций профессиональных научных обществ по выявлению и общим подходам к тактике ведения пациентов с симптоматическими формами АГ.

Вопросы возникают и по позиции Европейских рекомендаций по АГ в отношении выполнения ренальной денервации и реваскуляризации при стенозах почечных артерий [1]. Безусловно, опубликованные рекомендации базируются на результатах значимых, крупных, рандомизированных исследований, характеризующихся высоким уровнем доказательности. Однако необходимо отметить, что и по вопросу показаний и эффективности проведения ренальной денервации, и по проблеме реваскуляризации при стенозах почечных артерий к настоящему времени опубликовано достаточное количество результатов как локальных исследова-

ний, так и метаанализов, требующих дальнейшего изучения и пересмотра критичной позиции в отношении этих методов лечения.

В целом рекомендации по обследованию и лечению пациентов с АГ должны быть направлены на более полное представление возможных причин развития АГ, алгоритмов обследования и стратегий лечения. При этом в решении вопроса о тактике лечения в настоящее время требуется, с одной стороны, формирование типичного портрета пациента, а с другой — понимание единой (обобщенной) цели всех методов лечения, включая не только воздействие на уровень АД, но и влияние на развитие необратимых осложнений.

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):1–38. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehi151

### Периоперационная антигипертензивная терапия при внесердечных вмешательствах: риск и польза

Е. А. Медведева<sup>1</sup>, Д. В. Дупляков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара

В Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 была обозначена проблема отсутствия доказательных данных по тактике периоперационного ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, публикация в 2014 году рекомендаций по внесердечным вмешательствам индуцировали более широкое обсуждение и многосторонний анализ рисков и пользы антигипертензивной терапии в рекомендациях ESC/ESH 2018 года [2].

В структуре периоперационных осложнений внесердечных хирургических вмешательств кардиальные составляют до 42%, из них около 11% ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для жизни. При этом основной причиной регоспита-

лизаций и смертности в течение первых 30 дней после вмешательства являются инфаркт миокарда и периоперационная ишемия [3].

В общей популяции установлена линейная взаимосвязь между АГ и сердечно-сосудистым риском, однако эти данные полностью не экстраполируются на периоперационный период. Авторы систематического обзора и метаанализа 30 наблюдательных исследований, в которых проводилась оценка влияния АГ на риск сердечно-сосудистых осложнений в течение первых 30 дней после вмешательства, пришли к выводу, что артериальное давление (АД) при поступлении < 180/110 мм рт. ст. не ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, при 1-й и 2-й степени АГ мало пользы от отсрочки или отмены вмешательства, в то же время



при уровне АД >180/110 мм рт. ст. целесообразно отложить оперативное вмешательство, за исключением экстренных ситуаций [3]. В свою очередь, периоперационная антигипертензивная терапия представляет особый интерес не только в контексте эффективности и безопасности для пациента, но и главным образом в оценке влияния на прогноз после вмешательства.

Какой же уровень АД является оптимальным в периоперационном периоде? Достаточной доказательной базы для однозначного ответа в настоящее время не получено. В то же время представляется актуальной оценка кардиологом периоперационного риска, ассоциированного как с типом внесердечного вмешательства (низкого, среднего или высокого риска развития кардиальных осложнений), так и с клиническими факторами риска (модифицируемый индекс кардиального риска — RCRI). Действительно, гетерогенность популяции пациентов, разнородность выполняемых внесердечных вмешательств затрудняет определение единого целевого уровня как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Так, в рамках одного рандомизированного клинического исследования (РКИ) изучался персонализированный подход к контролю артериального давления (АД) в периоперационном периоде. У пациентов, подвергшихся абдоминальным хирургическим вмешательствам, было продемонстрировано преимущество стратегии интраоперационной терапии с поддержанием АД в пределах 10-процентной разницы с предоперационным уровнем офисного систолического артериального давления. Данный подход сопровождался снижением риска послеоперационной дисфункции органов, при этом не было получено значимых доказательств преимущества того или иного класса антигипертензивных препаратов [4].

Тем не менее целый ряд исследований посвящен оценке пользы и риска применения разных классов антигипертензивных препаратов в периоперационном периоде внесердечных вмешательств.

По ряду литературных данных использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) связано с повышенным риском послеоперационной острой почечной недостаточности (ОПН). Предполагалось, что для уменьшения риска необходимо приостанавливать прием этих классов препаратов в периоперационном периоде. Для оценки влияния терапии иАПФ и сартанами на частоту развития ОПН было проведено проспективное когортное исследование с включением 949 пациентов, подвергшихся большому вмешательству на желудочно-кишечном тракте и/или пе-

чени, из 160 центров Великобритании и Ирландии. Из этой популяции 573 (60,4 %) пациента получали ИАПФ или БРА в ходе периоперационного периода. По результатам не было выявлено различий в распространенности острой почечной недостаточности между пациентами, получавшими ИАПФ/сартаны и без данной терапии ( $p = 0,914$ ). ИАПФ и БРА не продемонстрировали протективного эффекта в отношении развития послеоперационного острого повреждения почек (ОР (95 % ДИ) 0,89 (0,58–1,34),  $p = 0,567$ ) [5].

Кроме того, предоперационное прекращение приема блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) было поддержано результатами недавнего проспективного когортного исследования в гетерогенной группе пациентов: отмена ИАПФ/сартанов за 24 ч до вмешательства была ассоциирована со значимым снижением сердечно-сосудистых событий и смертности в течение 30 дней после вмешательства, что нашло свое отражение в рекомендациях [6, 7].

Периоперационное применение другого класса антигипертензивных препаратов — бета-блокаторов было предметом многочисленных исследований и научных дискуссий в течение последних 7–10 лет. Результаты метаанализа 2014 года продемонстрировали снижение смертности от инфаркта миокарда, однако отмечалось увеличение общей смертности и частоты инсультов в группе бета-блокаторов по сравнению с плацебо. В то же время анализ причин неблагоприятных исходов показал четкую их связь с гипотензией.

Факт развития интраоперационной гипотензии на 30 % повышает риск развития 30-дневной смертности, на 60 % других неблагоприятных событий, особенно миокардиального повреждения (67 %) и острой дисфункции почек (39 %) [8].

Вместе с тем для профилактики послеоперационного делирия, которому подвержены преимущественно пожилые пациенты, необходимо тщательное мониторирование АД в период операции. При этом значительные колебания АД во время анестезии сопряжены даже с большим риском развития делирия, чем возникновение гипотензии [9].

Таким образом, пациентам не рекомендуется инициация терапии бета-блокаторами в день операции из-за риска развития гипотензии. В то же время пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, абсолютно показано продолжение терапии, так как отмена приводит к выраженным колебаниям АД и может провоцировать нарушения сердечного ритма [10].

Возможность инициации терапии бета-блокаторами в периоперационном периоде рассматрива-

ется по показаниям и требует подбора эффективной и безопасной дозы. Кроме того, в последние годы обсуждается целесообразность инициации терапии бета-блокаторами с учетом модифицируемого индекса риска: с низким риском (низкий RCRI или неосложненная АГ) бета-блокаторы не рекомендованы, у пациентов с промежуточным риском (средний RCRI, комбинированные факторы риска или изолированная ишемическая болезнь сердца, ИБС) терапия может рассматриваться, в то время как для пациентов с высоким риском (высокий RCRI или сердечная недостаточность) бета-блокаторы имеют значимое преимущество по снижению смертности [10].

Инициация терапии другими классами антигипертензивных лекарственных препаратов (альфа-блокаторами, антагонистами кальция) не рекомендована для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Крупное международное исследование с участием 10 010 пациентов продемонстрировало, что периперационное назначение клонидина сопровождалось увеличением риска клинически значимой гипотензии и брадикардии [10].

Таким образом, целый ряд исследований подтверждает, что периперационная гипотензия ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В случае наличия показаний для назначения иАПФ, бета-блокаторов (ИБС, хроническая сердечная недостаточность) необходима титрация дозы с оценкой эффективности и безопасности.

Периперационная антигипертензивная терапия — сложная проблема, требующая взвешенной оценки пользы и риска. Безусловно, необходимы дополнительные исследования и мультидисциплинарный подход, предполагающий обсуждение тактики кардиологами, хирургами, анестезиологами и другими специалистами, вовлеченными в процесс лечения конкретного пациента.

#### Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial

hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehy151

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383–431.

4. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2017;318(14):1346–57. doi:10.1001/jama.2017.14172

5. Association between peri-operative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers and acute kidney injury in major elective non-cardiac surgery: a multicentre, prospective cohort study. STARSurg Collaborative. *Anaesthesia.* 2018;73(10):1214–22. doi:10.1111/anae.14349

6. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ et al. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;2016(1):1–47.

7. Roshanov PS, Rochwerf B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Beley-Côté EP et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017;(1):16–27.

8. Gu WJ, Hou BL, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2018;258(2017):68–73. doi:doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.137

9. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;115(3):418–26.

10. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of  $\beta$ -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart.* 2014;100(6):456–64.

## Артериальная гипертензия при беременности

Е. В. Карелкина, О. М. Моисеева

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

Минздрава России, Санкт-Петербург

Согласно данным Международной федерации гинекологов и акушеров (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, 2016) артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее частых проблем, осложняющих беременность, которая

встречается в 10% случаев [1] и оказывает серьезное влияние не только на течение и исход беременности, как со стороны матери, так и со стороны плода [2, 3], но и рассматривается в качестве раннего индикатора риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний в жизни женщины в дальнейшем [4, 5]. В Российской Федерации распространенность АГ у беременных варьирует от 7 до 30% [6].

Несмотря на актуальность проблемы, раздел, посвященный лечению АГ во время беременности, в предыдущих Европейских рекомендациях 2013 года был достаточно лаконичен [7], отсылая читателя к рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (2011) [7]. В новых Европейских рекомендациях 2018 года проблемам АГ во время беременности уделено значительно больше внимания [8]. Кроме того, появились новые разделы, которые не были затронуты в предыдущей версии.

В настоящих Рекомендациях, как и в Рекомендациях 2013 года, АГ у беременных диагностируется при систолическом артериальном давлении (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическом АД  $\geq 90$  мм рт. ст. Неизменной осталась классификация по степени повышения уровня АД у беременных, рекомендованная во многих странах мира. Предлагаемая классификация по-прежнему отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности. В соответствии с этой классификацией принято выделять 2 степени тяжести АГ: мягкую при уровне АД  $\geq 140/159/90/109$  мм рт. ст. и тяжелую  $\geq 160/110$  мм рт. ст. Отдельно отмечено, что патогенетически АГ, выявляемая во время беременности, неоднородна. Подробно представлены ее варианты:

1) гестационная АГ, развивающаяся после 20 недель беременности и обычно исчезающая в течение первых 6 недель после родов;

2) существующая до беременности (pre-existed) АГ, осложненная гестационной гипертензией с протеинурией;

3) преэклампсия — гестационная гипертензия со значительной протеинурией ( $> 0,3$  г/24 ч или по величине отношения уровня альбумина к креатинину в разовой порции мочи  $\geq 30$  мг/ммоль). При этом протеинурия может быть поздним проявлением преэклампсии, ее следует подозревать в случае, когда гипертензия de novo сопровождается головной болью, зрительными нарушениями, болью в животе или лабораторными отклонениями: тромбоцитопенией и/или повышением маркеров нарушения функции печени;

4) антенатальная гипертензия — этот термин используется в случае, когда повышение АД впервые выявляется после 20 недель беременности и невозможно определить, существовала ли у женщины АГ ранее. Повторное обследование пациентки через 6 недель после родоразрешения в таких случаях помогает установить точный диагноз.

Впервые в рекомендациях появился и подробно рассмотрен раздел, посвященный возможностям инструментальной и лабораторной диагностики АГ у беременных. Основные лабораторные исследования, рекомендуемые для мониторинга беременных женщин с АГ, включают клинический анализ крови с гематокритом, общий анализ мочи, оценку уровней печеночных ферментов, креатинина сыворотки крови, а также уровня мочевой кислоты, который повышается при клинически выраженной преэклампсии. Подчеркивается, что гиперурикемия при АГ на фоне беременности позволяет выявить женщин с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода.

Сделан акцент на необходимость регулярной оценки у всех беременных женщин наличия протеинурии, как на ранних сроках беременности, чтобы выявить ранее существовавшее заболевание почек, так и во второй половине беременности — для стратификации риска возникновения эклампсии. Значение по тест-полоске  $< 1$  в совокупности с определением уровня альбуминурии в разовой порции мочи и соотношения альбумин/креатинин в моче  $< 30$  мг/ммоль позволяет исключить протеинурию при беременности. В дополнение к основным лабораторным исследованиям рекомендованы к выполнению: 1) ультразвуковое исследование почек и надпочечников с определением уровня метанефринов в плазме крови или моче при подозрении на феохромоцитому, 2) доплеровское ультразвуковое исследование маточных артерий (выполняется после 20 недель беременности) для выявления лиц с повышенным риском развития гестационной гипертензии, преэклампсии и задержки внутриутробного развития плода, 3) определение соотношения уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1-го типа (sFlt-1) к плацентарному фактору роста (в норме  $\leq 38$ ), которое может использоваться для исключения развития преэклампсии в ближайшую неделю.

Женщинам с высоким или умеренным риском преэклампсии по-прежнему следует назначать ацетилсалициловую кислоту для профилактики развития АГ, однако в Рекомендациях 2018 года доза пересмотрена и увеличена с 75 мг (2013 год) до 100–150 мг (2018 год) ежедневно. Также пересмотрены сроки приема: если ранее рекомендовалась терапия с 12-й недели беременности и до родоразрешения, то сейчас терапию ацетилсалициловой кислотой рекомендовано прекращать к 36-й неделе гестации, вероятно, для того, чтобы избежать увеличения риска развития геморрагических осложнений у матери и плода, а также преждевременного закрытия

открытого артериального протока на фоне более высоких доз препарата. При этом факторы риска и стратификация групп высокого и среднего риска развития АГ во время беременности по сравнению с Рекомендациями 2013 года остались прежними.

Впервые в рекомендациях подробно рассмотрена тактика лечения АГ в зависимости от степени ее тяжести. С учетом отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований в этой группе пациентов, рекомендации по-прежнему базируются на мнении клинических экспертов. Несмотря на более широкое, нежели в Рекомендациях 2013 года, освещение вопросов лечения АГ, никакой революции не произошло: по-прежнему рекомендовано назначение антигипертензивной терапии всем женщинам со стойким повышением АД  $\geq 150/95$  мм рт. ст.; назначение антигипертензивной терапии при АД  $> 140/90$  мм рт. ст. показано женщинам с гестационной гипертензией (с протеинурией или без нее); женщинам с ранее существующей гипертензией, осложнившейся гестационной АГ, а также женщинам с АГ и субклиническим поражением органов при АД  $> 140/90$  мм рт. ст. По-прежнему до сих пор нет данных о рекомендованном оптимальном уровне целевого уровня АД у беременных женщин, однако все эксперты сходятся во мнении относительно уровня АД  $< 140/90$  мм рт. ст. для беременных женщин, получающих антигипертензивную терапию.

Никакой дополнительной информации по антигипертензивным препаратам, которые можно использовать во время беременности, также не появилось, и в силе остаются рекомендации использования в качестве препаратов первой линии метилдопы, лабеталола и блокаторов кальциевых каналов. Бета-блокаторы, которые могут вызывать задержку роста плода, и диуретики, снижающие объем циркулирующей крови, рекомендовано использовать с осторожностью.

Дополнительно сделан акцент на тактике ведения и подбора терапии при тяжелой форме АГ во время беременности. До сих пор нет однозначного решения, что считать пороговым значением АД для тяжелой формы АГ. По данным разных авторов, уровень АД варьирует в пределах 160–180/110 мм рт. ст. В Рекомендациях 2018 года по ведению беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, разработанных Европейским обществом кардиологов, обозначено пороговое значение уровня систолического АД  $\geq 170$  мм рт. ст., а диастолического АД  $\geq 110$  мм рт. ст., при котором беременная женщина должна быть немедленно госпитализирована в стационар [9]. Антигипертензивная терапия в этом случае должна назначаться

в соответствии с дальнейшей тактикой ведения: пролонгирование беременности или экстренное родоразрешение. Не рекомендовано применение внутривенного гидралазина в качестве препарата первой линии, в связи с большим количеством осложнений со стороны плода по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (сульфат магнезии, лабеталол, никардипин, нитроглицерин). Однако его назначение все-таки возможно в качестве терапии отчаяния при неэффективности других лекарственных средств. Антигипертензивную терапию рекомендовано проводить под динамическим контролем состояния плода. Широко применявшийся ранее нитропруссид натрия в настоящий момент не рекомендован для в/в введения в связи с высоким риском фетальных осложнений (отравление цианидами).

Беременным с развившимися нарушениями зрения на фоне преэклампсии или с гематологическими осложнениями показано немедленное родоразрешение, тогда как бессимптомным женщинам с преэклампсией рекомендовано родоразрешение на минимально доношенном сроке, то есть в 37 недель беременности.

Впервые поднят вопрос о подборе антигипертензивной терапии в послеродовом периоде. Предложено избегать назначения метилдопы как препарата, потенциально провоцирующего развитие послеродовой депрессии. Рекомендовано назначение лекарственных препаратов, совместимых с грудным вскармливанием. Наряду с этим уделено внимание стратификации риска рецидива АГ при последующих беременностях, сделан акцент на том, что чем раньше возникла АГ в настоящую беременность, тем выше риск ее рецидива в следующий раз.

В заключение хочется отметить, что количество пробелов в доказательной базе в настоящий момент превышает количество рекомендаций, и выводы, касающиеся данной категории пациентов, формируются в большинстве своем на основании мнения экспертов. Среди ключевых моментов, требующих дальнейшего изучения, — необходимость уточнения уровня оптимального значения АД для беременных женщин, оценка безопасности и влияния антигипертензивной терапии на исходы беременности как для матери, так и для плода, необходимость проспективных исследований, направленных на определение того, могут ли ранний послеродовой скрининг и динамическое наблюдение за женщинами с гипертоническими расстройствами, впервые выявленными во время беременности, предотвратить вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в будущем.



## Список литературы / References

1. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. Front Cover. Global Library of Women's Medicine. London; 2016. 456 p.
2. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? Am J Obstet Gynecol. 2006;194(4):921–31.
3. Wikström AK, Gunnarsdottir J, Nelander M, Simic M, Stephansson O, Cnattingius S. Prehypertension in pregnancy and risks of small for gestational age infant and stillbirth. Hypertension. 2016;67(3):640–646. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06752
4. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. Lancet. 2005;366(9499):1797–803.
5. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. J Hypertens. 2016;34(4):728–35. doi:10.1097/HJH.0000000000000855
6. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Башмакова Н. В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. М., 2016. 72 с. [Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV. Hypertensive disorders in pregnancy, delivery and postpartum period. М., 2016. 72 p. In Russian].
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
9. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

**Проблема гипотензивных состояний у пациентов с артериальной гипертензией****А. В. Барсуков***ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»**Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург*

Неизменно актуальным в аспекте диагностики колебаний артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) и рациональной антигипертензивной терапии считается вопрос о гипотензивных состояниях. Наиболее часто симптомы низкого кровяного давления (обычно обусловленные общим снижением мозгового кровотока) возникают при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное. Такая артериальная гипотензия получила название ортостатической или постуральной.

Примечательно, что ряд пациентов с так называемым эссенциальным ортостатическим снижением АД имеют систолическую гипертензию в горизонтальном положении (так называемая *supine hypertension*). Данные многочисленных исследований свидетельствуют о максимальной распространенности ортостатической гипотензии среди пожилых лиц с АГ (15–30%), сахарным диабетом (15–25%), болезнью Паркинсона или деменцией (до 50%). Ортостатическая гипотензия может существенно ухудшать качество жизни, нарушать повседневную жизнедеятельность, повышать риск падений, коморбидных расстройств, кардиоваскулярной и общей смертности [1].

В разделе о подходах к измерению АД обсуждаемых Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2018) подчеркивается, что у лиц пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом, субъектов с другими причинами ортостатической

гипотензии, в офисных условиях следует проводить измерение АД через 1 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение [2]. Ортостатическая гипотензия, по данным этого документа, определяется как снижение систолического АД на  $\geq 20$  мм рт. ст. и/или диастолического АД на  $\geq 10$  мм рт. ст. в течение трех минут пребывания в положении стоя [3]. Вместе с тем экспертами Американского общества гипертензии классическая ортостатическая гипотензия определена как устойчивое снижение систолического АД на  $\geq 20$  мм рт. ст., и/или диастолического АД на  $\geq 10$  мм рт. ст., или устойчивое снижение систолического АД до 90 мм рт. ст. и менее независимо от исходных значений в течение трех минут после активного вставания или перевода в вертикальное положение (60°) в ходе тилт-теста [4]. Этим определением ортостатической гипертензии руководствовались авторы рекомендаций ESC (2018) по ведению пациентов с синкопальными состояниями [5].

Важной в данном контексте (но менее учитываемой в реальной практике) следует считать не только классическую, но и так называемую отсроченную ортостатическую гипотензию. Под последней понимают устойчивое снижение систолического АД на  $\geq 20$  мм рт. ст. (на  $\geq 30$  мм рт. ст. у лиц с АГ) или диастолического АД на  $\geq 10$  мм рт. ст., зарегистрированное после трех минут от момента перехода из горизонтального положения в вертикальное [4]. Уменьшение АД с достижением пороговых значений обычно носит плавный характер.

В своих рекомендациях эксперты ESH/ESC (2018) указывают на целесообразность измерения АД через 1 и 3 минуты после перехода из положения сидя в положение стоя с целью исключения ортостатической гипотензии на первом визите пациента к врачу. По мнению авторов этого документа, оценку изменений АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное следует осуществлять на последующих визитах у пожилых лиц, пациентов с сахарным диабетом и другими состояниями, предрасполагающими к ортостатической гипотензии [2].

Синдромы ортостатической неустойчивости включают классическую, инициальную и отсроченную ортостатическую гипотензию, синдром постуральной тахикардии, а также те вазовагальные обмороки, которые в данном контексте являются ортостатическими. На текущем этапе активно используется три методических подхода в интересах оценки гемодинамических параметров на фоне изменения положения тела: проба с активным ортостазом, длительная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест), домашний и амбулаторный суточный мониторинг АД (СМАД).

Проба с активным ортостазом применяется с целью диагностики различных типов ортостатической неустойчивости. Динамика АД может оцениваться с помощью сфигмоманометра или автоматического регистратора. Предпочтительным является использование режима “beat-to-beat” («от сокращения к сокращению») для измерения гемодинамических показателей в условиях тилт-теста. В соответствии с рекомендациями экспертов ESC (2018) по ведению пациентов с синкопальными состояниями, тилт-тест следует выполнять, в том числе, пациентам с ортостатической гипотензией [5].

В своих рекомендациях эксперты ESH/ESC (2018) указывают на возможные предикторы отсутствия должного ночного снижения АД. Среди таковых — ортостатическая гипотензия. В перечне показаний для домашнего и амбулаторного мониторинга АД авторы настоящего документа отмечают постуральную и постпрандиальную гипотензию у пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся лечению. Кроме того, проведение длительного вне-офисного мониторинга АД считается обязательным при наличии характерных для гипотензии симптомов на фоне применения антигипертензивных или иных вазоактивных средств [2].

Ортостатическая гипотензия (особенно у пациентов с автономной дисфункцией) ассоциирована с отсутствием должного снижения (или даже подъемом) АД в ночные часы, что имеет не только терапевтическое, но и прогностическое значение. У таких пациентов СМАД позволяет оценить ноч-

ной паттерн АД, динамику АД после физической нагрузки и приема вазоактивных лекарств, выявить постпрандиальную гипотензию, отметить другие расстройства, такие как, например, апноэ во время сна. СМАД не имеет преимуществ перед офисным измерением АД (в положении лежа и стоя) с точки зрения верификации и оценки тяжести ортостатической гипотензии. СМАД может принести пользу при исследовании причин ортостатической неустойчивости, то есть, например, при уточнении того, были ли соответствующие симптомы обусловлены ортостатической гипотензией или гипертензией, или головокружением и моторным дисбалансом при болезнях центральной нервной системы.

Вопросы профилактики ортостатической гипотензии мало освещены в рекомендациях ESH/ESC (2018). Вместе с тем известно, что модификация образа жизни может существенно уменьшить проявления ортостатической неустойчивости. Вопрос об объемах потребляемой жидкости и поваренной соли в интересах профилактики постуральной гипотензии у гипертензивных лиц продолжает оставаться открытым. Проблема выбора оптимальной антигипертензивной терапии очевидна с позиции недопущения (снижения вероятности) развития ятрогенных гипотензивных состояний. Так, например, в исследовании Systolic Blood Pressure Intervention Trial у лиц, достигших целевого уровня систолического АД менее 120 мм рт. ст., отмечено двукратное повышение риска вазодепрессорных синкопальных состояний по сравнению с пациентами, у которых был определен целевой уровень систолического АД более 140 мм рт. ст.

Отмена/ограничение антигипертензивных средств (бета-блокаторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нитратов, нейролептиков, антидепрессантов, допаминергических агентов) может быть эффективной мерой профилактики спонтанных эпизодов падения АД. По мнению экспертов ESC (2018) по ведению пациентов с синкопальными состояниями, целесообразен более либеральный подход к достижению целевого систолического АД у пациентов с гипертонической болезнью ( $< 140$ – $150$  мм рт. ст., а не  $< 130$  мм рт. ст.). При лечении АГ у лиц высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующей транзиторной ортостатической гипотензией предпочтение следует отдавать ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторам кальциевых каналов, а не тиазидным диуретикам и бета-блокаторам, которые в большей мере ассоциированы с ортостатической гипотензией и падениями [5].

Учет возможных рисков развития постуральной гипотензии на фоне антигипертензивной терапии прослеживается в текущих Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018). Авторы этого документа констатируют, что у так называемых хрупких пожилых больных, имеющих нарушенную чувствительность барорефлекса, может обсуждаться инициация лечения в варианте монотерапии (а не двойной фиксированной комбинации) в интересах снижения риска гипотензивных состояний. Подчеркивается, что наряду с постуральной гипотензией у пожилых пациентов выявляются другие коморбидные состояния (хроническая болезнь почек, атеросклероз различных локализаций), течение которых может усугубиться на фоне применения препаратов, снижающих АД [2].

Недостаточная изученность аспекта гипотензивных состояний при АГ в значительной мере обусловлена тем, что в большинство рандомизированных клинических исследований в гипертензиологии не включали лиц с явными указаниями на постуральную гипотензию (эти пациенты характеризовались выраженной так называемой хрупкостью и нуждались в уходе, контроле). Однако исследование SPRINT показало прогностическую пользу антигипертензивной терапии, в том числе у пожилых хрупких лиц со сниженной скоростью походки [6]. Специальные исследования в данном направлении должны, безусловно, продолжаться. Эксперты ESH/ESC (2018) указывают на допустимость достижения более высоких значений АД относительно официально рекомендованного целевого уровня АД, поскольку признано, что даже незначительное уменьшение выраженности АГ благоприятно сказывается на улучшении прогноза (особенно снижении риска возникновения инсульта, сердечной недостаточности, смертности) [2].

В разделе, посвященном терапии АГ у пациентов с сахарным диабетом, авторы рекомендаций ESH/ESC (2018) солидарны с важностью исходного уточнения наличия постуральной гипотензии (обусловленной при данном заболевании автономной нейропатией) [6].

В разделе, посвященном терапии периоперационной гипертензии, авторы настоящего документа акцентируют внимание на результатах недавно опубликованного метаанализа, показавшего определенное увеличение (относительно плацебо) риска гипотензии, инсульта, смертности на фоне периоперационного применения бета-блокаторов [7, 8]. При этом подчеркивается нецелесообразность инициации терапии бета-блокаторами непосредственно перед оперативными внесердечными вмешательствами и в процессе таковых, напротив, продолжение при-

вычной для пациента терапии этим классом средств в меньшей степени ассоциировано с указанными рисками неблагоприятных событий. Результаты недавно завершившегося международного когортного проспективного исследования показали, что отмена ИАПФ или БРА за сутки до некардиального оперативного вмешательства была ассоциирована со значительным снижением риска постуральной гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в течение последующих 30 дней [9].

Итак, ортостатическая гипотензия у пациентов с АГ — сложная проблема, требующая дальнейшего изучения. Важен междисциплинарный подход к оценке гипотензивных состояний, предполагающий интерпретацию выявленных гемодинамических реакций с позиций кардиологии, неврологии, эндокринологии, гериатрии и других областей медицины.

#### Список литературы / References

1. Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(1):27–39. doi: doi.org/10.1016/j.jash.2011.08.008
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Fagard RH, Cort P De. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension.* 2010;56(1):56–61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151654
4. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH Position Paper: Evaluation and Treatment of Orthostatic Hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):147–53.
5. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHR). *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883–948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
6. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years: a randomized clinical trial. *J Am Med Acad.* 2016;315(24):2673–82. doi:10.1001/jama.2016.7050
7. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 13;3:CD004476. doi:10.1002/14651858.CD004476.pub3
8. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of  $\beta$ -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart.* 2014;100(6):456–64.
9. Roshanov PS, Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017;(1):16–27.



**Проблема гипертонических кризов заслуживает внимания****В. Н. Хирманов***ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова»  
МЧС России*

Магистральным вектором современных клинических руководств — европейских, североамериканских, российских — является популяризация выводов наиболее важных трайлов («доказательных» исследований). А они на протяжении многих лет в рамках проблемы артериальной гипертензии (АГ) группируются в основном вокруг тем эпидемиологии этого заболевания и долгосрочной эффективности его лекарственной терапии, в меньшей степени — диагностических приемов, экспериментальных лечебных вмешательств [1–3].

В результате этого в клинических руководствах недостаточно внимания уделяется интересующим врачей клиническим вопросам, в частности — особенностям течения АГ и выбору в зависимости от них лечебной тактики. Поскольку подобные вопросы не выделяются, то они и не изучаются должным образом, то есть так и остаются безответными, а сама АГ по умолчанию может показаться неким монотонным процессом, впрочем, осложняющимся в конце концов поражением органов-мишеней.

Примером этого является тот факт, что проблеме гипертонических кризов вовсе не нашлось места в прежнем (2013) издании данного руководства (ESC/ESH) [4], как, впрочем, и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2013) [1]. Между тем гипертонические кризы являются одним из наиболее частых неотложных состояний и, соответственно, поводов для обращения за скорой медицинской помощью.

Появление в 2018 году в Руководстве по ведению больных артериальной гипертензией Европейского общества кардиологов, Европейского общества специалистов по проблеме артериальной гипертензии (далее для краткости оно называется Руководством) раздела (8.3), посвященного гипертоническим кризам, в целом можно считать удачей [2]. Однако, если вникнуть в детали, то станут заметными многие изъяны.

Раздел назван “Hypertension urgencies and emergencies”. Заглавные термины не поддаются однозначному и односложному переводу на русский язык, наиболее удачной, пожалуй, является формулировка «Неосложненные и осложненные гипертонические кризы». Тем важнее понять определение терминов и различие между ними. Предложенные в Руководстве дефиниции слишком пространны и неконкретны, чтобы их здесь воспроизводить и успешно использовать в клинической практике. Если это так, то в чем же предлагается видеть разли-

чие? Оно состоит в состоянии органов-мишеней — а именно в том, поражены или не поражены они. Поскольку не уточняется, что это за поражения (легко догадаться, что не гипертрофия левого желудочка) и каковы критерии их распознавания, то предлагаемый в помощь список исследований не вполне решает проблему установления диагноза (гипертонический криз — неосложненный/осложненный).

При рассмотрении лечения гипертонических кризов приводится таблица с краткими фармакологическими характеристиками современных лекарственных средств, вводимых внутривенно. Однако не даются специфические рекомендации по их применению, сформулирован лишь благой призыв: всего-то нужно учитывать тип поражения мишеней, определиться с темпом и со степенью снижения давления да выбрать лекарственное средство (в зависимости от клинической ситуации). Из всего спектра подобных ситуаций конкретизированы лишь сочетания кризов с мозговыми инсультами (путем отсылки к разделу Руководства 8.15), это действительно важно. Кроме того, в Руководстве можно отыскать информацию по поводу гипертонических кризов у беременных.

К сожалению, совсем ничего не говорится о лечении неосложненных гипертонических кризов, а они встречаются чаще всего. В частности, без внимания оставлены опыт (научный и практический) перорального и сублингвального применения с этой целью определенных медикаментов и их фармакологические характеристики. Наконец, даже не упоминается важнейшая проблема профилактики кризов.

Итак, в 2018 году в Руководстве появился очень нужный раздел информации о гипертонических кризах [2]. Но почему же в нем так много лакун? Отчасти потому, что на темы лакун выполнено так мало рандомизированных трайлов. Но это, как мне кажется, не вполне оправдывает умолчание пусть скромных, но полезных наблюдательных исследований, в том числе и российских. В сложившейся ситуации обнародования требует и мнение экспертов по проблеме гипертонических кризов.

**Список литературы / References**

1. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М., 2013. 63 с. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. M., 2013. 63 p. In Russian].



2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from

the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):1–38. doi:10.1161/HYP.0000000000000084

4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehi151

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Информация об авторах

Небиеридзе Давид Васильевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ФГУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, e-mail: DNeberidze@gnicpm.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая научным отделом клинической кардиологии, отделением артериальной гипертензии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра — филиала Томского НИМЦ e-mail: Gapon@cardio.tmn.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: rotar\_op@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alieva\_as@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru;

Звартан Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: zvartau\_ne@almazovcentre.ru;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: sviryayev\_yuv@almazovcentre.ru;

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, заведующая Отделом телемедицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: avdonina\_na@almazovcentre.ru;

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: emelyanov\_iv@almazovcentre.ru;

Медведева Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: medvedeva\_ea@almazovcentre.ru;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, e-mail: duplyakov@yahoo.com;

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, e-mail: avbarsukov@yandex.ru;

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karelkina\_ev@almazovcentre.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, директор Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: moiseeva\_om@almazovcentre.ru;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, e-mail: rlibis@gmail.com;

Хирманов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, заслуженный врач России, e-mail: vkhirmanov@mail.ru.

### Author information

David V. Nebieridze, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Prevention of Metabolic Disorders, National Medical Research Centre for Preventive Medicine, e-mail: DNeberidze@gnicpm.ru;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Meritorious Scientist of the Russian Federation, Head, Department for Clinical Cardiology, Department for Hypertension and Coronary Heart Disease, Tyumen Cardiology Research Center, e-mail: Gapon@cardio.tmn.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: rotar\_op@almazovcentre.ru;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Head, Centre for Lipid Disorders, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alieva\_as@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology; Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology, Almazov National Medical Research Center, e-mail: zvartau\_ne@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of

the Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: sviryaev\_yuv@almazovcentre.ru;

Natalia G. Avdonina, Researcher Research Department for Hypertension, Department Institute of the Heart and Vessels, Head, Telemedicine Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: avdonina\_na@almazovcentre.ru;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: emelyanov\_iv@almazovcentre.ru;

Elena A. Medvedeva, MD, PhD, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: medvedeva\_ea@almazovcentre.ru;

Dmitry V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Deputy Head Doctor on Clinic, Samara Regional Clinical Cardiology Hospital, Principal Cardiologist of the Samara Region, e-mail: duplyakov@yahoo.com;

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department for Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: avbarsukov@yandex.ru;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karelkina\_ev@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of the Heart and Vessels, Leading Researcher, Research Department for Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: moiseeva\_om@almazovcentre.ru;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Internal Diseases, the Orenburg State Medical University, e-mail: rlibis@gmail.com;

Vladimir N. Khirmanov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Cardiovascular Pathology, Nikiforov All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine, Honoured Physician of the Russian Federation, e-mail: vkhirmanov@mail.ru.

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

## Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT”

**Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт кардиологии»  
Томского национального исследовательского медицинского  
центра Российской академии наук, Томск, Россия

**Контактная информация:**

Рипп Татьяна Михайловна,  
ФГБНУ «НИИ кардиологии»  
Томского НИМЦ РАН,  
ул. Киевская, д. 111 а, г. Томск,  
Россия, 634050.  
E-mails: ripp@cardio-tomsk.ru,  
tripp@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
06.11.18 и принята к печати 28.11.18.

### Резюме

В эпоху быстрого развития инновационных технологий артериальная гипертензия (АГ) как широко распространенное и тяжелое в своих последствиях заболевание, которое «замыкает» все регулирующие и результирующие системы (нейрокардиоренальный континуум), часто сопряженное с коморбидной патологией (ожирение, атеросклероз, нарушения сна, сахарный диабет и другие), нуждается в новых методах лечения, в том числе инвазивных. В разделе новых рекомендаций европейских обществ кардиологии и артериальной гипертензии (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) об инструментальных методах лечения АГ — “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) — представлено взвешенное мнение экспертов о некоторых инвазивных методах лечения АГ. Авторы представили резюме по отдельным видам DBT: каротидная барорецепторная стимуляция, создание артериовенозной фистулы, ренальная денервация и другие. Сделанные экспертами заключения регламентируют не использовать DBT в рутинной практике врача, но свидетельствуют о высокой потребности и востребованности клинических и фундаментальных исследований для доказательства их безопасности и эффективности. Сейчас это перспективные точки приложения для исследовательских центров в медицине, учитывая высокую востребованность результатов рандомизированных клинических исследований.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инновационные технологии, коморбидные заболевания

Для цитирования: Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT”. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):623–627. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627

## 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — “DEVICE-BASED TREATMENT”

**T. M. Ripp, V. F. Mordovin**

Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**

Tatyana M. Ripp,  
Cardiology Research Institute  
of the Tomsk National Research  
Medical Center,  
111a Kievskaya street, Tomsk,  
634012 Russia.  
E-mails: ripp@cardio-tomsk.ru,  
rripp@mail.ru

Received 6 November 2018;  
accepted 28 November 2018.

### Abstract

Arterial hypertension (HTN) needs new treatment methods, including invasive ones, because HTN has severe consequences and involves all regulating systems (neuro-cardio-renal/cerebral continuum). It is often associated with comorbid pathology (obesity, atherosclerosis, sleep disorder, diabetes mellitus, etc.). The paper presents a summary of the position of the European experts on some invasive methods of HTN treatment — “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) in the section of new recommendations of the European Societies of Cardiology/Hypertension (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension), including carotid baroreceptor stimulation, renal denervation, arteriovenous fistula formation and other. The experts do not recommend to use DBT in routine practice, confirm high requirement and demand of clinical and basic investigations to prove their safety and efficiency.

**Key words:** hypertension, innovation technologies, comorbidity

*For citation: Ripp TM, Mordovin VF. 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — “DEVICE-BASED TREATMENT”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):623–627. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627*

В разделе 7.6 новых рекомендаций (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) об инструментальных методах лечения или “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) артериальной гипертензии (АГ) представлено взвешенное мнение экспертов о некоторых инвазивных методах лечения заболевания [1]. Как отмечают эксперты, в настоящее время это направление лечения самое быстроразвивающееся в кардиологии.

В последние годы каждый кардиолог, занимающийся вопросами АГ, пытался определить свое отношение к DBT. Интерес всколыхнули результаты исследований по барорефлекторному воздействию (DeBUT-HT12 trial 0 (n = 45, 0,5–1–2 года наблюде-

ний); Rheos Pivotal Trial data (n = 265, 1 год); Long-term Rheos Pivotal (n = 322, 2–4,5 года); Barostim neo trial data (n = 30); Barostim Hypertension Pivotal Trial (n = 310)) и ренальной денервации SYMPPLICITY (n = 3500), SPYRAL HTN-OFF MED, — ON MED, — pivotal Trial (n = 433) [1–4].

Специалисты в области кардиологии после первого опыта применения инвазивного лечения, убедившись в их краткосрочной безопасности, с энтузиазмом рекомендовали применение методов в клинической практике. В согласительных письмах отдельных национальных обществ по гипертензии (Германии, США, Англии), а затем и Рекомендаций European Societies of Cardiology/Hypertension



2012–2013 годов было написано: «... в случае неэффективности лечения медикаментами могут быть рассмотрены инвазивные процедуры, такие как почечная денервация и стимуляция барорецепторов». В 2018 году рекомендации профессионального сообщества звучат более взвешенно: «Использование аппаратной терапии не рекомендуется для рутинного лечения гипертензии, за исключением применения в клинических исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях, до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства их безопасности и эффективности».

Следует отметить, что насущная необходимость поиска и активного изучения новых путей лечения АГ назрела в результате целого ряда причин. Беспокоит очень высокая распространенность АГ сегодня и неблагоприятный прогноз увеличения числа больных к 2025–2030 годам. К сожалению, выявлено отсутствие эффективных изменений от существующих схем лечения (не достигнуты целевые уровни артериального давления (АД) на фоне приема антигипертензивных препаратов, «не меняющийся пациент», часто не приверженный к рекомендациям и терапии, и другое). В то время как АГ остается одной из основных причин сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Стало очевидным, что лечение АГ обходится дешевле и с меньшим количеством потерь человеческого ресурса, чем терапия и восстановление после высокоинвалидизирующих осложнений. Приходит понимание компетенции пациент-ориентированного лечения, когда пациент хотел бы получить действенную помощь, возможно, без пожизненного приема медикаментов, и задача доктора — это обеспечить. Эпоха быстрого развития мини-инвазивных технологий и конкуренции мотивирует производителей девайсов инициировать доказательные исследования, которые убеждают нас в безопасности и эффективности DBT. Таким образом, АГ как широко распространенное и тяжелое в своих последствиях заболевание, которое «замыкает» все регулирующие и результирующие системы (нейрокардиоренальный/церебральный континуум), очень часто сопряженное с коморбидной патологией (ожирение, атеросклероз, нарушение сна, сахарный диабет и другие) — это широкое поле для реализации инновационных технологий, возможно, даже гибридных.

Рекомендации 2018 года отражают мнения экспертов об отдельных видах DBT. Наиболее близкими к клинической практике представляются методы стимуляции барорецепторов каротидного синуса, по которым накоплен уже солидный арсенал исследований, о которых упоминалось выше, и данные крупномасштабного исследова-

ния Rheos Pivotal Trial. Это было двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, которое показало снижение систолического АД в среднем на 35 мм рт. ст., целевые уровни достигли более 50 % пациентов, и было получено 40-процентное снижение частоты серьезных осложнений АГ [2]. К настоящему моменту по результатам исследований опубликовано более 360 работ о стимуляторах Rheos и 80 — для их второго поколения Neo, применение которых ассоциировано с лучшим профилем безопасности. Но эксперты обращают внимание на высокую стоимость метода и на то, что он требует повторного хирургического вмешательства, так как имплантируемый генератор должен меняться.

На втором месте в рекомендациях рассмотрены методы ренальной денервации (РД). Они также имеют достаточно серьезную доказательную базу по краткосрочной безопасности и эффективности, но результаты процедуры очень зависимы от целого ряда факторов: техники проведения, состояния жесткости сосудистой стенки и других. РД проводится с использованием радиочастотных воздействий, ультразвука или пери- и интраваскулярных инъекций нейротоксических агентов. Методы были предложены в последнее десятилетие в качестве минимально инвазивного варианта лечения пациентов с резистентной АГ. Эксперты отмечают, что РД имеет патофизиологическое обоснование, связанное с влиянием симпатической нервной системы на резистентность сосудов почек, освобождение ренина и реабсорбцию натрия, повышенный симпатический тонус в почках и других органах у пациентов с гипертонической болезнью и на прессорный эффект почечных афферентных волокон. Несколько обсервационных исследований национальных и международных реестров подтверждают эффективность лечения почечной недостаточности, первоначально описанную в исследованиях Symplicity HTN-1 и HTN-2. Также некоторые экспериментальные и клинические исследования показали ее органосохраняющие или протективные и даже плейотропные эффекты. Однако в некоторых клинических исследованиях [3] не удалось зафиксировать превосходство РД по сравнению с процедурой ее симуляции в отношении антигипертензивной эффективности. Совпадают мнения большинства исследователей по поводу краткосрочной безопасности процедуры, и эксперты в данный момент это уже не обсуждают. Исследование DENER HTN показало превосходство почечной денервации в сочетании с оптимизированной фармакотерапией по сравнению с применением только фармакотерапии [1]. Эксперты подчеркивают, что в исследова-

нии PRAGUE-15 после РД и при оптимизированной фармакотерапии было отмечено сходное влияние на почки и АД при добавлении спиронолактона. Однако прием этого медикамента был связан с большим количеством побочных эффектов и низкой приверженностью к его приему. Это необходимо принимать во внимание, когда обсуждаются вопросы о тактике ведения: продолжать прием 5-го или 6-го медикамента и более или применить DBT для достижения целевого уровня АД? К моменту опубликования Рекомендаций 2018 ESH/ESC появились данные, что у первых 80 нерезистентных пациентов без фоновой антигипертензивной терапии был получен значимый эффект после РД против группы sham-контроля по данным 24-часового амбулаторного мониторинга АД [4], активные исследования в этом направлении еще продолжаются. Многие исследования свидетельствуют об органопротективных и плейотропных эффектах РД: благоприятные изменения параметров сердца (гипертрофии левого желудочка, уменьшение размеров левого предсердия, изменение параметров диастолической дисфункции), отсутствие ухудшения функции почек. Более того, в некоторых исследованиях показано, что РД способствует замедлению темпов развития хронической болезни почек [5]. К настоящему моменту появились экспериментальные и отдельные клинические данные о положительном влиянии на течение острого нарушения мозгового и коронарного кровотоков, а это реальные перспективы влияния на риски развития тяжелых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

В метаанализе 2017 года по результатам 12 исследований с 1142 участниками было сделано заключение, что в целом данные об эффектах остаются пока низкого качества. До сих пор отсутствуют наблюдения для случаев смерти, госпитализации, фатальных сердечно-сосудистых событий, изменения качества жизни, эпизодов рецидива фибрилляции предсердий и других. Еще нет длительных проспективных наблюдений, которые бы опровергли или подтвердили данные о том, что РД влияет на риск развития сердечно-сосудистых событий [6]. Эксперты отмечают, что подтверждение эффективности РД сопряжено со сложной патофизиологией АГ, отсутствием клинически применимых показателей симпатической активности, отсутствием предикторов долговременного ответа АД после денервации почек и отсутствием надежных маркеров немедленного успеха процедуры относительно качества денервации.

В обсуждаемых рекомендациях высказано отношение экспертов к методам формирования чрескожных артериовенозных анастомозов бедренных

или подвздошных сосудов, где имплантируемые устройства создают контролируемый сброс крови. Метод позволяет снизить общее периферическое сопротивление и АД. Исследование J. Faul и соавторов (2014) по использованию соединителя ROX у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей АГ ( $n = 24$ ), показало увеличение доставки кислорода ( $1,1\text{--}1,4$  л/мин<sup>-1</sup>) и сердечного выброса на 40%, снижение системного и легочного сосудистого сопротивления ( $p < 0,01$ ) наряду со снижением АД с 145/86 до 132/67 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ). Данные M. Saxena и соавторов (2016) подтвердили значимое снижение периферического сопротивления сосудов легких ( $-36\%$ ), снижение резистентности пульмональных артерий ( $-53\%$ ) и увеличение сердечного выброса на 38% на столе и на 46% через 6 месяцев [7]. Заключение экспертов 2018 ESC/ESH Guidelines гласит: метод значительно снижает АД, есть клинические исследования о коррекции правосердечной недостаточности с хорошим эффектом после имплантации в краткосрочной перспективе. В то же время необходимо рассмотреть вопросы безопасности, так как у 29% пациентов наблюдаются венозные стенозы, которые нуждаются в венопластике и/или стентировании в дальнейшем, поэтому необходимы длительные наблюдения.

Весьма перспективными среди методов DBT представляются воздействия на каротидные хеморецепторы. Ослабление или стимуляция импульсов от каротидных рецепторов снижают общий симпатический тонус, вследствие чего ожидается не только уменьшение уровня АД, но и органопротективные эффекты. Среди методов активно изучаются хирургические и эндоваскулярные абляции каротидных телец. Суть метода — это удаление периферических хеморецепторов, которые регулируют симпатический тонус. Абляция может быть эффективна даже с одной стороны. Метод представляется потенциально перспективным для пациентов с АГ и нарушениями газового состава крови (синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна, хроническая легочная недостаточность и другое). Но следует отметить, что эффект проявляется только при высоком тоне каротидного тельца, поэтому нужен тщательный скрининг пациентов. Есть и технические трудности у метода — непостоянный технический доступ к каротидным тельцам с риском манипуляций в регионе сонной артерии.

Саморасправляющиеся каротидные эндоваскулярные импланты создают постоянную стимуляцию каротидного синуса и вызывают рефлекторное снижение АД. В Рекомендациях 2018 ESC/ESH констатируется, что предварительные данные показали

эффективное снижение АД у людей. Тем не менее отмечено, что у метода есть существенные ограничения: малое число наблюдений; обеспокоенность по поводу вмешательства внутри сонной артерии с рисками дистальной эмболизации; следует учитывать, что это система без механизма обратной связи. Заключение экспертов: необходимы доказательные клинические исследования о долгосрочной безопасности и эффективности методов.

Сделанные экспертами заключения регламентируют использование DBT в рутинной практике врача, но свидетельствуют о высокой потребности и востребованности клинических и фундаментальных исследований для доказательства их безопасности и эффективности. В рекомендациях дословно написано, что "... device-based therapy for hypertension is a fast moving field", то есть DBT для АГ — это динамично меняющееся (развивающееся) поле (направление, сфера деятельности), где очень востребованы результаты доказательных исследований. Сейчас это перспективные точки приложения для исследовательских центров в медицине.

В настоящее время, кроме активно изучаемых методов инвазивного лечения, разрабатываются и другие: нейростимуляция вагусного и периферических нервов, специальные методы воздействия на центры головного мозга в виде их стимуляции или, напротив, подавления очагов активности и другое с высокой эффективностью. Мнение экспертов о них нам предстоит еще увидеть в будущих рекомендациях. В заключение мы бы хотели выразить частное мнение авторов: на наш взгляд, будущее в лечении гипертензий будет тесно связано с DBT, возможно, даже при их сочетаниях в виде гибридных технологий, учитывая многофакторность и полиэтиологичность заболевания.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765–773. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.008
3. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34(8):1639–1647. doi:10.1097/HJH.0000000000000977

4. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Spyral HTN-OFF Med trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X

5. Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):451–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458>. [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):450–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458>. In Russian].

6. Coppelino G, Pisano A, Rivoli L, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2: CD011499. doi:10.1002/14651858.CD011499.pub2

7. Saxena M, Sobotka PA, Hamshire SM, Jain A, Mathur A, Knight C et al. Antihypertensive effects of a central arteriovenous anastomosis are mediated through profound reduction in systemic vascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8): e004012. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004012

#### Информация об авторах

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mails: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.

#### Author information

Tatyana M. Ripp, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-159.9

## Новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии: взгляд медицинского психолога

А. Н. Алехин<sup>1</sup>, Е. А. Дубинина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Алехин Анатолий Николаевич,  
ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена  
Минобрнауки России,  
наб. реки Мойки, д. 48, корп. 11,  
Санкт-Петербург, Россия, 191186.  
E-mail: termez59@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
15.10.18 и принята к печати 25.10.18.

### Резюме

В новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) введены положения, касающиеся значения психосоциальных факторов в течении и контроле АГ. Подчеркивается необходимость и представлены эффективные методики обеспечения приверженности пациентов медикаментозной терапии. Вместе с тем рекомендации не отражают современное знание о психосоциальных аспектах АГ и их значение не раскрыто. Необходима последовательная интеграция психологических концептов в клинические рекомендации по лечению АГ, что предполагает привлечение к разработке таких документов авторитетных специалистов в области клинической психологии.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, артериальная гипертензия, психосоциальные факторы, клиническая психология

Для цитирования: Алехин А. Н., Дубинина Е. А. Новые Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии: взгляд медицинского психолога. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):628–630. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-628-630



## New European guidelines for the management of arterial hypertension: the perspective of a clinical psychologist

A. N. Alekhin<sup>1</sup>, E. A. Dubinina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Anatoliy N. Alekhin,  
Herzen State Pedagogical  
University of Russia,  
48/11, Moika Embankment,  
St Petersburg, 191186 Russia.  
E-mail: termez59@mail.ru

Received 15 October 2018;  
accepted 25 October 2018.

### Abstract

The 2018 ESC/ESH European guidelines for the management of arterial hypertension (HTN) include new statements concerning the role of psychosocial factors in the course and the control of HTN. The importance of adherence to treatment is emphasized and efficient interventions that may improve drug adherence in HTN are presented. However, the Guidelines do not reflect the contemporary knowledge on psychosocial aspects of HTN and their meaning is not presented. It is necessary to integrate psychological concepts into the clinical guidelines, and clinical psychologists should take part in the development of such important documents.

**Key words:** clinical guidelines, hypertension, psychosocial factors, clinical psychology

*For citation: Alekhin AN, Dubinina EA. New European guidelines for the management of arterial hypertension: the perspective of a clinical psychologist. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):628–630. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-628-630*

Новые клинические рекомендации — это всегда событие, и если не поворотный момент, то, по крайней мере, важный этап деятельности медицинского сообщества. Значимость таких рекомендаций заключается не только в том, что задается маршрут клинической практики, но и в их существенном влиянии на способ мышления специалиста. И потому даже незначительные нововведения так или иначе отражаются на стиле взаимодействия врача и пациента. К таким непротивным, но важным по последствиям нововведениям можно отнести те фрагменты рекомендаций, которые посвящены роли психосоциальных факторов в течении и контроле артериальной гипертензии (АГ). Сами авторы рекомендаций не выносят учет психосоциального аспекта АГ в таблицу, систематизирующую отличие новых рекомендаций от предшествующих, однако это не снижает значимости соответствующих положений, суть которых в следующем [1].

Во-первых, психосоциальные характеристики указаны в качестве факторов, влияющих на кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ.

Далее, среди факторов, увеличивающих кардиоваскулярный риск, оцениваемый по системе SCORE, обозначены социальная депривация, психосоциальный стресс, включая жизненное истощение, и психические расстройства.

Кроме того, в тексте рекомендаций профессиональный стресс и тревога упоминаются в качестве характеристик, связанных со скрытой АГ.

Наконец, подробно анализируются факторы риска (в том числе психосоциальные) неприверженности пациентов медикаментозному лечению АГ, а также вмешательства (включая психосоциальные), способствующие улучшению комплаенса.

Каковы возможные следствия описанных нововведений для клинической практики? Акцент рекомендаций на проблеме комплаенса, по-видимому, заострит внимание специалистов на поведении

пациента, его информированности о заболевании и мотивации к лечению. Закономерно ожидать и применение рекомендованных методик повышения приверженности лечению. Знание же роли психосоциальных факторов в течении АГ, скорее всего, заставит врача обратить внимание на эмоциональное состояние и прояснить источники беспокойства пациента, что может в целом повысить качество межличностного взаимодействия на приеме.

Для опытного врача необходимость учитывать степень эмоционального напряжения пациента и создавать условия для его приверженности лечению, безусловно, не является откровением. В научных публикациях представлены убедительные свидетельства влияния психосоциальных факторов на риск развития АГ, комплаенс и медицинский прогноз при данной патологии [2–6]. Вызывает даже некоторое удивление то, что несмотря на давнюю традицию изучения и психического стресса, и комплаенса при АГ, лишь теперь эти факты были зафиксированы в официальном документе как значимые. Эта задержка в признании очевидного, возможно, обусловлена тем, что только к настоящему моменту накоплен достаточный объем научных данных, который дает основания ввести соответствующие положения. Подобный консерватизм и осторожность — свидетельство высокой ответственности, которую несут авторы рекомендаций, избегая бездоказательных предложений. Но обратной стороной такой научной ответственности, на наш взгляд, становится то, что новые клинические рекомендации лишены идейной целостности и жизненности (безусловно, речь идет исключительно о клинико-психологическом аспекте). Суждение о том, что психологические характеристики пациента прямо или опосредованно влияют на течение АГ и медицинский прогноз, не сформулировано достаточно четко и не продолжено конкретным планом действий, пусть и элементарных, пусть и на основе ограниченного числа психологических конструкторов. В тексте будто слышатся психологические и психопатологические мотивы, не развернутые в ясную мелодию: несколько раз без каких-либо определений и разъяснений употребляются термины «стресс», «тревога», один раз — «депрессия» (в контексте послеродового периода), «качество жизни». Вообще понятия, в корне которых есть “psycho”, употребляются в рекомендациях всего трижды, что обескураживает и заведомо ограничивает предмет для дискуссии в психологическом аспекте. Остается лишь питать надежду на то, что в следующей редакции клинических рекомендаций таких понятий станет больше и они сложатся в целостный образ психологической составляющей в течении и лечении

АГ, а авторы рекомендаций обратятся при работе над текстом такого документа не только к ведущим кардиологам, но и к специалистам в области клинической психологии, которым будет что сказать по существу обсуждаемой проблемы.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Алехин А. Н., Трифонова Е. А. Психологические факторы кардиометаболического риска: история и современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(4):278–291. [Alekhin AN, Trifonova EA. Psychological factors of cardiometabolic risk: History and modern state. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(4):278–291. In Russian].
3. Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bruffaerts R, de Jonge P, Liu Z et al. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *General Hospital Psychiatry*. 2014;36(2):142–149. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.11.002
4. Krousel-Wood M, Islam T, Muntner P, Holt E, Joyce C, Morisky DE et al. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2010;40(3):248–257. doi:10.1007/s12160-010-9217-1
5. Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA. Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. *Int J Ment Health Syst*. 2014;8:25. doi:10.1186/1752-4458-8-25
6. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med*. 1995;57(5):427–435. doi:10.1097/00006842-199509000-00003

### Информация об авторах

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минобрнауки России;

Дубинина Елена Александровна — кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минобрнауки России, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России.

### Author information

Anatoliy N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia;

Elena A. Dubinina, PhD, Professor Assistant, Department of Clinical Psychology, Herzen State Pedagogical University of Russia, Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychological Diagnostics, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology.

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

## Телемедицина и амбулаторные способы измерения артериального давления: современная позиция ESC/ESH

М. В. Ионов<sup>1,2</sup>, Н. Э. Звартау<sup>1,2</sup>, А. О. Конради<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел./факс: +7(812)703–37–56.  
E-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию  
12.12.18 и принята к печати 19.12.18.

### Резюме

Обновленные клинические Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества специалистов по артериальной гипертензии 2018 года — успешная попытка переосмысления подхода к одной из самых распространенных патологий в мире. В течение двух лет Рабочая группа из экспертов двух сообществ изучала последние научные достижения в сфере артериальной гипертензии (АГ) для того, чтобы предоставить практикующим врачам инструменты адекватной диагностики, оценки сердечно-сосудистого риска, простоту выбора оптимального медикаментозного лечения. Несомненно, среди целого ряда нововведений и важных изменений, коснувшихся целевого диапазона артериального давления (АД), и новых разделов по лечению различных групп пациентов можно не заметить достаточно ценных, хоть и малозаметных ремарок о «внеофисных» способах измерения АД, а также тесно связанной с ними темы телемедицинского наблюдения пациентов. Все более широкое применение суточного мониторирования и самоконтроля АД заставило авторов Рекомендаций отдать должное этим подходам, определив их ценность как практически равную клиническому («офисному») измерению. Бурно развивающиеся информационно-коммуникационные технологии, которые успешно применяются в различных областях медицины, заняли свое место в Рекомендациях. Отныне цифровое дистанционное наблюдение рекомендуется в качестве инструмента длительного наблюдения и контроля приверженности к терапии. Это краткое сообщение освещает нынешнюю позицию Европейских экспертов относительно телемедицины и амбулаторных способов контроля АД.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации по артериальной гипертензии, телемедицина, информационно-коммуникационные технологии, самоконтроль артериального давления, измерение артериального давления в амбулаторных условиях, приверженность

Для цитирования: Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Телемедицина и амбулаторные способы измерения артериального давления: современная позиция ESC/ESH. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):631–636. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-631-636

## Telemedicine and out-of-office blood pressure monitoring: up-to-date view of ESC/ESH

M. V. Ionov<sup>1,2</sup>, N. E. Zvartau<sup>1,2</sup>, A. O. Konradi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ITMO University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Mikhail V. Ionov, Almazov National  
Medical Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
Russia, 197341.

Phone/Fax: +7(812)702-37-56.

E-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru

Received 12 December 2018;  
accepted 19 December 2018.

### Abstract

The 2018 Joint Guidelines of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension Specialists present a successful attempt to revise the approach to one of the most prevalent health problems worldwide. For more than two years, a Task Force of experts from the two Societies have assessed and have investigated the most recent scientific advances in the field of hypertension (HTN) in order to provide doctors with the adequate diagnostic tools, evaluation of cardiovascular risk and the optimal drug treatment. Undoubtedly, among a number of crucial changes of target blood pressure (BP) range along with the new sections dedicated to HTN in different circumstances, one can notice equally valuable, albeit subtle remarks about out-of-office BP and closely related telehealth. Extensive use of ambulatory and self-BP monitoring forced to match it to office BP. Booming information and communication technologies applied successfully in various therapeutic areas and have taken place in the Guidelines. From now digital health becomes a piece of the follow-up and adherence control. This brief report highlights the current position of European experts on telemedicine and outpatient methods of monitoring blood pressure.

**Key words:** clinical guidelines on hypertension, telemedicine, information and communication technologies, home blood pressure monitoring, out-of-office blood pressure measurement, drug adherence

*For citation: Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. Telemedicine and out-of-office blood pressure monitoring: up-to-date view of ESC/ESH. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):631–636. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-631-636*

### Введение

Потенциальные возможности современной кардиологии несомненно велики. Ежегодно в ходе главных международных конгрессов активно обсуждаются результаты десятков рандомизированных клинических исследований, изменяющих взгляд на лечение распространенных и орфанных сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на это, успехи по лечению артериальной гипертензии (АГ) до сих пор довольно скромны — по мировым оценкам, более 1 миллиарда пациентов с АГ в настоящее время живет на нашей планете [1]. Причинами считаются частое бессимптомное

течение и недостаточная приверженность к лечению [1–3].

Обновленные впервые за 5 лет клинические Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества специалистов по АГ (ESC/ESH) [4] определяют тактику диагностики и ведения четверти взрослого населения в Европе (150 миллионов пациентов в Восточном и Центральном регионах). Ключевыми позициями Рекомендаций стали более четкий диапазон целевых показателей АД, упрощенные алгоритмы антигипертензивной терапии в разных клинических ситуациях. С другой стороны, важные замечания даны



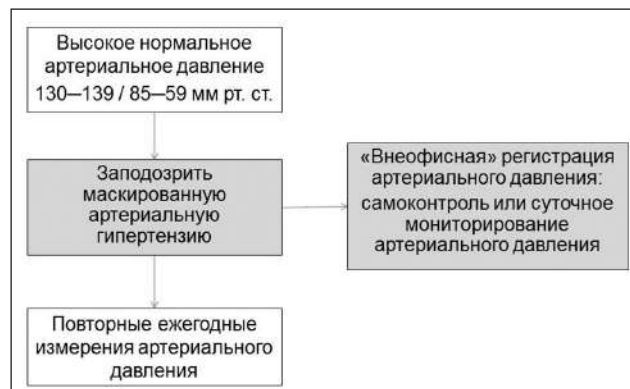
относительно использования амбулаторных способов измерения АД и интеграции телемедицинских технологий в практику. Представленное краткое сообщение нацелено на освещение позиции экспертов по этим двум темам.

### Амбулаторные способы измерения артериального давления

Важным остается вопрос выбора оптимального способа диагностики АГ и оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии. В предыдущих рекомендательных документах утверждалось, что клиническое («офисное») измерение АД (ОАД) — это «золотой диагностический стандарт» [5, 6]. Однако накопленная научная база об ограничениях, потенциальных ошибках и межвизитной вариабельности ОАД привели к необходимости более детального и пристального изучения других доступных методов [7]. Амбулаторные (или «внеофисные») способы — суточное мониторирование АД (СМАД) и самоконтроль АД (СКАД) — дали возможность более точной оценки профиля АД и диагностики особых форм заболевания («АГ белого халата» и скрытая АГ) [8]. Действительно, результаты наблюдательных исследований показывают, что воспроизводимость и предсказательная способность СКАД и СМАД если не выше, то по крайней мере, схожи с ОАД, а их согласованность превышает 70% [9]. Широкое применение в амбулаторной практике пациентами СКАД, расширение использования СМАД привело к необходимости скорректировать одно из основных положений документа (рис.).

1. Несомненно, как и прежде, ОАД — избранный метод скрининга, однако теперь для **подтверждения диагноза АГ Рекомендации дают возможность использовать СКАД и СМАД совместно с ОАД, учитывая при этом доступность, удобство, экономическую целесообразность** (табл. 1). Такая формулировка объясняется разными клиническими условиями амбулаторной помощи в разных

**Рисунок. Самоконтроль и суточное мониторирование артериального давления при подозрении на скрытую артериальную гипертензию (адаптировано из [4])**



местах и учитывает индивидуальные предпочтения пациентов [10, 11].

2. Кроме этого, в тексте Рекомендаций 2018 года более детально описаны преимущества и недостатки двух амбулаторных способов измерения АД, алгоритмы и правила проведения измерений для обучения пациентов, приведено указание на положительное влияние СКАД на приверженность к терапии. Расширены главы об особых формах АГ по мере получения результатов длительных проспективных наблюдательных исследований. В связи с этим важным является замечание о **необходимости выполнять повторные сеансы СМАД или длительный СКАД в случае высокого нормального АД (130–139/85–89 мм рт. ст.)** с целью исключения скрытой АГ, риск осложнений при которой практически соответствует риску при стабильной форме заболевания [12].

3. Амбулаторные методы контроля и диагностики рекомендовано использовать в **особых клинических ситуациях**: постуральная или постпрандиальная гипотензия, для подтверждения резистентности к антигипертензивной терапии, для исключения клинически значимой гипотензии исключительно у пациентов, уже получающих антигипертензивную

Таблица 1

### ИЗМЕНЕНИЯ, КОСНУВШИЕСЯ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [4, 6])

| 2013                                                                                                                     | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оценка клинического артериального давления рекомендуется для скрининга и подтверждения диагноза артериальной гипертензии | Рекомендуется руководствоваться в постановке и в подтверждении диагноза артериальной гипертензии данными регистрации клинического артериального давления на повторных визитах, данными самоконтроля или/и суточного мониторирования артериального давления, если это экономически приемлемо и технически осуществимо. |

терапию. **Изолированно СМАД рекомендован пациентам для оценки отдельных суточных паттернов АД** (в случае подозрения на/или при установленном диагнозе обструктивного апноэ во время сна, хронической болезни почек, сахарном диабете и других заболеваниях автономной нервной системы, некоторых эндокринных формах АГ).

Активное использование СКАД и СМАД представляется вполне резонным для более ранней диагностики и стратификации риска у пациентов, рационального принятия клинических решений. Интеграция СКАД в программы телемедицинского наблюдения обладает еще большими преимуществами [13]. С другой стороны, хотя успехи в изучении и применении внеофисного АД насчитывают более 50 лет, на некоторые фундаментальные вопросы ответов все еще нет. Наиболее релевантной является неопределенность относительно того, может ли стратегия лечения, основанная на показателях СКАД и/или СМАД, быть более выгодной в отношении снижения заболеваемости и/или смертности, чем таковая, основанная исключительно на показателях ОАД. Кроме этого вопроса, еще 3 из 26 указанных в документе пробелов в доказательной базе так или иначе касаются измерения АД, поэтому эксперты ESC/ESH призывают к более активной работе в этой области.

### Телемедицина

Разделу цифрового здравоохранения, телемедицине, определяемой как *передача информации медицинского характера на расстоянии*, уже более 100 лет, хотя оценить ее преимущества стало

возможным только с внедрением новых технологических решений: распространением и эволюцией смартфонов, стремительным расширением сотовых сетей, повсеместной доступностью сети Интернет. Концепция и важность использования телемедицины ранее отмечались в официальных документах Всемирной организации здравоохранения [14], рабочей группы по цифровой кардиологии ESC [15] и Рекомендациях Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) [16]. В новом Европейском рекомендательном документе несколько разделов содержат информацию о применении цифровых технологий:

1. Телемедицина призвана выполнять **роль помощника при длительном наблюдении** пациентов после проведенной адекватной диагностики и определения сердечно-сосудистого риска, назначения немедикаментозного лечения или лекарственной терапии [17]. Учитывая нагрузку амбулаторного звена увеличившимся количеством пациентов старших возрастных групп, с множественными сопутствующими заболеваниями, дистанционное наблюдение стабильных пациентов, достигших целевого диапазона АД, хорошо вписывается в картину преемственности медицинской помощи. Такой вид наблюдения важен в системе здравоохранения Российской Федерации в связи с особенностями организации медицинской помощи; ведение пациентов невозможно передать среднему медицинскому персоналу или представителям фармацевтической сферы. Предлагается использовать телемедицину в качестве инструмента периодической оценки ре-

Таблица 2

### ВМЕШАТЕЛЬСТВА, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПОВЫСИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [4])

| Уровень амбулаторной помощи (уровень врача)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предоставить пациентам максимально полную и надежную информацию о рисках артериальной гипертензии, пользе и возможных побочных эффектах назначенной антигипертензивной терапии в устной форме, информационных листках, буклетах, а также в виде удаленного (дистанционного) консультирования, автоматизированного обучения (интерактивные программы, обучающие видео). |
| Индивидуальный уровень (уровень пациента)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Самоконтроль артериального давления, в том числе совмещенный с телемониторированием.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Использование приложений-напоминаний о приеме препаратов, выполнении самоконтроля артериального давления.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Простые пациент-ориентированные программы обучения правильному измерению артериального давления, образу жизни.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Организационный уровень (уровень здравоохранения)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Поощрение разработок и поддержка внедрения телемедицины на разных этапах (телефонное сопровождение пациентов, телемониторирование артериального давления).                                                                                                                                                                                                             |

зультатов СКАД, снижая тем самым бремя частых амбулаторных визитов. Результаты одной из пилотных телемедицинских программ уже доступны в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России [18].

2. Телемедицинские вмешательства, при должном отборе пациентов и после предварительно проведенной работы «в кабинете», оказываются **весомым дополнением к традиционному подходу в отношении повышения приверженности пациентов (с одной стороны) и снижения терапевтической инертности (с другой стороны)**. Так, возможность постоянного контакта с врачом, биотелеметрия СКАД значительно повышают и комплаенс, удовлетворенность пациентов проводимым лечением, при этом остаются клинически и экономически эффективными [19, 20]. Цифровые технологии рекомендуется активно внедрять и применять на каждой из ступеней оказания медицинской помощи (на индивидуальном, врачебном, организационном уровне) (табл. 2).

3. С другой стороны, **не рекомендуется** обращаться к телемедицинским программам, которые заявлены как безманжеточные устройства для измерения АД.

### Заключение

Рекомендации ESC/ESH 2018 года констатируют, что доступность, дешевизна и простота самоконтроля АД, увеличение количества экспертных центров для пациентов с АГ и активное внедрение суточного мониторинга АД предоставляют возможность более точной и индивидуальной оценки гемодинамического профиля пациента и снижают вероятность диагностических ошибок в рутинной клинической практике. В то же время мощные, интуитивно понятные и безопасные телемедицинские программы, становясь инструментом длительного дистанционного наблюдения, способны положительно влиять на приверженность пациентов и снижать клиническую инертность врачей на всех уровнях оказания медицинской помощи.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект — № 17-15-01177). / The work is supported by the Russian Science Foundation (project number 17-15-01177).

### Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182
3. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehz151
7. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35(3):421–41. doi:10.1097/HJH.0000000000001197
8. Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. ASH Position paper: home and ambulatory blood pressure monitoring. when and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens*. 2008;10(11):850–5. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00043.x
9. Stergiou G, Argyraki K, Moyssakis I, Mastorantonakis S, Achimastos A, Karamanos V, et al. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(6):616–21. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.013
10. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *Br Med J*. 2011;342: d3621. doi:10.1136/bmj.d3621
11. Nasothimiou EG, Karpettas N, Dafni MG, Stergiou GS. Patients' preference for ambulatory versus home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):224–9. doi:10.1038/jhh.2013.104
12. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, 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
13. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis.

PLoS Med. 2017;14(9):e1002389. doi:10.1371/journal.pmed.1002389

14. Глобальная обсерватория ВОЗ по электронному здравоохранению. Том 2 — Телемедицина: возможности и положение дел в государствах-членах. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/goe/survey/ehealth\\_survey2013\\_ru.pdf?ua=1](https://www.who.int/goe/survey/ehealth_survey2013_ru.pdf?ua=1). [Global observatory of the WHO on telemedicine. Vol. 2 — Telemedicine: opportunities and current state in the country members. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/goe/survey/ehealth\\_survey2013\\_ru.pdf?ua=1](https://www.who.int/goe/survey/ehealth_survey2013_ru.pdf?ua=1)].

15. Cowie MR, Bax J, Bruining N, Cleland JGF, Koehler F, Malik M et al. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(1):63–6. doi:10.1093/eurheartj/ehv416

16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

17. Omboni S, Caserini M, Coronetti C. Telemedicine and M-Health in hypertension management: technologies, applications and clinical evidence. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2016;23(3):187–96. doi:10.1007/s40292-016-0143-6

18. Ионов М. В., Юдина Ю. С., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Курапеев Д. И., Звартау Н. Э. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):15–28. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28 [Ionov MV, Yudina YuS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI, Zvartau NE et al. Patient oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):15–28. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28 In Russian].

19. Kaambwa B, Bryan S, Jowett S, Mant J, Bray EP, Hobbs FDR et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a cost-effectiveness analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(12):1517–30. doi:10.1177/2047487313501886

20. Parati G, Dolan E, McManus RJ, Omboni S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2018;20(7):1128–32. doi:10.1111/jch.13305

#### Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ

«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

#### Author information

Mikhail V. Ionov, MD, PhD Student, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Center; Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology; Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology, Almazov National Medical Research Center; Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS; the Deputy Director General of Science; Almazov National Medical Research Centre; Translational Medicine Institute, Head; ITMO University.



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

## Неинвазивные методы исследования динамики артериального давления

**С. Ю. Иванов, Б. Б. Бондаренко**

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

**Контактная информация:**

Иванов Сергей Юрьевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: Ivanov\_SYu@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.05.18 и принята к печати 10.10.18.*

### Резюме

В работе рассматриваются основные методы автоматического неинвазивного измерения артериального давления (АД), применяемые для длительного мониторингирования. Обсуждаются преимущества и недостатки дискретного измерения АД по тонам Короткова (ТК) и по осцилляциям в плечевой манжете. В настоящее время АД принято измерять во время дефляции манжеты. При этом давление в ней должно быть поднято на величину порядка 20–30 мм рт. ст. выше систолического. Поскольку величина АД до измерения может быть неизвестна, увеличивается риск поднятия давления в манжете выше оптимального. Поэтому в последнее время предлагаются методы определения АД во время инфляции манжеты. При этом величина АД, определенная как по ТК, так и по осциллометрии, отличается от таковой во время дефляции манжеты. Разница меняется с возрастом и уровнем АД и в ряде случаев оказывается клинически значимой. Обсуждаются причины и следствия таких различий. В отделениях интенсивной терапии и в операционных требуется непрерывное измерение АД. По сравнению с дискретным измерением оно позволяет своевременно выявлять гипотензию, оценивать ее длительность, что способствует улучшению ведения больных. Инвазивный метод определения имеет известные ограничения и осложнения, что стимулировало разработку приборов для неинвазивного контроля. Несмотря на проводимые сравнения их точности с другими методами измерения, этот вопрос продолжает дискутироваться. Рассмотренным в настоящем обзоре методам неинвазивного контроля уровня АД свойственны как достоинства, так и ограничения, что определяет необходимость дальнейших исследований в этой области.

**Ключевые слова:** неинвазивные методы измерения, инфляция и дефляция манжеты, непрерывное измерение давления

*Для цитирования: Иванов С. Ю., Бондаренко Б. Б. Неинвазивные методы исследования динамики артериального давления. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):637–645. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-637-645*

---

---

## Non-invasive methods for studying the dynamics of blood pressure

**S. Yu. Ivanov, B. B. Bondarenko**  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Sergey Yu. Ivanov,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: Ivanov\_SYu@almazovcentre.ru

*Received 17 May 2018;  
accepted 10 October 2018.*

---

---

### Abstract

The paper summarizes the main methods of automatic non-invasive assessment of the blood pressure (BP) dynamics. The advantages and disadvantages of BP measurement according to Korotkoff sounds and the oscillations in the brachial cuff are discussed. Currently, BP is measured during deflation of the cuff, while the pressure in the cuff should be inflated (by about 20–30 mm Hg) above the systolic BP. The BP level before measurement can be unknown, thereby increases the possibility of raising the pressure in the cuff above the optimum. In connection with this, recently, methods for determining BP during inflation of the cuff have been proposed. The BP value, determined both by Korotkov's tone and by oscillometry during inflation, differs from that during the deflation of the cuff. The difference varies with age and BP and in a number of cases is clinically significant. The causes and consequences of such differences are discussed. In intensive care units and in operating rooms, continuous BP measurement is necessary. In comparison with the discrete measurement of BP, it allows to detect timely hypotension, to evaluate its duration, which improves the management of the patients. The invasive method of BP detection has known limitations and complications which stimulated the development of devices for non-invasive BP control. Despite the comparisons of the accuracy of such measurement methods, this issue continues to be debated. Thus, the methods of non-invasive control of BP level, discussed in this review, reflect both their advantages and limitations, which dictates the need for further research in this field.

**Key words:** non-invasive methods of measurement, inflation and deflation of the cuff, blood pressure continuous measurement

*For citation: Ivanov SYu, Bondarenko BB. Non-invasive methods for studying the dynamics of blood pressure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):637–645. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-637-645*

### Введение

Многолетний опыт мониторингирования артериального давления (АД) в различных условиях у здоровых лиц и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями открыл возможности совершенствования представлений о механизмах регуляции АД и адекватной модуляции ее с помощью различных воздействий. Контроль динамики АД признан обязательным в условиях жизнеугрожающих состояний, оперативных вмешательств и их анестезиологического обеспечения.

В клинической кардиологии мониторингу АД отводится важная роль и в подборе оптимальной лекарственной терапии артериальной гипертензии (АГ), исключающей риск возникновения АГ и, как следствие, — гипоперфузии жизненно важных органов (в первую очередь головного мозга у лиц старших возрастных групп и/или перенесших инсульт). В условиях сохраняющихся в современном обществе высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности разработка и совершенствование высокоточных стационарных и портативных

мониторов АД сохраняют свою актуальность. Наряду с совершенствованием приемов измерения АД по тонам Короткова (ТК) и результатам осциллометрии все большее внимание уделяется возможности непрерывного измерения АД (НИАД). В настоящем обзоре рассматриваются преимущества и ограничения различных способов неинвазивного мониторинга АД.

*Дискретное измерение давления по тонам Короткова и методом осциллометрии*

Эталонным методом неинвазивного определения АД считается способ измерения с помощью ртутного сфигмоманометра с выслушиванием ТК. С показателями АД, полученными с помощью этого метода, принято сравнивать данные с новых приборов и других методов измерения. Признается, что одним из ограничений метода является неодинаковое восприятие ТК различными исследователями. Поэтому для экспертной оценки используется специальный стетоскоп, с помощью которого ТК выслушиваются одновременно двумя экспертами и для оценки принимаются показания, совпадающие у обоих. Однако в ряде случаев снижение давления в манжете ниже систолического АД (САД) не всегда сопровождается появлением ТК. В исследовании М. Nitzan и соавторов [1] при выслушивании ТК при 120 измерениях АД у 40 человек одновременно двумя экспертами синхронно регистрировали фотоплетизмографические (PPG) импульсы с пальцевого датчика. Появление последних, как и ТК, расценивалось как свидетельство открытой артерии под манжетой. В 97 (80,8 %) измерениях оба метода отличались менее чем на 3 мм рт. ст. В девяти измерениях (7,5 %) значение САД, регистрируемое PPG, было выше, чем измеренное экспертами по ТК на 5 мм рт. ст. или более, то есть импульсы PPG появились, а ТК не были услышаны, несмотря на открытую артерию во время систолы. На этом основании был сделан вывод, что в некоторых случаях фотоплетизмографический метод более надежен, чем сфигмоманометрия [1].

В автоматических устройствах стетоскоп заменен микрофоном, САД и диастолическое АД (ДАД) определяются при появлении и исчезновении ТК соответственно. Однако ограничения для данного метода, особенно в носимых мониторах АД, связываются с характеристиками микрофона, необходимого контроля его правильного расположения над артерией и плотности контакта с кожей. Дополнительными причинами, затрудняющими работу алгоритмов определения АД, признаются индивидуальные особенности ТК, такие как глухие

ТК при ожирении, аускультативный провал и бесконечный ТК [2].

Конкурирующим методом определения АД является способ анализа осцилляций в манжете. С учетом вышеназванных недостатков определения АД по ТК в большинстве мониторов используется осциллометрический метод измерения [2]. При этом алгоритмы определения АД основаны на регистрации амплитуды колебаний и анализа огибающей пульсаций давления в манжете. Так как осцилляции, в отличие от ТК, присутствуют в манжете постоянно, в том числе при давлении выше САД и ниже ДАД, то сначала определяется максимальная амплитуда колебаний, которая соответствует среднему давлению (СрАД). Затем САД и ДАД регистрируются там, где амплитуда снижается до определенного уровня от максимума. Это означает, что при использовании осциллометрического принципа (в отличие от аускультативного) однозначное определение для САД и ДАД отсутствует, и пороги для них чаще всего определяются, когда амплитуда колебаний увеличивается до 55 % или снижается до 85 % от максимальной амплитуды колебаний соответственно. Эти пороговые значения были определены эмпирически на основе ранее проведенных измерений. Несмотря на то, что числовые значения порогов обсуждаются давно, они не являются общепринятыми и могут отличаться в приборах разных производителей [3, 4]. Кроме того, пороги, подобранные по верификации с ТК у лиц с нормальным уровнем АД, могут не подходить для точного определения давления у больных АГ. Это определило необходимость разработки новых, более сложных алгоритмов обработки осциллометрического сигнала [5].

Применительно к мониторингованию АД обсуждаются наряду с достоинствами и ограничения обоим методам [6–8]. К преимуществам аускультативного метода можно отнести следующие: 1) устойчиво определяет АД при движениях больного, бракованные измерения в среднем составляют менее 5 %; 2) точнее осциллометрического метода измеряет АД при частой экстрасистолии или фибрилляции предсердий; 3) индивидуальные особенности ТК хорошо известны.

В то же время метод регистрации по ТК: 1) чувствителен к внешним шумам, точности расположения микрофона над артерией; 2) неприменим у больных с «глухими» тонами, которые встречаются у 5–12 % пациентов; 3) определение АД затруднено при выраженном «аускультативном провале» и «бесконечном» ТК.

Преимущества осциллометрического метода заключаются в том, что: 1) метод не требует нало-

жения микрофона и может измерять АД через тонкую ткань; 2) показатели АД мало зависят от перемещений манжеты вдоль руки; 3) в условиях покоя позволяет измерять АД почти у всех больных (бракованные измерения составляют менее 1 %). Осциллометрический метод имеет ограничения: 1) он не устойчив к вибрации и движениям руки, что может вызывать до 50–80 % бракованных измерений; 2) индивидуальные особенности сигнала неизвестны; 3) определение АД затруднено при аритмиях. В связи с вышесказанным для мониторингирования АД предлагается также использовать комбинированные приборы с одновременной осциллометрической регистрацией АД и оценкой по ТК [7, 8].

Предметом изучения является и характер влияния на уровень АД процесса инфляции манжеты. Так, при непрерывной регистрации АД во сне с помощью прибора с пальцевой манжетой обнаружено повышение АД во время нагнетания воздуха в плечевую манжету на контралатеральной руке [9]. Аналогичная закономерность констатирована в условиях инфляции плечевой манжеты при инвазивном измерении АД на контралатеральной стороне [10]. Механизм данного феномена до сих пор неясен, хотя его и принято связывать с болью и дискомфортом, индуцируемыми инфляцией манжеты.

#### *Особенности оценки артериального давления во время инфляции и дефляции манжеты*

Большинством приборов АД измеряется на спуске давления в манжете. Предварительно оно должно быть поднято выше САД примерно на 20–30 мм рт. ст., что, как традиционно отмечается, сопровождается риском возникновения болевых ощущений, гематом, венозного застоя, отека руки, тромбоза, периферической невропатии. Следует отметить, что исходно значения САД нередко неизвестны, в связи с чем не исключается создание избыточного давления в манжете. Уменьшение нежелательных его эффектов, в том числе и за счет меньшего времени сдавливания, обеспечивается в случаях, когда давление в манжете снимается сразу после определения САД [11]. Сокращение времени измерения особенно актуально при оценке АД и наблюдении за больными в критических состояниях в отделениях интенсивной терапии или во время оперативных вмешательств [12, 13]. Это стимулировало в последнее время сравнительные исследования измерений АД во время инфляции и дефляции манжеты и разработку новых устройств измерения.

Одним из условий сравнения обсуждаемых методов является одинаковая скорость инфляции и дефляции манжеты, тогда как в большинстве

приборов инфляция манжеты происходит быстрее, а скорость дефляции нормируется. Так как параметры осцилляций в манжете на подъеме и спуске давления различаются, алгоритмы определения АД, хорошо работающие во время дефляции манжеты, могут недостаточно точно измерять АД во время инфляции [14].

Исследование D. Zheng и соавторов (2013) относится к числу первых, в которых проводилось сравнение результатов измерения АД осциллометрическим прибором с врачебными данными по ТК, как во время инфляции, так и при дефляции манжеты [15]. В исследовании участвовали 40 человек 20–60 лет без сердечно-сосудистой патологии. АД у каждого участника измерялось трижды. При повторных измерениях не обнаружено значимых различий (все  $p > 0,1$ ) в величинах АД (САД, ДАД и среднее АД — СрАД), полученных одним методом (аускультативным или осциллометрическим) или способом измерения (во время дефляции или инфляции манжеты). При измерении двумя экспертами по ТК САД во время инфляции было ниже на 2,6 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ), ДАД выше на 1,5 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ), а пульсовое давление ниже на 4,2 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Не было установлено различия и в СрАД между инфляцией и дефляцией ( $p = 0,7$ ). При этом СрАД для ТК рассчитывалось по стандартной формуле, в которой  $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3$ . Авторами делается обоснованный вывод о том, что «механическое поведение» плечевых артерий при инфляции манжеты и дефляции различно [15].

В то же время при автоматическом осциллометрическом измерении были получены результаты, отличные от регистрируемых экспертами: ДАД и СрАД на инфляции оказались существенно выше, чем на дефляции (на 6,7 и 3,2 мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,001$ ), тогда как пульсовое давление ниже на 7,5 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). При этом уровень САД на инфляции оказался ниже лишь на 0,8 мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Следует принять во внимание, что величина среднего давления, определяемого по ТК, является расчетной и зависит от значений САД и ДАД, тогда как при осциллометрии СрАД определяется непосредственно во время максимальной амплитуды осцилляций. Так, С. Liu и соавторы (2014) указывают разницу в значениях СрАД между инфляцией и дефляцией, равную 0,7 мм рт. ст., большую на инфляции ( $p < 0,001$ ) [14]. В то же время в исследовании D. Zheng и соавторов (2013) обнаружено различие в 4,6 раза большее (3,2 мм рт. ст.), которое также оказалось значимым [15]. В итоге высказывается обоснованное сомнение относительно преимуществ сопоставляемых методов.



Необходимость более детального анализа подтверждается и тем, что разница в показателях АД, измеренных во время инфляции и дефляции манжеты, зависит от возраста пациента. При сравнении групп пациентов молодого и пожилого возрастов ( $23,1 \pm 1,7$  и  $83,9 \pm 7,9$  года соответственно,  $M \pm \sigma$ ) установлено, что абсолютная разница в СрАД во время инфляции и дефляции манжеты ( $M \pm \sigma$ ) в первой группе составила  $2,9 \pm 2,6$  мм рт. ст., а во второй —  $6,3 \pm 5,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Около 50% пожилых людей имели абсолютную разницу в СрАД более 5 мм рт. ст., притом, что она могла достигать 11 мм рт. ст. [16]. В группе молодых пациентов абсолютная разница не зависела от величины СрАД, при этом оно при инфляции могло быть как выше, так и ниже, чем при дефляции. В группе пожилых лиц при небольших значениях СрАД (сопоставимого с АД в молодой группе), абсолютная разница также не зависела от величины СрАД, в то время как у лиц с более высоким его значением абсолютная разница возрастала. Авторы делают закономерный вывод о необходимости привлечения внимания клиницистов к значимости технических ограничений конкретных устройств при использовании их у пожилых людей, так как разница в показателях АД между инфляцией и дефляцией может оказаться клинически значимой и влиять на дальнейшую терапию.

Некоторыми исследователями обращается внимание на то, что разница в АД между инфляцией и дефляцией зависит и от величины АД. В частности, J. Sasaki и соавторы (2015) сравнили показатели АД, определенные при инфляции и дефляции манжеты у 175 пациентов в возрасте от 7 до 92 лет (в среднем  $56,5 \pm 22,2$  года,  $M \pm \sigma$ ), находящихся в палате интенсивной терапии [11]. Всего было выполнено 2981 измерение АД. По уровню САД, определенному во время дефляции манжеты, больные были разделены на три группы: с САД  $> 200$  мм рт. ст.; от 90 до 200 мм рт. ст.; и  $< 90$  мм рт. ст. При этом средняя величина ДАД во время дефляции в этих трех группах оказалась равной  $111,5 \pm 24$ ;  $80,1 \pm 15$  и  $45,6 \pm 11$  мм рт. ст. соответственно ( $M \pm \sigma$ ). Разница в АД определялась как АД на инфляции — АД на дефляции ( $M \pm \sigma$ ). Для САД она равнялась  $-7,7 \pm 11,8$ ;  $-0,6 \pm 8,8$  и  $4,1 \pm 6,9$  мм рт. ст. для сопоставляемых групп соответственно. При этом коэффициенты корреляции АД во время инфляции и дефляции были равны 0,65; 0,94 и 0,89 соответственно. Для ДАД соответствующая разница в АД равнялась ( $M \pm \sigma$ )  $6,4 \pm 8,8$ ;  $3,3 \pm 7,5$  и  $4,1 \pm 5,7$  мм рт. ст., при значениях коэффициента корреляции между инфляцией и дефляцией для ДАД, равных 0,93; 0,88, и 0,88 соответственно. Обращает

на себя внимание то, что значения ДАД на инфляции во всех группах были выше, чем на дефляции, и эта разница увеличивается по мере роста уровня АД. Различия в САД более выражены: при низком САД давление во время инфляции выше, а при высоком, наоборот, ниже, чем во время дефляции.

Вопрос о том, как объяснить существование разницы в уровнях АД между инфляцией и дефляцией и ее увеличение с возрастом и уровнем АД, остается предметом дискуссии. Одно из объяснений состоит в том, что во время дефляции манжеты при внешнем давлении выше систолического плечевая артерия выше манжеты полностью расширена давлением в условиях отсутствия кровотока. Во время инфляции манжеты САД может быть несколько ниже, потому что сохраняется некоторый поток крови для каждого сердечного сокращения перед достижением уровня САД. Различные механические реакции во время инфляции и дефляции наблюдали на артериях животных [17]. В исследованиях с количественной оценкой различных параметров плечевой артерии (в том числе площади поперечного сечения или диаметра) в широком диапазоне трансмурального давления *in vivo* подтверждено, что в момент, когда трансмуральное давление через артериальную стенку равно нулю, или когда внешнее давление равно СрАД, артерии имеют максимальную растяжимость [18–20]. Однако из этих исследований остается неясным, является ли внешнее давление, необходимое для закрытия просвета сосуда во время инфляции и дефляции, одинаковым.

Другие объяснения касаются разного влияния на сосуд окружающих мышц и других тканей [21], а также связаны с особенностями реактивности гладких мышц сосудов [20]. Признается, что регулирование системного АД и тонуса гладких мышц в артериальной стенке сбалансировано эндокринными, паракринными механизмами и может меняться с возрастом. Предполагается, что механические свойства стареющих артерий [22, 23] за счет изменения соотношения коллагена и эластина в артериальной стенке способствуют более высокой разнице СрАД в пожилом возрасте по сравнению с молодыми людьми. С возрастом механический стресс может по-разному влиять на функцию клеток эндотелия [23], высвобождение простагландинов [24, 25], эндотелина [26] и других вазоактивных веществ и отражаться на величине АД между инфляцией и дефляцией в различных возрастных группах.

Определенное значение в формировании обсуждаемых различий придается выраженности атеросклеротических поражений сосудов и артериальной жесткости. Поскольку распространенность последней возрастает по мере старения [27], более высо-

кая артериальная жесткость плечевой артерии у лиц пожилого возраста может привести к увеличению разницы систолического и среднего АД во время инфляции по отношению к дефляции, по сравнению с молодыми субъектами, которым не свойственна существенная разница АД при инфляции и дефляции. Выраженная артериальная жесткость рассматривается как основная причина псевдогипертензии. Считается, что ее обнаружение неинвазивным способом требует дальнейшего обследования таких пациентов. Ожидается, что оценка артериальной жесткости с использованием скорости пульсовой волны у субъектов с высокой разницей АД между инфляцией и дефляцией позволит уточнить интерпретацию полученных данных [28].

Приведенные материалы свидетельствуют, что вопрос о механизмах, доминирующих в формировании различий показателей АД во время инфляции и дефляции, не может считаться решенным. Не исключено, что различия в показателях АД, полученные во время инфляции и дефляции при осциллометрических измерениях, отразятся на оценочных значениях САД и ДАД [15, 17, 20]. Не вызывает сомнений, что обсуждаемые различия чаще регистрируются у лиц пожилого возраста и пациентов с АГ.

#### *Непрерывное измерение артериального давления*

Перечисленные выше методы предполагают дискретное измерение АД. Однако существуют ситуации, требующие НИАД, буквально от удара сердца к удару (beat-to-beat). До недавнего времени непрерывный мониторинг АД был возможен только при использовании артериальной катетеризации и прямого измерения давления. Риски, связанные с катетеризацией артерии, не могут недооцениваться, поэтому использование этого метода обычно ограничивается только ситуациями высокого риска [29]. Но даже среди хирургических пациентов с высоким риском почти в 50% случаев идля НИАД применяется неинвазивный метод измерения [30].

В 1973 году J. Reñáz предложил способ неинвазивного НИАД [31]. Небольшая манжета на пальце руки содержит источник света на одной стороне и инфракрасный приемник на противоположной. По величине поглощения света оценивается объем крови в пальце. Сигнал, полученный от подобного «плетизмографа», используется в цепи обратной связи, позволяющей регулировать давление в манжете так, чтобы сохранить объем крови постоянным, а сосуды в состоянии «сосудистой разгрузки». Форма сигнала от плетизмографа аналогична таковой от датчика инвазивного АД мониторинга. Позже

были предложены формулы для пересчета давления от артерий пальца к плечевым артериям, что позволило верифицировать метод. При втором подходе давление в пальцевой манжете калибруется давлением в манжете, расположенной на плече той же или контралатеральной руки (например, в приборе CNAР, Австрия). Такая калибровка должна выполняться по предложению производителя в интервале от 15 до 30 минут. Предлагается прибегать к более частым перекалибровкам (каждые 5 минут), которые оцениваются как более адекватные для обеспечения точности результатов [32].

Постоянное давление в пальце может сопровождаться венозным застоем дистальнее манжеты, возникновением «синдрома синего пальца», что способно ограничивать продолжительность мониторинга. Во избежание этого иногда используют два соседних пальца, что позволяет периодически переключать измерение с одного пальца на другой, избегая длительного венозного застоя. Мониторинг может быть существенно затруднен у пациентов с отеком пальца или низкой перфузией из-за низкого сердечного выброса, хронического сосудистого заболевания или периферической вазоконстрикции (гипотермия, шоковые состояния).

Другой подход для неинвазивного НИАД заключается в артериальной тонометрии. При ее использовании, как и при применении метода J. Reñáz, оцениваются пульсовые осцилляции АД. Манжета располагается на запястье и содержит над лучевой артерией датчик тонометра. Давление в манжете прижимает артерию к лучевой кости в такой степени, чтобы обеспечить ее плоское сжатие и контакт с артериальной стенкой без пережатия ее до окклюзии. Датчик тонометра регистрирует пульсовые изменения АД. Величина давления, необходимая для сжатия артерии, рассчитывается по сложному алгоритму, который включает в себя предварительное измерение САД, ДАД и пульсового давления [33].

Теоретически артериальная тонометрия имеет некоторые преимущества перед методом J. Reñáz. В частности, ввиду большего размера лучевой артерии технология должна быть менее чувствительной к неточностям, наблюдаемым при сосудистых заболеваниях и вазоконстрикции. В то же время в специально выполненных исследованиях подчеркиваются значения ряда технических трудностей, решение которых рассматривается как важное условие успешного внедрения данного метода. Они касаются прежде всего точности позиционирования датчика над радиальной артерией и калибровки с помощью более точного метода измерения АД [34].

### *Преимущества и ограничения непрерывного измерения артериального давления*

К недостаткам использования дискретного мониторинга АД в условиях отделений интенсивной терапии или в операционной относят риск позднего обнаружения или пропуска эпизодов гипотензии. В нескольких широкомасштабных обсервационных исследованиях показано, что не только глубина гипотензии, но и суммарная ее продолжительность ассоциированы с тяжелыми послеоперационными осложнениями, такими как инфаркт миокарда, инсульт или острая почечная недостаточность [35–37]. Мировой клинический опыт свидетельствует, что гипотензия ассоциирована с повышением заболеваемости и смертности, а возможность ее своевременного обнаружения и коррекции может сыграть важную роль в улучшении клинической ситуации и прогноза больных [38–40].

В исследованиях последних десятилетий подтверждена точность неинвазивного непрерывного мониторинга АД в сопоставлениях с инвазивным мониторингом, а также по сравнению с неинвазивным дискретным мониторингом у разных категорий больных [41–44]. Эти устройства показали возможность обнаружения гипотензивных событий раньше, чем при дискретном неинвазивном мониторинге АД, при котором давление обычно регистрируется не чаще, чем в режиме пятиминутных интервалов [45, 46].

Однако в литературе до сих пор дискутируется вопрос о точности приборов для неинвазивного НИАД. Так, в частности, прибор CNAP признается «достаточно точным» при использовании в сосудистой хирургии во время общей анестезии [47, 48], но одновременно отмечается его недостаточная точность по сравнению с данными неинвазивного дискретного контроля АД во время спинальной анестезии при кесаревом сечении [49]. В другом исследовании показано, что прибор Portapres (Finapres Medical Systems, Нидерланды), по сравнению с одновременным инвазивным измерением АД, точно определяет его в состоянии покоя или при низких уровнях физической нагрузки, но при увеличении последней его точность ухудшается [50].

В обзоре S. H. Kim и соавторов (2014), суммировавшем 28 исследований у 919 пациентов, проанализирована точность разных приборов для неинвазивного НИАД по сравнению с инвазивным измерением АД [51]. В этих исследованиях приборы тестировались по методологии Бланда–Альмана, тогда как в настоящее время предпочтение отдается более точной методологии Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI).

По мнению авторов, многие из приборов не обеспечивают необходимой точности измерения АД по стандарту ААМІ, что может иметь негативные последствия в клинических ситуациях, когда результаты НИАД используются для принятия решений по ведению больных [51]. В комментарии к этой статье подчеркивается актуальность разработки общепринятых стандартов оценки точности для новых поколений мониторов [52].

Таким образом, суммированные в настоящем обзоре материалы, посвященные существующим методам неинвазивного контроля уровня АД, отражают как их достоинства, так и ограничения, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области.

### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

### **Список литературы / References**

1. Nitzan M, Adar Y, Hoffman E, Shalom E, Engelberg S, Ben-Dov IZ et al. Comparison of systolic blood pressure values obtained by photoplethysmography and by Korotkoff sounds. *Sensors*. 2013;13(11):14797–14812.
2. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiology Clinics*. 2010;28(4):571–586.
3. Geddes LA, Voelz M, Combs C, Reiner D, Babbs CF. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann Biomed Eng*. 1982;10(6):271–280.
4. Amore JN, Vacher E, Murray IC, Mieke S, King ST, Smith FE et al. Effect of the shapes of the oscillometric pulse amplitude envelopes and their characteristic ratios on the differences between auscultatory and oscillometric blood pressure measurements. *Blood Press Monit*. 2007;12(5):297–305.
5. Yang F, Chen F, Zhu M, Chen A, Zheng D. Significantly reduced blood pressure measurement variability for both normotensive and hypertensive subjects: effect of polynomial curve fitting of oscillometric pulses. *BioMed Res Intern*. 2017;2017:5201069, <https://doi.org/10.1155/2017/5201069>.
6. Рогоза А. Н., Гориева Ш. Б. Возможности автоматических осциллометрических приборов при измерении артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2012;4:40–43 [Rogoza AN, Goriyeva ShB. The capacities of automated oscillometric blood pressure measuring devices in patients with atrial fibrillation. *Systemic Hypertension*. 2012;4:40–43. In Russian].
7. Тихоненко В. М. Достоинства метода Короткова при мониторинге артериального давления. Вестник аритмологии. 2005;40:36–38 [Tikhonenko VM. Advantages the Korotkoff method in monitoring of arterial pressure. *Vestnik Arrhythmologii = Arrhythmology Bulletin*. 2005;40:36–38. In Russian].
8. Иванов С. Ю., Бондаренко Б. Б. Сравнительная точность измерения артериального давления аускультативным и осциллометрическим методом. Бюллетень ФЦСКЭ. 2011;3:12–20 [Ivanov SY, Bondarenko BB. Comparative accuracy of the blood pressure measurement with auscultatory and oscillographic methods. *Bulleten Almazov FHBEC = Bulletin of the Almazov Centre (Translational Medicine)*. 2011;3:12–20. In Russian].
9. Watanabe N, Bando YK, Kawachi T, Yamakita H, Futatsuyama K, Honda Y et al. Development and validation of a novel



cuff-less blood pressure monitoring device. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(6):631–642.

10. Sheshadri V, Tiwari AK, Nagappa M, Venkatraghavan L. Accuracy in blood pressure monitoring: The effect of noninvasive blood pressure cuff inflation on intra-arterial blood pressure values. *Anesth Essays Res.* 2017;11(1):169–173.

11. Sasaki J, Kikuchi Y, Usuda T, Hori S. Validation of inflationary noninvasive blood pressure monitoring in the emergency room. *Blood Press Monit.* 2015;20(6):325–9.

12. Alpert BS. Validation of the Welch Allyn SureBP (inflation) and StepBP (deflation) algorithms by AAMI standard testing and BHS data analysis. *Blood Press Monit.* 2011;16(2):96–98.

13. Yamashita A, Irikoma S. Comparison of inflationary non-invasive blood pressure (iNIBP) monitoring technology and conventional deflationary non-invasive blood pressure (dNIBP) measurement in detecting hypotension during cesarean section. *JA Clin Rep.* 2018;4(1):5. doi:10.1186/s40981-017-0145-y

14. Liu C, Zheng D, Griffiths C, Murray A. Oscillometric waveform difference between cuff inflation and deflation during blood pressure measurement. *Computing Cardiol.* 2014;41:849–852.

15. Zheng D, Pan F, Murray A. Effect of mechanical behaviour of the brachial artery on blood pressure measurement during both cuff inflation and cuff deflation. *Blood Press Monit.* 2013;18(5):265–271.

16. Fabian V, Havlik J, Dvorak J, Kremen V, Sajgalik P, Bellamy V et al. Differences in mean arterial pressure of young and elderly people measured by oscillometry during inflation and deflation of the arm cuff. *Biomed Tech (Berl).* 2016;61(6):611–621. doi:10.1515/bmt-2015-0098

17. Vychytil J, Moravec F, Kochova P, Kuncova J, Sviglerova J. Modelling of the mechanical behaviour of porcine carotid artery undergoing inflation-deflation test. *Appl Comput Mech.* 2010;4:251–262.

18. Drzewiecki G, Pilla JJ. Noninvasive measurement of the human brachial artery pressure-area relation in collapse and hypertension. *Ann Biomed Eng.* 1998;26(6):965–974.

19. Bank AJ, Kaiser DR, Rajala S, Cheng A. In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation. *Circulation.* 1999;100(1):41–47.

20. Foran TG, Sheahan NF. Compression of the brachial artery in vivo. *Physiol Meas.* 2004;25(2):553–564.

21. Bassez S, Flaud P, Chauveau M. Modeling of the deformation of flexible tubes using a single law: application to veins of the lower limb in man. *J Biomech Eng.* 2001;123(1):58–65.

22. Cecelja M, Chowienzyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(4):cvd.2012.012016. doi:10.1258/cvd.2012.012016

23. Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, Mørkedal B, Vatten L, Wisløff U et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 fitness study. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(4):531–540.

24. Frangos JA, Eskin SG, McIntire LV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science.* 1985;227(4693):1477–1479.

25. Grabowski EF, Jaffe EA, Weksler BB. Prostacyclin production by cultured endothelial cell monolayers exposed to step increases in shear stress. *J Lab Clin Med.* 1985;105(1):36–43.

26. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):859–864.

27. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension.* 2015;65(2):252–256.

28. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS et al. Association between arterial

stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001;32(2):454–460.

29. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care.* 2002;6(3):199–204. doi:10.1186/cc1489

30. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care.* 2011;15(4):R197. doi:10.1186/cc10364

31. Peñáz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering. Dresden. 1973. 104 p.

32. Lakhal K, Martin M, Faiz S, Ehrmann S, Blanloeil Y, Asehnoune K et al. The CNAP finger cuff for noninvasive beat-to-beat monitoring of arterial blood pressure: an evaluation in intensive care unit patients and a comparison with 2 intermittent devices. *Anesth Analg.* 2016;123(5):1126–1135.

33. Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, Yamamura T, Winter DC, Eckerle JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology.* 1991;75(2):333–340.

34. Hansen S, Staber M. Oscillometric blood pressure measurement used for calibration of the arterial tonometry method contributes significantly to error. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(9):781–787.

35. Walsh M, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2013;119(3):507–515.

36. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47–65.

37. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515–523.

38. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KG, Kalkman CJ, Kappelle LJ et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology.* 2012;116(3):658–664.

39. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100(1):4–10.

40. Tassoudis V, Vretzakis G, Petsiti A, Stamatou G, Bouzia K, Melekos M et al. Impact of intraoperative hypotension on hospital stay in major abdominal surgery. *J Anesth.* 2011;25(4):492–499.

41. Schramm C, Baat L, Plaschke K. Continuous noninvasive arterial pressure: assessment in older and high-risk patients under analgesic sedation. *Blood Press Monit.* 2011;16(6):270–276.

42. Ilić C, Bauer M, Berg P, Rosenberg J, Hedderich J, Bein B et al. Investigation of the agreement of a continuous noninvasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *Br J Anaesth.* 2012;108(2):202–210.

43. Akkermans J, Diepeveen M, Ganzevoort W, van Montfrans GA, Westerhof BE, Wolf H. Continuous non-invasive blood pressure monitoring, a validation study of Nexfin in a pregnant population. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(2):230–242.

44. Eeftink Schattenkerk DW, van Lieshout JJ, van den Meiracker AH, Wesseling KR, Blanc S, Wieling W et al. Nexfin noninvasive continuous blood pressure validated against Riva-Rocci/Korotkoff. *Am J Hypertens.* 2009;22(4):378–383.

45. Chen G, Chung E, Meng L, Alexander B, Vu T, Rinehart J et al. Impact of non invasive and beat-to-beat arterial pressure



monitoring on intraoperative hemodynamic management. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(2):133–140.

46. Benes J, Simanova A, Tovarnicka T, Sevcikova S, Kletecka J, Zatloukal J et al. Continuous non-invasive monitoring improves blood pressure stability in upright position: randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2015;29(1):11–17.

47. Hahn R, Rinösl H, Neuner M, Kettner SC. Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP™; 500) during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2012;108(4):581–585.

48. Biais M, Vidil L, Rouillet S, Masson F, Quinart A, Revel P et al. Continuous non-invasive arterial pressure measurement: evaluation of CNAP device during vascular surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(7–8):530–535.

49. McCarthy T, Telec N, Dennis A, Griffiths J, Buettner A. Ability of non-invasive intermittent blood pressure monitoring and a continuous non-invasive arterial pressure monitor (CNAP™) to provide new readings in each 1-min interval during elective caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2012;67(3):274–279.

50. Eckert S, Horstkotte D. Comparison of Portapres non-invasive blood pressure measurement in the finger with intra-aortic pressure measurement during incremental bicycle exercise. *Blood Press Monit.* 2002;7(3):179–183.

51. Kim SH, Lilot M, Sidhu KS, Rinehart J, Yu Z, Canales C et al. Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1080–1097.

52. Fortin J, Lerche K, Flot-zinger D, O'Brien T. Is the standard supplied by the Association for the Advancement of Medical Instrumentation the measure of all things for noninvasive continuous hemodynamic devices? *Anesthesiology.* 2015;122(1):208–209.

#### **Информация об авторах**

Иванов Сергей Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Author information**

Sergey Yu. Ivanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Boris B. Bondarenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Laboratory of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.

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

## Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов

**Д. Ю. Платонов, С. Н. Бельдиев**

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

**Контактная информация:**

Бельдиев Сергей Николаевич,  
ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»  
Минздрава России,  
ул. Советская, д. 4, Тверь,  
Россия, 170100.  
E-mail: sbeldiev@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
02.11.17 и принята к печати 23.03.18.*

### Резюме

В статье обсуждаются четыре положения, которые содержатся в согласованном мнении российских экспертов по ведению артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше, а также у пациентов со старческой астенией. Эти положения касаются рекомендаций по пороговым и целевым уровням артериального давления, по выбору стартовой терапии (монотерапии или комбинированной терапии) и доз (высоких или низких) препаратов при инициации лечения у пациентов 80 лет и старше без признаков старческой астении и при наличии таких симптомов. По мнению авторов, данные положения требуют некоторой коррекции, так как не полностью соответствуют результатам исследования HYVET. Вызывают сомнения и споры уровень доказанности ряда положений и класс рекомендаций. В представленной статье авторы приводят сопоставление с Европейскими рекомендациями 2013 года, в качестве обоснования дается анализ крупных рандомизированных клинических исследований и метаанализов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, пожилой и старческий возраст, синдром старческой астении

*Для цитирования:* Платонов Д. Ю., Бельдиев С. Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):646–653. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-646-653

---

---

## Arterial hypertension management in patients over 80 years old: comment on the position agreement of the Russian experts

**D. Ju. Platonov, S. N. Bel'diev**  
Tver State Medical University, Tver, Russia

**Corresponding author:**  
Sergey N. Bel'diev,  
Tver State Medical University,  
4 Sovetskaja street, Tver, 170100 Russia.  
E-mail: sbeldiev@yandex.ru

*Received 2 November 2017;  
accepted 23 March 2018.*

---

---

### Abstract

The article discusses four statements of the position agreement of the Russian experts on the treatment of arterial hypertension in patients over 80 years old, as well as in patients with senile asthenia. These statements consider recommendations on the threshold and target blood pressure levels, on the initial antihypertensive therapy (monotherapy or combination therapy), the initial doses of the drugs (low or high) in patients over 80 years old with or without senile asthenia. The authors believe that these statements require some correction as they do not fully correspond to the results of the HYVET trial. The level of evidence and recommendation class stated in the position agreement are disputable and give rise to doubt. The authors compare the position agreement by the Russian experts and European guidelines 2013 and present the evidence of the large randomized clinical trials and meta-analyses.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, older age, senile asthenia

*For citation: Platonov DJu, Bel'diev SN. Arterial hypertension management in patients over 80 years old: comment on the position agreement of Russian experts. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):646–653. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-646-653*

В начале 2017 года в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликовано согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии «Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией» [1]. В тексте документа подчеркивается, что в настоящее время исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial [2]) «остается единственным рандомизированным клиническим исследованием, в ходе которого решался вопрос о пользе антигипертензивной терапии (АГТ) в возрастной группе  $\geq 80$  лет», и «современные рекомендации по ведению артериальной гипертензии

(АГ) у лиц  $\geq 80$  лет основаны на результатах исследования HYVET» [1]. При этом в заключительной части документа содержатся четыре положения, которые, на наш взгляд, не полностью согласуются с приведенными утверждениями и результатами исследования HYVET:

«Назначение медикаментозной АГТ пациентам  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без синдрома старческой астении — ССА) рекомендуется при систолическом артериальном давлении (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

У лиц, принимающих АГТ и достигших 80 лет, следует продолжать лечение при условии его хорошей переносимости (Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Необходимо наблюдение

на предмет выявления ССА для коррекции стратегии лечения.

Для пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется достижение целевого САД 150–140 мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

У пациентов  $\geq 80$  лет начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе» [1].

### Уровень доказанности: А или В?

Первое, что вызывает вопросы, — «Класс рекомендаций I, уровень доказанности A», присвоенный двум из четырех процитированных положений. В Европейских рекомендациях по ведению АГ 2013 года приведено аналогичное по содержанию положение с таким же классом рекомендаций, но с уровнем доказанности B, а не A: «У лиц старше 80 лет с исходным САД  $\geq 160$  мм рт. ст. рекомендуется снижать САД до 150–140 мм рт. ст. при условии, что они находятся в хорошем физическом и психическом состоянии (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B)» [3]. Согласно критериям, которые используются в Европейских клинических рекомендациях, класс I означает, что имеются доказательства и/или общее согласие, что данный вид лечения или процедура выгодны, полезны, эффективны. При этом уровень доказанности A означает, что та или иная рекомендация основана на данных, полученных в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) или метаанализах, тогда как уровень доказанности B свидетельствует о том, что рекомендация основана на данных одного РКИ или на данных крупных нерандомизированных исследований [3].

В тексте Европейских рекомендаций 2013 года процитированное выше положение подкреплено ссылкой только на одно РКИ — HYVET. В приведенной там же краткой характеристике исследования сообщается, что в него включались пациенты  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии с исходным САД  $\geq 160$  мм рт. ст. На фоне активной АГТ с целевым САД  $< 150$  мм рт. ст. (и средним достигнутым уровнем 144 мм рт. ст.) отмечалось значительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и общей смертности (по сравнению с приемом плацебо) [3]. Из приведенной характеристики ясно, что рекомендация снижать САД с исходного уровня  $\geq 160$  мм рт. ст. до 150–140 мм рт. ст. у пациентов старше 80 лет,

находящихся в хорошем физическом и психическом состоянии, убедительно обоснована результатами исследования HYVET и поэтому вполне заслуживает класса I и уровня доказанности B.

Европейские эксперты подчеркивают, что до опубликования в 2008 году результатов РКИ HYVET не было прямых доказательств эффективности АГТ у больных АГ старше 80 лет [3]. Действительно, метаанализ INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials, 1999) [4], продемонстрировавший снижение риска ССО при назначении АГТ пациентам  $\geq 80$  лет, может рассматриваться лишь как косвенное доказательство, так как в нем представлены не РКИ, посвященные лечению АГ у лиц  $\geq 80$  лет, а подгруппы пациентов  $\geq 80$  лет, извлеченные из нескольких РКИ, в которых принимали участие больные АГ разного возраста, в основном моложе 80 лет. Результаты пилотного РКИ HYVET (HYVET-Pilot, 2003) [5], включавшего только пациентов  $\geq 80$  лет и продемонстрировавшего снижение риска инсульта под влиянием АГТ (по сравнению с отсутствием лечения), тоже не могут считаться убедительным доказательством эффективности АГТ в данной возрастной группе: в отличие от двойного слепого, плацебо-контролируемого РКИ HYVET, исследование HYVET-Pilot было открытым и существенно уступало исследованию HYVET как по числу участников (3845 чел. — в HYVET; 1283 чел. — в HYVET-Pilot), так и по продолжительности (медиана наблюдения 1,8 года — в HYVET; средняя длительность 13 месяцев — в HYVET-Pilot) [2, 5].

Главная же особенность метаанализа INDANA и РКИ HYVET-Pilot, не позволяющая рассматривать их результаты как бесспорное доказательство эффективности АГТ у лиц  $\geq 80$  лет, состоит в том, что и в метаанализе, и в РКИ HYVET-Pilot была выявлена тенденция к повышению общей смертности на фоне АГТ по сравнению с приемом плацебо или отсутствием лечения [4, 5]. Более того, при объединении результатов метаанализа INDANA и РКИ HYVET-Pilot повышение показателя общей смертности достигало статистически значимого уровня: относительный риск 1,15; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,31 [6]. Опасения относительно возможного неблагоприятного влияния АГТ на общую смертность пациентов  $\geq 80$  лет были рассеяны только после появления результатов исследования HYVET, продемонстрировавшего благоприятное влияние АГТ как на сердечно-сосудистые исходы, так и на смертность от всех причин [2].

В 2009–2010 годах были опубликованы два метаанализа [6, 7], обобщившие данные исследований



HYVET и HYVET-Pilot, а также большую часть данных, включенных в метаанализ INDANA. Результаты обоих метаанализов подтвердили установленное ранее благоприятное влияние АГТ на риск ССО у больных АГ  $\geq 80$  лет [6, 7]. При этом влияние АГТ на общую смертность, по сравнению с приемом плацебо или отсутствием лечения, оказалось нейтральным: согласно результатам метаанализа 2009 года, относительный риск смерти от всех причин составил 0,98 (95 % ДИ 0,87–1,10) [7]; в метаанализе 2010 года был получен весьма близкий показатель — 1,06 (95 % ДИ 0,89–1,25) [6].

Таким образом, к моменту выхода в свет Европейских рекомендаций по ведению АГ 2013 года эффективность и безопасность АГТ у лиц  $\geq 80$  лет была убедительно подтверждена результатами не только РКИ HYVET [2], но и двух метаанализов [6, 7]. В связи с этим возникает вопрос, почему в сформулированной европейскими экспертами рекомендации по лечению АГ у лиц старше 80 лет ссылка на исследование HYVET не дополнена ссылками на метаанализы, что позволило бы повысить уровень доказанности В до уровня доказанности А? Вероятнее всего, это связано с методологическими ограничениями метаанализа INDANA и РКИ HYVET-Pilot, ставших, наряду с РКИ HYVET, составной частью метаанализов 2009–2010 годов, но при этом явно уступающих последнему по значимости, вследствие чего результаты РКИ HYVET представляются вполне достаточными для обоснования рекомендаций по лечению АГ у лиц  $\geq 80$  лет.

Другим возможным объяснением является то, как сформулирована европейская рекомендация по лечению АГ у лиц старше 80 лет. В отличие от российских коллег, европейские эксперты не стали формулировать отдельные положения об исходном САД, при котором назначается АГТ, и о целевом САД, а свели их в единую рекомендацию. В подавляющем большинстве исследований, данные которых вошли в метаанализы 2009–2010 годов, исходное САД составляло  $\geq 160$  мм рт. ст. [2, 4–7]. Соответственно, метаанализы, продемонстрировав снижение риска ССО и нейтральное влияние АГТ на общую смертность, вполне могут служить обоснованием для рекомендации назначать АГТ при САД  $\geq 160$  мм рт. ст., в связи с чем такая рекомендация приобретает уровень доказанности А.

В то же время далеко не во всех включенных в метаанализы исследованиях целевой диапазон САД 150–140 мм рт. ст. был достигнут большинством участников. Как отмечалось выше, этого удалось добиться в РКИ HYVET, в котором при целевом уровне САД  $< 150$  мм рт. ст. средний достиг-

нутый уровень составил 144 мм рт. ст. [2]. Вместе с тем в РКИ HYVET-Pilot, втором после HYVET по числу участников, при точно таком же целевом САД ( $< 150$  мм рт. ст.) средний достигнутый уровень составил около 152 мм рт. ст., то есть более чем у половины получавших АГТ САД оставалось выше диапазона 150–140 мм рт. ст. [5]. Следовательно, рекомендация снижать САД у лиц  $\geq 80$  лет до 150–140 мм рт. ст. подкреплена результатами РКИ HYVET, но не метаанализов, и европейские эксперты не стали ссылаться на них вполне обоснованно.

В согласованном мнении российских экспертов положение об исходном САД, при котором назначается АГТ, и положение о целевом САД даны отдельно, что позволяет присвоить каждому свой уровень доказанности: первому — А, второму — В. Вместе с тем в тексте российского документа не упоминаются ни метаанализы 2009–2010 годов, ни иные метаанализы или РКИ (за исключением HYVET), посвященные применению АГТ у пациентов  $\geq 80$  лет, и при этом подчеркивается, что исследование HYVET является единственным РКИ, в ходе которого решался вопрос о пользе АГТ в возрастной группе  $\geq 80$  лет [1]. В результате уровень доказанности А, сопровождающий рекомендацию назначать АГТ пациентам  $\geq 80$  лет (без ССА) при САД  $\geq 160$  мм рт. ст., будучи обоснованным по сути, с формальной точки зрения выглядит необоснованным, так как соответствующие ссылки в тексте и источники в списке литературы отсутствуют. При этом уровень доказанности А для рекомендации снижать САД у пациентов  $\geq 80$  лет (без ССА) до 150–140 мм рт. ст. остается необоснованным ни по форме, ни по сути вследствие объективного отсутствия многочисленных РКИ или метаанализов, посвященных ответу на вопрос об оптимальном целевом САД для больных АГ  $\geq 80$  лет. Впрочем, не исключено, что авторы отечественного документа придерживаются иной классификации уровней доказанности, отличной от приведенной в Европейских рекомендациях 2013 года. Однако судить об этом затруднительно, так как в тексте не сообщается, что подразумевается под тем или иным уровнем доказанности.

#### **Класс рекомендаций и уровень доказанности: Па и С или I и В?**

В соответствии с согласованным мнением российских экспертов, рекомендация продолжать хорошо переносимую АГТ при достижении пациентом 80-летнего возраста имеет класс Па и уровень доказанности С [1]. Так как при этом рекомендуется наблюдение на предмет выявления ССА для

коррекции стратегии лечения, очевидно, что рекомендация продолжать АГТ относится к пациентам  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА), то есть относящимся к той же категории, что и пациенты, принимавшие участие в РКИ HUYVET.

В 2013 году европейские эксперты сформулировали аналогичную рекомендацию (продолжать назначенную ранее АГТ при достижении пациентом 80-летнего возраста при условии хорошей переносимости лечения) с точно таким же классом (IIa) и уровнем доказанности (C) [3]. Согласно критериям, которые были использованы экспертами, класс IIa означает, что большинство доказательств/мнений говорит о пользе/эффективности лечения или процедуры. Уровень доказанности C означает, что рекомендация основана на мнении экспертов и/или результатах небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров [3].

Таким образом, в 2013 году европейские эксперты рассматривали рекомендацию продолжать АГТ у пациентов  $\geq 80$  лет как менее сильную и обоснованную (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C), по сравнению с рекомендацией назначать АГТ пациентам  $\geq 80$  лет (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [3]. При этом эксперты считали, что последняя рекомендация обоснована результатами РКИ HUYVET, тогда как первая — нет (судя по присвоенному ей уровню доказанности C) [3].

Сомнения в том, как следует трактовать данные РКИ HUYVET, появились еще в 2008 году, сразу вслед за опубликованием его результатов [8, 9]. Авторы критических откликов обратили внимание на беспрецедентно высокое число участников, которые до включения в исследование уже получали АГТ, и высказали предположение, что это могло быть обусловлено особенностями дизайна исследования

[8, 9]. Как известно, протокол исследования предусматривал 2-месячный «отмывочный» период, в течение которого отменялась предшествующая АГТ (если таковая до этого проводилась) и назначалось плацебо. Если по истечении указанного срока САД в положении сидя составляло  $\geq 160$  мм рт. ст., пациентам в рандомизированном порядке назначалась АГТ либо плацебо [2].

В итоге оказалось, что из 3845 участников исследования только 1359 (35,3 %) не получали АГТ ранее, а остальные 2486 (64,7 %) уже получали ее до включения в исследование [2]. Таким образом, сформировалась подгруппа больших размеров (почти 2/3 от общего числа участников), в которой в половине случаев предшествующая АГТ была продолжена, а в половине случаев — отменена (заменена на плацебо). Подчеркивая этот факт, авторы критических откликов отмечали, что положительные результаты исследования HUYVET в виде снижения частоты ССО и общей смертности могут указывать не столько на целесообразность назначения АГТ лицам  $\geq 80$  лет, сколько на нецелесообразность ее прекращения в этом возрасте, в связи с чем для ответа на вопрос, полезно ли начинать АГТ после 80 лет, необходим анализ в подгруппах [8, 9].

К 2013 году, когда вышли в свет Европейские рекомендации по ведению АГ, результаты такого анализа еще не были опубликованы, поэтому не было достаточных оснований для присвоения рекомендации продолжать АГТ после 80 лет уровня доказанности более высокого, чем уровень C.

Год спустя, в 2014 году, результаты такого анализа были наконец опубликованы, правда, в сокращенной форме — без исходных данных, только в виде показателей относительного риска [10]. Согласно полученным результатам (табл.), в подгруппе больных, которым АГТ была назначена впервые, отмечалось статистически значимое снижение ри-

Таблица

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ (АГТ VS ПЛАЦЕБО)  
У БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ HUYVET**

| Неблагоприятные<br>исходы       | Относительный риск<br>(95-процентный доверительный интервал) |                                                         |                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                 | Все больные<br>(n = 3845)                                    | Больные,<br>начавшие получать АГТ<br>впервые (n = 1359) | Больные,<br>получавшие АГТ<br>ранее (n = 2486) |
| Все сердечно-сосудистые события | 0,66 (0,53–0,82)                                             | 0,69 (0,48–0,99)                                        | 0,65 (0,50–0,86)                               |
| Сердечная недостаточность       | 0,36 (0,22–0,58)                                             | 0,28 (0,12–0,65)                                        | 0,42 (0,23–0,76)                               |
| Инсульт                         | 0,70 (0,49–1,01)                                             | 0,73 (0,39–1,36)                                        | 0,69 (0,44–1,07)                               |
| Сердечно-сосудистая смертность  | 0,77 (0,60–1,01)                                             | 0,94 (0,61–1,47)                                        | 0,69 (0,50–0,97)                               |
| Общая смертность                | 0,79 (0,65–0,95)                                             | 0,95 (0,69–1,31)                                        | 0,71 (0,56–0,90)                               |

Примечание: АГТ — антигипертензивная терапия.

ска сердечно-сосудистых событий в целом, в том числе сердечной недостаточности, а также отчетливая тенденция к снижению риска инсульта. Благоприятное влияние АГТ на сердечно-сосудистую и общую смертность оказалось маловыраженным (статистически незначимое снижение на 6 и 5 % соответственно), однако важно, что тенденции к повышению смертности не наблюдалось, что свидетельствует о безопасности назначения АГТ лицам  $\geq 80$  лет. В подгруппе пациентов, получавших АГТ до включения в исследование, тоже отмечалось статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистых событий в целом, в том числе сердечной недостаточности, а также отчетливая тенденция к снижению риска инсульта. В то же время в отличие от подгруппы лиц, которым АГТ была назначена впервые, в подгруппе пациентов, получавших АГТ ранее, наблюдалось выраженное статистически значимое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (на 31 и 29 % соответственно) [10].

Не исключено, что столь выраженный благоприятный эффект (к тому же проявившийся в сравнительно короткие сроки — медиана наблюдения 1,8 года) обусловлен в первую очередь тем, что в контрольной подгруппе предшествующая АГТ была заменена на прием плацебо, что привело к существенному и быстрому нарастанию частоты смертельных исходов. Как бы то ни было, можно утверждать, что анализ в подгруппах представил убедительные доказательства в пользу того, чтобы продолжать ранее начатую АГТ у пациентов  $\geq 80$  лет (при условии ее хорошей переносимости и отсутствии признаков ССА). Причем эти доказательства даже более весомы, чем полученные в исследовании HYVET доказательства в пользу того, чтобы начинать АГТ у лиц данной возрастной группы.

Учитывая результаты анализа 2014 года, пометка «Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C», сопровождающая рекомендацию продолжать АГТ после 80 лет, выглядит в настоящее время анахронизмом. На наш взгляд, имеются достаточные основания, чтобы придать данной рекомендации более высокий статус: класс I, уровень доказанности B.

#### **Стартовая монотерапия: доза низкая или невысокая?**

В последнем из четырех разбираемых положений сделан акцент на том, что у пациентов  $\geq 80$  лет следует начинать АГТ не просто с монотерапии, а с низкой дозы одного препарата, при этом комбинированная терапия не должна назначаться на старте лечения [1].

В марте 2016 года был опубликован документ, отражающий мнение экспертов Европейского общества артериальной гипертензии и Общества гериатрической медицины Евросоюза по ведению АГ у лиц  $\geq 80$  лет и «хрупких» (frail) пациентов [11]. В данном документе, послужившем стимулом для подготовки согласованного мнения российских экспертов, положение о стартовой АГТ сформулировано несколько иначе. Европейские эксперты указывают на то, что у лиц в возрасте  $\geq 80$  лет не следует начинать АГТ с высокой дозы одного препарата или с комбинированной терапии, при этом последняя может быть назначена только при неэффективности стартовой монотерапии в низкой дозе [11]. Иными словами, европейские эксперты, в отличие от российских коллег, не настаивают на том, что АГТ должна начинаться именно с низкой дозы одного препарата, подчеркивая только, что эта доза не должна быть высокой. За год до появления европейского согласительного документа группа авторов, участвовавших в его создании, предложила алгоритм ведения лиц  $\geq 80$  лет с АГ [12]. Согласно алгоритму, стартовая низкодозовая монотерапия показана «хрупким» пациентам (то есть пациентам с ССА), тогда как «крепким» (robust) пациентам (без признаков ССА) рекомендована стартовая монотерапия без указаний на то, что доза препарата должна быть низкой [12].

Причина, по которой европейские эксперты не настаивают на стартовой монотерапии исключительно в низкой дозе, связана с особенностями проведения РКИ HYVET. В соответствии с его протоколом, пациентам сначала назначался индапамид замедленного высвобождения (sustained release — SR) в дозе 1,5 мг/сут [2]. В дальнейшем, если на монотерапии не удавалось достичь целевого САД  $< 150$  мм рт. ст., к индапамиду SR добавлялся периндоприл в дозе 2 мг/сут, и эта доза в последующем, при недостаточном эффекте, увеличивалась до 4 мг/сут [2].

Используемые в настоящее время терапевтические дозы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, включая индапамид SR 1,5 мг/сут, по сложившейся традиции именуются «низкими», так как являются низкими по отношению к тем дозам, которые многие годы назад применялись для лечения АГ [13]. Вместе с тем в прямых сравнительных исследованиях показано, что по способности снижать САД индапамид SR 1,5 мг/сут сопоставим с эналаприлом 20 мг/сут, кандесартаном 8 мг/сут и амлодипином 5 мг/сут [14, 15]. В повседневной практике и в клинических исследованиях индапамид SR 1,5 мг/сут применяется наравне с такими препаратами других групп, как



например, бисопролол 5–10 мг/сут, фозиноприл 20–40 мг/сут, рилменидин 1–2 мг/сут, амлодипин 5–10 мг/сут [16].

Перечисленные дозы не считаются низкими: так, в руководстве по ведению АГ, подготовленном в 2014 году международной группой экспертов, к низким отнесены дозы эналаприла 5 мг/сут, кандесартана 4 мг/сут, фозиноприла 10 мг/сут, амлодипина 2,5 мг/сут, составляющие в среднем 1/4 от максимальной суточной дозы [17]. Исходя из этого принципа, низкой следовало бы считать дозу индапамида 0,625 мг/сут (1/4 от дозы 2,5 мг/сут). Примечательно, что начальная суточная доза периндоприла в исследовании HYVET составляла 2 мг (1/4 от максимальной суточной дозы 8 мг), и именно такие дозы индапамида (0,625 мг) и периндоприла (2 мг) используются в фиксированных комбинациях, которые получили наименование «низкодозовые» [18]. Нельзя не учитывать и того факта, что для пациентов с ССА характерна склонность к ортостатической гипотензии [1], при наличии которой рекомендуется избегать назначения диуретиков (а также препаратов с вазодилатирующими свойствами и антагонистов кальция), отдавая предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторам рецепторов к ангиотензину II [19]. Применительно к таким пациентам доза индапамида SR 1,5 мг/сут вряд ли может рассматриваться как «низкая».

Следовательно, назначавшаяся в исследовании HYVET стартовая доза индапамида SR 1,5 мг/сут, по традиции именуемая «низкой», но по антигипертензивной эффективности не уступающая средним терапевтическим дозам препаратов других групп, не вполне укладывается в рамки сформулированного российскими экспертами положения, согласно которому «у пациентов  $\geq 80$  лет начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата» [1]. На наш взгляд, данное положение целесообразно конкретизировать так, чтобы у пациентов  $\geq 80$  лет в хорошей физической и психической форме стартовая монотерапия не оказалась чрезмерно осторожной, а у пациентов с синдромом старческой астении — неоправданно избыточной.

Учитывая изложенное, представляется более корректным сформулировать четыре рассмотренных положения следующим образом:

- Назначение медикаментозной АГТ пациентам  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА) рекомендуется при САД  $\geq 160$  мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [2, 6, 7].

- У лиц, принимающих АГТ и достигших 80 лет, следует продолжать лечение при условии его хоро-

шей переносимости (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [2, 10]. Необходимо наблюдение на предмет выявления ССА для коррекции стратегии лечения.

- Для пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется достижение целевого САД 150–140 мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [2].

- У пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА) начинать АГТ следует с невысокой дозы одного препарата, а у пациентов с ССА — с низкой дозы одного препарата (не более 1/4 от максимальной терапевтической дозы). Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., Шарашкина Н. В., Остапенко В. С. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8–21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21 [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, Sharashkina NV, Ostapenko VS. Arterial hypertension management in patients older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8–21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21. In Russian].
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887–98. doi:10.1056/NEJMoa0801369
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281–357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
4. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R et al. for the INDANA Group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 1999;353(9155):793–6. doi:10.1016/S0140-6736(98)08127-6
5. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al.; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens. 2003;21(12):2409–17.
6. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2010;28(7):1366–72. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9c5
7. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database of



Systematic Reviews. 2009; 4: CD000028. doi:10.1002/14651858.CD000028.pub2

8. Thien T, Deinum J. Treatment of hypertension in people over 80 years should not be discontinued [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(31):1713–6.

9. Douma S, Petidis K, Zamboulis C. Treatment of hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2008;359(9):971–2. doi:10.1056/NEJMc081224

10. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L et al.; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32(7):1478–87. doi:10.1097/HJH.0000000000000195

11. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A et al. An Expert opinion from the European Society of Hypertension — European Union Geriatric Medicine Society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67(5):820–5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020

12. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *J Am Med Assoc*. 2015; 314(2): 170–80. doi:10.1001/jama.2015.7517

13. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104–9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637

14. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465–75. doi:10.1097/00004872-200018100-00015

15. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):113–21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027

16. Плейко О. А., Конради А. О. Эффективность различных алгоритмов подбора антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007;3(1):21–27. doi:10.20996/1819-6446-2007-3-1-21-27 [Plejko OA, Konradi AO. Efficacy of different tactics for initial antihypertensive therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(1):21–27. doi:10.20996/1819-6446-2007-3-1-21-27. In Russian].

17. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16 (1):14–26. doi:10.1111/jch.12237

18. Конради А. О. Новая страница в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Первые данные исследования ADVANCE. Артериальная гипертензия. 2007;13(3):1–8. [Konradi AO. A new page in hypertension management in diabetes mellitus type 2. ADVANCE study first results. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2007;13(3):1–8. In Russian].

19. Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Конради А. О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетанной сердечно-сосудистой патологии (часть 1). Артериальная гипертензия. 2014;20(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-147-151 [Korostovtseva LS, Zvartau NE, Konradi AO. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-147-151 In Russian].

### Информация об авторах

Платонов Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России;

Бельдиев Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

### Author information

Dmitry Yu. Platonov, MD, PhD, DSc, Head, Department of the Internal Diseases, Faculty of the Advanced Professional Medical Training, Tver State Medical University;

Sergey N. Bel'diev, MD, PhD, Associate Professor, Department of the Internal Diseases, Faculty of the Advanced Professional Medical Training, Tver State Medical University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.1: 616.45

## Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск

**П. В. Попова, И. В. Горелова, Е. Н. Гринева**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)234–96–78.  
E-mail: pvpopova@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
05.10.18 и принята к печати 20.12.18.*

### Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является частным эндокринным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Помимо гиперандрогенемии, нарушений овуляции и фертильности, СПКЯ ассоциирован с повышением частоты выявления таких факторов риска кардиоваскулярных болезней, как ожирение, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ во время сна. Начальные стадии атеросклеротического процесса также хорошо документированы у женщин с СПКЯ. Однако данные проспективных исследований, касающихся конечных точек кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, являются скудными и противоречивыми. Возможно, это связано с тем, что СПКЯ представляет собой гетерогенную группу эндокринных, метаболических и репродуктивных нарушений, и разные авторы объединяют в синдром различные совокупности этих нарушений. Разные фенотипы СПКЯ могут быть ассоциированы с разным кардиоваскулярным риском. Максимально он выражен у женщин с «полным» фенотипом (сочетанием всех трех диагностических критериев СПКЯ) и с преобладанием гиперандрогенемии. По данным ряда исследований, основной вклад в повышение риска развития сахарного диабета 2-го типа вносит ожирение, которое выявляется более чем у половины женщин с СПКЯ. Несмотря на слабость доказательной базы в отношении связи СПКЯ с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, большинство международных организаций рекомендуют активно выявлять факторы кардиоваскулярного риска у женщин с СПКЯ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет

*Для цитирования:* Попова П. В., Горелова И. В., Гринева Е. Н. Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):654–665. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665

## Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk

**P. V. Popova, I. V. Gorelova, E. N. Grineva**  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Polina V. Popova,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: pvpopova@yandex.ru

*Received 5 October 2018;  
accepted 20 December 2018.*

### Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease in women of reproductive age. In addition to hyperandrogenism, impaired ovulation and fertility, PCOS is associated with an increased detection of cardiovascular risk factors such as obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, and obstructive sleep apnea. The initial stages of the atherosclerotic process are also well documented in women with PCOS. However, data from prospective studies on the end points of cardiovascular morbidity and mortality are scarce and controversial. Perhaps this is due to the fact that PCOS is a heterogeneous group of endocrine, metabolic and reproductive disorders, and different authors consider various combinations of these disorders as the syndrome. Different phenotypes of PCOS may be associated with different cardiovascular risk. Women with a “complete” phenotype (a combination of all three PCOS diagnostic criteria) and with the predominant hyperandrogenism have higher risk. According to a number of studies, obesity affects more than half of women with PCOS and contributes the most to the increased risk of type 2 diabetes mellitus. Despite the weakness of the evidence regarding the association of PCOS with cardiovascular morbidity and mortality, most international organizations recommend active screening for cardiovascular risk factors in women with PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, cardiovascular risk, cardiovascular diseases, diabetes mellitus

*For citation: Popova PV, Gorelova IV, Grineva EN. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):654–665. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665*

### Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из самых распространенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста, частая причина ановуляторных расстройств и вызванной ими нарушенной фертильности, его обнаруживают у 8–13 % женщин [1–3]. Классическое описание синдрома, сделанное в 1935 году гинекологами из Чикаго J. F. Stein и M. L. Leventhal, включало следующие признаки: аменорею, увеличение яичников, гирсутизм и/или ожирение [4]. Долгие годы заболевание воспринималось как гинекологическая и косметическая проблема. Между тем

в последние десятилетия появились данные о более высокой встречаемости у таких женщин нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что способствовало привлечению внимания эндокринологов и кардиологов к данному состоянию, а проблему СПКЯ — проблемой общественного здоровья.

В литературе накопилось довольно много сообщений о наличии у женщин с СПКЯ инсулинорезистентности [5, 6]. Причем авторы большинства опубликованных работ полагают, что нарушение секреции и (или) действия инсулина играет ведущую роль в патогенезе СПКЯ.

Как известно, инсулинорезистентность является важным звеном патогенеза метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2-го типа и ССЗ. С другой стороны, у многих больных СПКЯ обнаруживают нарушение углеводного обмена, увеличение атерогенных фракций липидов и повышенную склонность к развитию ССЗ [7]. Таким образом, связь между СПКЯ и ССЗ представляется довольно реальной. Однако, несмотря на большое количество исследований, продемонстрировавших риск развития ССЗ у женщин с СПКЯ, пока не ясно, может ли СПКЯ служить ранним предиктором повышенного кардиоваскулярного риска у женщин. Возможно, это связано с тем, что СПКЯ представляет собой гетерогенную группу эндокринных, метаболических и репродуктивных нарушений, и разные авторы объединяют в синдром различные совокупности этих нарушений.

### **1. Определение синдрома поликистозных яичников**

Точное определение СПКЯ, как и его диагностика, до сих пор являются предметом активной дискуссии. Разработанные в 1990 году Национальным институтом здоровья США диагностические критерии СПКЯ включали: 1) олигоменоррею, 2) клинические и биохимические признаки гиперандрогенемии и 3) отсутствие заболеваний, напоминающих СПКЯ, таких, как позднее начало дефицита 21 гидроксилазы (врожденной гиперплазии надпочечников), андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, синдром Кушинга и гиперпролактинемия [8].

В 2003 году в Роттердаме критерии диагностики СПКЯ были пересмотрены. Пересмотр был вызван необходимостью включения в синдром женщин с типичными изменениями в яичниках, выявленными при ультразвуковом исследовании (УЗИ), но с регулярным менструальным циклом [9]. Изменения в яичниках называли типичными для СПКЯ, если находили хотя бы один из двух ультразвуковых признаков: 12 или более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, или увеличенные в объеме яичники (более 10 см<sup>3</sup>) [10]. Таким образом, согласно Роттердамским критериям, для диагностики СПКЯ требовалось выявление, по крайней мере, 2 из 3 следующих признаков: 1) олиго- или ановуляции, 2) клинических и/или биохимических признаков гиперандрогенемии и 3) типичных изменений в яичниках при УЗИ. В дальнейшем применение Роттердамских критериев для диагностики СПКЯ у взрослых женщин было рекомендовано в ряде международных согласительных документов, касающихся диагностики СПКЯ [3, 11–13].

Е. Carmina и соавторы (2005), разделив гетерогенную популяцию женщин с СПКЯ на 3 фенотипически разные подгруппы: классический СПКЯ (гиперандрогенемия и ановуляция), «овуляторный» СПКЯ (гиперандрогенемия, типичные ультразвуковые изменения в яичниках, отсутствие доказательств ановуляции) и идиопатическая гиперандрогенемия (овуляторный цикл и нормального вида яичники), показали, что встречаемость сердечно-сосудистых факторов риска в подгруппах отличалась. Авторы обнаружили один или больше факторов риска ССЗ у 45% женщин с классическим СПКЯ, у 38% женщин с «овуляторным» СПКЯ и только у 6% — с идиопатической гиперандрогенемией [14]. Между тем Роттердамские критерии не являлись специфичными и могли увеличить популяцию женщин с СПКЯ за счет ложноположительных диагнозов у девочек-подростков в частности [15]. В связи с этим в Международных рекомендациях по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованных в 2018 году, предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогенемии и олиго-ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе [3].

### **2. Синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития**

Анализ литературы по оценке частоты ССЗ и факторов риска их развития у женщин с СПКЯ в определенной степени затруднен. Трудности вызваны тем, что диагностические критерии синдрома в разные периоды времени были различными, в результате группы обследованных могли значительно отличаться и не всегда включать действительно женщин с СПКЯ.

#### **2.1 Синдром поликистозных яичников и сердечно-сосудистые заболевания**

В недавно опубликованном крупном исследовании, основанном на национальном регистре Дании, включавшем 18 112 женщин с СПКЯ и 52 769 женщин контрольной группы, выявлена более высокая частота развития кардиоваскулярной патологии, включая дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), у сравнительно молодых женщин с СПКЯ [16]. Однако частота отдельных кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, в группе СПКЯ не отличалась от группы контроля. Возможно, это связано с относительно молодым возрастом женщин, включенных в анализ. Медиана возраста при включении в это исследование составляла 29 лет



(квартили: 23–35 лет), медиана длительности наблюдения была 11 (6,9–16) лет, и медиана возраста на момент выявления кардиоваскулярной патологии составила 35 лет (28–42 года) в группе СПКЯ и 36 лет (30–43 года) в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Кроме того, следует отметить, что в данной работе не было возможности провести корректировку по индексу массы тела (ИМТ). А ожирение, как известно, само по себе является фактором риска развития АГ и дислипидемии и чаще встречается у женщин с СПКЯ [17].

C. G. Solomon и соавторы (2002), выбрав из базы данных исследования здоровья сестер женщин с нерегулярным менструальным циклом в качестве маркера СПКЯ, показали более высокий относительный риск (ОР) 1,53 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,90) ССЗ в этой группе. Причем этот риск оставался значимым после корректировки по ИМТ [18].

В аналогичном исследовании E. T. Wang и соавторов (2011) по результатам наблюдения за когортой из 15 005 женщин, включенных в исследование во время беременности в 1959–1966 годах и прослеженных до 2007 года с помощью регистра Калифорнии, также было выявлено, что женщины с нерегулярным менструальным циклом характеризовались повышенным риском смертности от ИБС. Однако эта связь переставала быть статистически значимой после корректировки по ИМТ [19].

В недавнем исследовании из Тайваня, основанном на данных национального регистра и включавшем 8 048 молодых женщин с СПКЯ (15–49 лет) и 32 192 женщин контрольной группы, подобранных по возрасту, было показано, что за средний период наблюдения в течение 5,9 года частота развития ИБС в группе СПКЯ была на 63 % выше, чем в контрольной группе [20]. Однако в данном исследовании не был учтен ИМТ и не делались соответствующие поправки.

Ограничением таких крупных, основанных на медицинских регистрах исследований является неполная характеристика участников, например, невозможность выделить и охарактеризовать отдельно группу женщин с СПКЯ. В связи с этим остаются актуальными менее крупные проспективные исследования, где представлена более полная характеристика пациентов.

D. Sibula и соавторы (2000) сравнили группу женщин, в анамнезе у которых была клиновидная резекция яичников (28 человек), с контрольной группой (752 человека). Группы существенно не отличались по возрасту, ИМТ, наличию факторов риска развития ИБС. Между тем исследователи выявили ИБС у 21 % женщин, оперированных

по поводу поликистозных яичников, и только у 5 % в контрольной группе [21].

По данным исследования, выполненного в университете Питсбурга, у женщин с СПКЯ чаще обнаруживали ССЗ (инфаркт миокарда, стенокардию и необходимость в аортокоронарном шунтировании) (у 5 из 126) по сравнению с контрольной группой (ни у одной из 142) [22].

M. A. Birdsall и соавторы (1997) обнаружили поликистозные изменения в яичниках при УЗИ у 42 % (60 из 143) женщин в возрасте 60 лет и моложе с ангиографически доказанным стенозом коронарных артерий. Причем более тяжелое поражение коронарных артерий (больше число сегментов со стенозом более 50 %) авторы обнаружили у женщин с ультразвуковыми признаками поликистозных яичников по сравнению с теми, у которых по данным УЗИ не было выявлено изменений яичников. Регрессионный анализ показал, что более выраженное поражение коронарных артерий связано с наличием поликистозных яичников и болезней сердца в анамнезе независимо от других факторов [23].

С другой стороны, T. Pierpoint с соавторами (1998) опубликовал результаты длительного наблюдения за 800 женщинами, имевшими в анамнезе (30 лет назад) по данным гистологического исследования поликистозные яичники [24]. Смертность от ССЗ в этой группе не отличалась от ожидаемой. При последующем анализе авторы не обнаружили также статистически значимой разницы в частоте болезней сердца в группе обследованных по сравнению с общей популяцией, хотя ОР болезней сердца составил 1,5. Однако в этой группе женщин был выявлен высокий риск цереброваскулярных болезней (ОР составил 2,8) и более высокая смертность от осложнений СД [25].

Метаанализ пяти контролируемых наблюдательных исследований показал двукратное увеличение риска ИБС или инсульта у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без СПКЯ (ОР 2,02, 95 % ДИ 1,47–2,76) [26]. При включении в анализ только тех исследований, в которых была выполнена корректировка по ИМТ ( $n = 2$ ), ОР составил 1,55 (95 % ДИ 1,27–1,89) [26].

Другой метаанализ, выполненный для разработки Датских клинических рекомендаций по оценке кардиоваскулярного риска после репродуктивных заболеваний, также показал, что СПКЯ связан с умеренным повышением риска развития ССЗ или смерти от них (ОР 1,38, 95 % ДИ 1,04–1,83), но статистически значимой связи СПКЯ отдельно с ИБС и отдельно с инсультом не было выявлено [27].

В недавнем метаанализе, выполненном в рамках разработки международных рекомендаций

по СПКЯ, не выявлено статистически значимых различий между группами с СПКЯ и без СПКЯ в отношении инфаркта миокарда, инсульта и ИБС [3]. Авторы пришли к заключению, что необходимо с осторожностью воспринимать полученные данные, учитывая методологические ограничения анализируемых работ, малый размер выборок и относительно молодой возраст включенных в исследования женщин. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для уточнения связи СПКЯ и ССЗ.

## **2.2 Синдром поликистозных яичников и факторы сердечно-сосудистого риска**

### **2.2.1 Ожирение и инсулинорезистентность**

Ожирение было включено в оригинальное описание СПКЯ J. F. Stein и M. L. Leventhal в качестве одного из важных клинических признаков, и его обнаруживают примерно у 50% женщин с этим синдромом [17]. Описаны некоторые механизмы, посредством которых ожирение связано с синдромом хронической гиперандрогенемической ановуляции [28], наиболее важным из которых считают часто сопутствующую ожирению инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [4]. Кроме того, увеличение количества жира само по себе может привести к нарушению метаболизма половых стероидов, повышению продукции андрогенов и супрессии продукции белка, связывающего половые стероиды. Более того, показано, что женщины с СПКЯ и ожирением имеют более высокий кардиометаболический риск по сравнению с теми, у кого масса тела нормальная [29]. Наконец, известно, что снижение массы тела на 7% восстанавливает фертильность и уменьшает выраженность гирсутизма у женщин с гиперандрогемией [30].

Что касается типа ожирения, то имеются доказательства, что центральное (андроидное) распределение жира часто обнаруживают у женщин с СПКЯ, как страдающих ожирением, так и имеющих нормальную массу тела. Появившиеся, однако, в последнее время данные свидетельствуют о том, что ожирение как таковое, скорее, нежели распределение жира, связано с СПКЯ [31]. Таким образом, любое ожирение, безусловно, способствует гиперандрогемии и другим симптомам СПКЯ, однако существуют дополнительные механизмы, приводящие к СПКЯ [32]. Возможно, и СПКЯ, и ожирение являются следствием генетически детерминированного синдрома инсулинорезистентности [33].

Рутинная диагностика инсулинорезистентности и гиперинсулинемии затруднена необходимостью выполнения гиперинсулинемического эугликемического глюкозного клэмп. Между тем работы

с использованием этой методики у лиц с СПКЯ опубликованы, и в них получены результаты, подтверждающие наличие инсулинорезистентности, по крайней мере, у части женщин. Так, A. Dunaif и соавторы (1989), используя гиперинсулинемический эугликемический глюкозный клэмп, показали наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у женщин с СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия ожирения [34].

Некоторые авторы выявляют инсулинорезистентность путем оценки уровня инсулина плазмы натощак и подсчета индекса НОМА (индекса инсулинорезистентности). Несмотря на то, что указанные параметры являются косвенными показателями инсулинорезистентности, полученные результаты довольно интересны. По данным F. Orio (2004), уровень инсулина плазмы натощак ( $12,9 \pm 5,2$  мкЕд/мл) и индекс НОМА (3,2) у женщин с СПКЯ был выше по сравнению с контрольной группой ( $2,3 \pm 0,9$  мкЕд/мл,  $0,3 \pm 0,1$  соответственно) [35]. Подобную разницу получили С. Meyer и соавторы (2005): в группе женщин с СПКЯ уровень инсулина в плазме ( $19,6 \pm 1,42$  мкЕд/мл) и индекс НОМА ( $4,08 \pm 0,32$ ) были выше, чем в группе контроля ( $6,6 \pm 0,8$  мкЕд/мл и  $1,34 \pm 0,17$  соответственно) [36].

Кроме того, на сегодняшний день опубликовано довольно большое число исследований о применении инсулиносенситайзеров (бигуанидов и тиазолидиндионов) у женщин с СПКЯ. Эти препараты, уменьшающие инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, способны снижать уровень андрогенов и восстанавливать фертильность [37].

Следует отметить, что распространенность инсулинорезистентности при СПКЯ может существенно отличаться в зависимости от фенотипа. Например, по данным P. Moghetti и соавторов (2013), частота выявления инсулинорезистентности составила 80,4; 65,0 и 38,1% у женщин с классическим, овulatoryным и нормоандрогенным фенотипами соответственно [38].

### **2.2.2 Сахарный диабет 2-го типа и нарушенная толерантность к глюкозе**

Нарушение углеводного обмена, как известно, ассоциировано с высоким риском развития ССЗ. В ряде работ была продемонстрирована высокая распространенность СД 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у женщин с СПКЯ.

В 2010 году L. Moran и соавторы опубликовали метаанализ 35 исследований, касающихся распространенности НТГ, СД 2-го типа и метаболического синдрома у женщин с СПКЯ и без СПКЯ [39]. Среди женщин с СПКЯ была повышена распространен-

ность НТГ (ОР 2,48, 95 % ДИ 1,63–3,77; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 2,54, 95 % ДИ 1,44–4,47), СД 2-го типа (ОР 4,43, 95 % ДИ 4,06–4,82; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 4,00, 95 % ДИ 1,97–8,10) и метаболического синдрома (ОР 2,88 95 % ДИ 2,40–3,45; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 2,20, 95 % ДИ 1,36–3,56)) [39]. Следует отметить, что в анализ риска развития СД 2-го типа попало всего 6 исследований с сопоставимыми по ИМТ группами (всего 441 женщина с СПКЯ и 1175 женщин контрольной группы). При этом в 5 из них не было показано значимого увеличения риска СД 2-го типа у женщин с СПКЯ.

В недавнем крупном исследовании, основанном на Датском регистре, СД 2-го типа встречался в 4 раза чаще и был диагностирован в среднем на 4 года раньше у женщин с СПКЯ [40]. Однако в данном исследовании не была проведена коррективка по ИМТ.

В двух других крупных исследованиях, также опубликованных в 2017 году, было показано, что у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела риск развития СД не повышен [41, 42]. R. Pelanис и соавторы (2017) обследовали 876 скандинавских женщин с СПКЯ в возрасте 14–57 лет [41]. У всех участниц был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест, СД 2-го типа был выявлен у 3 % обследованных, предиабет — у 23 %, и у 74 % женщин с СПКЯ отмечена нормальная толерантность к глюкозе. При этом ни у одной из женщин с нормальной массой тела ( $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ ) не был выявлен СД 2-го типа [41].

M. Ollila и соавторы (2017) в проспективном когортном исследовании ( $n = 5889$ ) также выявили, что у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела в возрасте 46 лет риск предиабета и СД 2-го типа не повышен [42]. Однако они показали, что СПКЯ сам по себе увеличивает риск СД 2-го типа у женщин с избыточной массой тела/ожирением ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ ) по сравнению с контрольной группой женщин с избыточной массой тела/ожирением [42].

Несмотря на то, что в большинстве перечисленных выше исследований трудно выделить СПКЯ в качестве единственного предиктора нарушений углеводного обмена, и по дизайну они относятся к проспективным и не всегда являются контролируруемыми, связь между СПКЯ и нарушением углеводного обмена представляется более или менее очевидной, по крайней мере для женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Более того, из этих исследований вытекает тот факт, что женщины, страдающие СПКЯ, рискуют

заболеть СД в более раннем по сравнению с общей популяцией возрасте. Не случайно большинство клинических рекомендаций, в том числе новые международные рекомендации по СПКЯ, включили СПКЯ в качестве важного фактора риска развития СД и рекомендовали активно выявлять СД у женщин с этим синдромом [3, 11–13].

### 2.2.3 Дислипидемия и артериальная гипертензия

Гиперхолестеринемию и увеличение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у женщин с СПКЯ обнаружили многие исследователи. R. S. Legro и соавторы (2001) обнаружили более высокий уровень холестерина ЛПНП у молодых женщин (средний возраст  $25 \pm 6$  лет) с СПКЯ (независимо от наличия или отсутствия ожирения) по сравнению с контрольной группой [43]. Авторы обратили внимание на более высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе женщин с ожирением и СПКЯ и сделали предположение о том, что холестерин ЛПВП защищает этих женщин от ССЗ.

S. Taronen и соавторы (2004) в исследование включили 518 женщин, у которых, по данным опроса, были олигоменорея и/или гирсутизм, и 1036 случайно выбранных женщин без подобных жалоб. Оказалось, что у женщин с гирсутизмом и олигоменореей отмечены более высокие уровни триглицеридов, С-реактивного белка, ИМТ, соотношение «окружность талии / окружность бедер», более низкий уровень холестерина ЛПВП, чем в контрольной группе. Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и артериального давления статистически не различались у женщин с олигоменореей и гирсутизмом и в контрольной группе [44].

По нашим собственным данным, при сравнении 38 женщин с СПКЯ в возрасте 45–59 лет с группой контроля из 308 сопоставимых по возрасту женщин без СПКЯ была выявлена повышенная распространенность АГ у женщин с СПКЯ, но отсутствовали значимые различия между группами в показателях липидного спектра [45].

D. Sibula и соавторы (2000) не обнаружили существенной разницы в липидном спектре крови между группой женщин с морфологически подтвержденными поликистозными яичниками и контрольной группой [21], АГ преобладала в группе лиц с поликистозными яичниками, однако разница по сравнению с контролем была незначимой. Полученные разными авторами противоречивые данные свидетельствуют, скорее всего, о том, что причиной характерных морфологических изменений в яичниках могли быть другие (не СПКЯ) патологические состояния.



### 2.2.4 Метаболический синдром

Перечисленные выше факторы сердечно-сосудистого риска являются основными компонентами метаболического синдрома, который определяется как сочетание гипергликемии, центрального ожирения, АГ, снижения уровня ЛПВП и повышения уровня триглицеридов [46]. Инсулинорезистентность является связующим звеном между ними [47].

Метаболический синдром встречается значительно чаще у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без данного синдрома и аналогичным ИМТ [39]. Однако распространенность и структура метаболического синдрома не для всех фенотипов СПКЯ одинакова. Так, в исследовании E. Vil и соавторов (2016) при выделении фенотипов, согласно Роттердамским критериям, распространенность метаболического синдрома была значительно выше у женщин с классическим фенотипом и при сочетании гиперандрогемии и ановуляции (29,6 и 34,5 % соответственно) по сравнению с другими фенотипами (10,0 % при сочетании поликистозных яичников с гиперандрогемией и 8,3 % при сочетании поликистозных яичников и олиго/ановуляции) [48].

### 2.2.5 Нарушения сна

В последнее время появляется все больше данных в пользу того, что нарушения сна, включая обструктивное апноэ во время сна (ОАС) и дневную сонливость, могут быть добавлены к числу кардиометаболических факторов риска при СПКЯ [49, 50]. Известно, что ОАС вносит вклад в развитие АГ, ИБС и нарушение углеводного обмена [51–53]. В недавнем метаанализе показано, что риск развития ОАС повышен у женщин с СПКЯ [49]. Похоже, что центральное ожирение, гиперандрогемия и инсулинорезистентность могут вносить вклад в развитие ОАС при СПКЯ [49]. Однако данные о положительном влиянии лечения ОАС при СПКЯ на кардиометаболический риск весьма скудные. В одном исследовании был продемонстрирован положительный эффект CPAP-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) у женщин с СПКЯ и ОАС на чувствительность к инсулину, уровень дневного диастолического артериального давления и кардиальный симпатовагальный баланс [54].

Учитывая недостаточное количество данных о влиянии лечения ОАС на кардиометаболический риск, новые международные рекомендации по СПКЯ предлагают активно выявлять ОАС только у женщин с клиническими проявлениями (напри-

мер, дневной сонливостью) с целью устранения симптомов [3].

### 2.2.6 Другие факторы сердечно-сосудистого риска

Все больше научных данных свидетельствуют о роли неклассических факторов риска ССЗ, связанных с системным воспалительным состоянием, у пациентов с СПКЯ. Например, С-реактивный белок (СРБ) считается сосудистым воспалительным маркером, который прогнозирует развитие ССЗ и СД 2-го типа [55]. В исследованиях сообщалось о более высоких уровнях СРБ у женщин с СПКЯ [56, 57], хотя уровни СРБ в сыворотке крови, по-видимому, в большей степени связаны с ожирением, чем с наличием СПКЯ как такового [58].

Уровни гомоцистеина в плазме признаны в качестве независимого фактора риска ССЗ, и во многих научных работах было продемонстрировано повышение уровня гомоцистеина в плазме у женщин СПКЯ, также независимо от ИМТ [59–61].

В качестве других биохимических воспалительных и тромботических факторов риска ССЗ у женщин с СПКЯ также описан фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины 6, 18 и 17, фактор VIIc, тканевой активатор плазминогена, фибриноген, фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, тромбомодулин, D-димеры, анти-тромбин III, эндотелин-1, асимметричный диметил-аргинин, молекулы межклеточной адгезии-1, молекулы адгезии растворимых сосудистых клеток-1, конечные продукты повышенного уровня гликирования в сыворотке, малоновый диальдегид и оксид азота (NO) [62].

В недавнем крупном ретроспективном когортном исследовании в Великобритании, в котором оценивались признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у 63 120 женщин с СПКЯ и 121 064 женщин контрольной группы с сопоставимым возрастом и ИМТ, выявлено, что у женщин с СПКЯ наблюдается повышенная частота НАЖБП (ОР 2,23, 95 % ДИ 2,23, 95 % ДИ 1,86–2,66,  $p < 0,001$ ). Заболеваемость НАЖБП возрастала с увеличением уровня андрогенов и снижением уровня ГСПГ [63].

### 2.2.7 Генетические аномалии при СПКЯ, которые могут влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Исследования геномных ассоциаций (GWAS) выявили более 20 локусов восприимчивости к СПКЯ в когортах женщин с СПКЯ китайского [64] и европейского происхождения [64, 65]. В недавних исследованиях получены новые до-



казательства важности нейроэндокринных изменений в патогенезе заболевания, поскольку полиморфизм гена фолликулостимулирующего гормона В (FSHB) был воспроизводимо ассоциирован с СПКЯ, а также тесно связан с уровнями лютеинизирующего гормона у женщин с данным синдромом [64, 65].

Недавно опубликованные генетические исследования также подтверждают роль метаболических факторов в патогенезе СПКЯ [65]. Так, упомянутое выше исследование геномных ассоциаций при СПКЯ обнаружило значительные связи между локусами генетической восприимчивости к ожирению ( $p = 2,5 \times 10^{-9}$ ), резистентностью к инсулину ( $p = 6 \times 10^{-4}$ ), низкими уровнями глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) в крови ( $p = 5 \times 10^{-4}$ ), и диагнозом СПКЯ [65]. Генетические локусы, которые влияют на уровни ГСПС, также были ассоциированы с генетической предрасположенностью к СД 2-го типа [66]. Эти результаты дают основание предполагать, что генетические механизмы ожирения и резистентности к инсулину могут быть также задействованы в развитии СПКЯ.

В нескольких небольших исследованиях были описаны генетические аномалии при СПКЯ, которые могут также влиять на риск ССЗ [67]. Например, в исследовании D. Baldani и соавторов (2014) полиморфизм аллели TAAAA гена SHBG (ГСПС), который часто регистрируется при СПКЯ, был взаимосвязан с уровнем СРБ [67]. Следовательно, это может быть одним из механизмов, посредством которых ГСПС влияет на развитие атеросклеротического процесса. Также описана корреляция между полиморфизмом в гене промотера ингибитора активатора плазминогена-1 и метаболическими/провоспалительными факторами при СПКЯ [68].

Тем не менее в относительно крупном исследовании связи СПКЯ с полиморфизмами генов, ассоциированных с СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией и ССЗ, ни один из исследуемых локусов не показал связи [69]. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки для уточнения возможных связей СПКЯ с генами предрасположенности к ССЗ.

### 2.3 Синдром поликистозных яичников и маркеры субклинического атеросклероза

Учитывая некоторое несоответствие между очевидным повышением факторов риска ИБС и неоднозначностью данных о «твердых конечных точках», свидетельствующих о повышенной частоте развития ИБС, особое значение приобретают исследования, касающиеся ранних признаков ИБС, так называемого субклинического атеросклероза.

Ретроспективные исследования показывают, что типичные признаки СПКЯ, такие как гирсутизм и поликистозная морфология яичников, чаще связаны с ИБС у женщин, перенесших коронарную ангиографию [23, 70]. У женщин с СПКЯ и без клинических проявлений ИБС наличие субклинического атеросклероза было подтверждено с использованием различных инвазивных и чаще неинвазивных методов, а также структурных маркеров: функции эндотелия, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии и показателя кальцификации коронарных артерий. Эндотелиальную дисфункцию, ранний признак атеросклероза, можно оценить с помощью метода, получившего название «кровоток-опосредованное расширение» (FMD — Flow Mediated Dilatation) [71].

В метаанализе, включавшем 21 исследование, 908 женщин с СПКЯ и 566 женщин контрольной группы, этот показатель, измеренный в плечевой артерии, оказался ниже у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой, даже после учета возраста, ИМТ и курения [72].

Было показано, что эндотелиальная дисфункция связана с более высоким уровнем андрогенов и инсулинорезистентности, [73] а также наблюдается в очень раннем возрасте с тенденцией к ухудшению у женщин с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела и ожирение [74].

Еще одним параметром оценки субклинического атеросклероза является измерение ТИМ сонной артерии. В систематическом обзоре M. L. Meyer и соавторов (2012) подтверждено, что у женщин с СПКЯ имеет место увеличение ТИМ по сравнению с контрольной группой без СПКЯ [75]. Наконец, показатель кальцификации коронарных артерий является маркером коронарного атеросклероза, который используется для оценки риска инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти [76].

В исследовании R. C. Christian и соавторов (2003) с помощью метода электронно-лучевой компьютерной томографии было показано, что у женщин с СПКЯ также наблюдается более высокая распространенность кальцификации коронарных артерий, чем у женщин без СПКЯ, при этом независимо от возраста и ИМТ [77]. Тем не менее другое исследование не выявило повышения распространенности кальцификации коронарных артерий или бляшек брюшной аорты у женщин с СПКЯ в возрасте 35–49 лет [78]. В рамках субанализа большого популяционного многоцентрового когортного исследования риска развития ИБС у женщин (CARDIA) отмечена повышенная распространенность кальцификации коронарных артерий и увеличение толщины интима-медиа сонной арте-

рии у женщин с гиперандрогемией и олигоменореей в анамнезе. Однако у женщин с изолированной олигоменореей или гиперандрогемией не было повышенного риска [79, 80].

### Заключение

Данные проспективных исследований, касающихся конечных точек кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, являются скудными и противоречивыми. Тем не менее, учитывая, что начальные стадии атеросклеротического процесса хорошо документированы у женщин с СПКЯ и потенциально обратимы, а также с учетом многочисленных данных о повышенной распространенности факторов риска ССЗ у женщин с СПКЯ целесообразно применять существующие знания о кардиоваскулярном риске в клинической практике ведения женщин с СПКЯ, особенно в отношении немедикаментозных мероприятий, таких как физические упражнения и здоровый образ жизни. Скрининг факторов риска ССЗ, включая ИМТ, окружность талии, артериальное давление, липидный спектр крови и выявление нарушений углеводного обмена, рекомендован многими международными организациями. Согласно Российским клиническим рекомендациям по СПКЯ, измерение артериального давления, окружности талии и регистрацию ИМТ необходимо проводить при каждом визите. У всех женщин с СПКЯ рекомендуется исследовать липидный профиль и при нормальных показателях повторять исследование каждые 2 года или чаще в случае прибавки массы тела [81].

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Bozdag G, Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–2855.
2. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525.
3. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L et al. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2018;89(3):251–268.
4. Godas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(4):893–912.
5. Barbieri RL, Makris A, Randell RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(5):904–910.
6. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Polycystic ovary syndrome. Insulin function in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(2):362–378.
7. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24(3):302–312. doi:10.1210/er.2003-0004
8. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific. 1992. 377–384 p.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25. PMID:14711538.
10. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of polycystic ovary syndrome: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505–514. PMID:14714587.
11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565–4592. doi:10.1210/jc.2013-2350
12. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4): P1-P29. doi:10.1530/EJE-14-0253
13. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. doi:10.4158/EP15748.DSCPT2
14. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2545–2549. doi:10.1210/jc.2004-2279
15. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(3):119–128
16. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):37. doi:10.1186/s12933-018-0680-5
17. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1993;39(1):1–16
18. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2013–2017. doi:10.1210/jcem.87.5.8471
19. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, Bibbins-Domingo K, Cohn BA, Cedars MI. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1): E114-E118. doi:10.1210/jc.2010-1709
20. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget.* 2018;9(9):8756–8764. doi:10.18632/oncotarget.23985
21. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction.* 2000;15(4):785–789.

22. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56(1):27–39. doi:10.5812/ijem.4020
23. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovary syndrome and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997;126(1):32–35.
24. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(7):581–586.
25. Wild SH, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol.* 2000;52(5):595–600.
26. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reproduction Update.* 2011;17(4):495–500. doi:10.1093/humupd/dmr001
27. Heida KY, Bots ML, de Groot CJM, van Dunne FM, Hammoud NM et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1863–1879. doi:10.1177/2047487316659573
28. Gambieri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obesity.* 2002;26(7):883–896. doi:10.1038/sj.ijo.0801994
29. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):803–812. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
30. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):173–179. doi:10.1210/jcem-68-1-173
31. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S et al. Global adiposity rather than abnormal region fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):999–1004. doi:10.1210/jc.2007-2117
32. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162–168. doi:10.1210/jc.2007-1834
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800. doi:10.1210/edrv.18.6.0318
34. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165–1174.
35. Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3696–3701. doi:10.1210/jc.2003-032049
36. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. 2005;90(10):5711–5716. doi:10.1210/jc.2005-0011
37. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1135–1142. doi:10.1210/jc.2007-2429
38. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628–E637. doi:10.1210/jc.2012-3908
39. Moran L, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4): 347–363. doi: 10.1093/humupd/dmq001
40. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848–3857. doi:10.1210/jc.2017-01354
41. Pelaniz R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, Ravn P, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. The prevalence of type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Human reproduction.* 2017;32(11):1–8. doi:10.1093/humrep/dex294
42. Ollila ME, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):423–431. doi:10.1093/humrep/dew329
43. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dislipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607–613.
44. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2114–2118. doi:10.1210/jc.2003-031720
45. Попова П. В., Баранова Е. В., Гринева Е. Н. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета тип 2 у женщин перименопаузального возраста с синдромом поликистозных яичников в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):218–222. [Popova PV, Baranova EV, Grineva EN. Prevalence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(2):218–222. In Russian].
46. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA 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):1640–1645.
47. Laakso M & Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Rev Endocrinol.* 2014;10:293–302.
48. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(7):837–843.
49. Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect.* 2017;6(7):437–445. doi:10.1530/EC-17-0129
50. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:45–64. doi:10.2147/NSS.S127475



51. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28(3):596–602. doi:10.1183/09031936.06.00107805
52. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901
53. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):1998–2007. doi:10.1152/japplphysiol.00695.2005
54. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):365–374. doi: 10.1210/jc.2010-1187
55. Pugliese D, Nicoletti G, Andreula C, Ciccone M, Triggiani G. Combined protein C deficiency and protein C activated resistance as a cause of caval, peripheral, and cerebral venous thrombosis — a case report. *Angiology*. 1998;49(5):399–401.
56. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369.
57. Oh JY, Lee JA, Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H. Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med*. 2009;24(4):350–355.
58. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525–532.
59. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakçi G, Bükülmez O, Akgül E et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(3):511–516.
60. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18(4):721–727.
61. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(3):157–162.
62. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.
63. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Medicine*. 2018;15(3):e1002542.
64. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(9):1020–1025. doi:10.1038/ng.2384
65. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. doi:10.1038/ncomms9464
66. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1152–1163. doi:10.1056/NEJMoa0804381
67. Baldani D, Skrgatic L, Cerne J, Oguic S, Gersak B, Gersak K. Association between serum levels and pentanucleotide polymorphism in the sex hormone binding globulin gene and cardiovascular risk factors in females with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 2014;11(5):3941–3947.
68. Sales M, Soter M, Candido A, Fernandes AP, Oliveira FR, Ferreira AC et al. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):936–939. doi:org/10.3109/09513590.2013.819086
69. Jones MR, Chua AK, Mengesha EA, Taylor KD, Chen YD, Li X et al. Reproductive Medicine Network & Legro RS. Metabolic and cardiovascular genes in polycystic ovary syndrome: a candidate-wide association study (CWAS). *Steroids*. 2012;77(4):317–322. doi:org/10.1016/j.steroids.2011.12.005
70. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril*. 1990;54(2):255–259.
71. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):773–776.
72. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol*. 2013;78(3):438–446.
73. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;103(10):1410–1415.
74. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makriganakis A et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5088–5095.
75. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112–126.
76. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1253–1260.
77. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2562–2568.
78. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5454–5461. doi:10.1210/jc.2003-032237
79. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol*. 2011;74(1):89–96. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x
80. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglus ML, Schreiner PJ et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2688–2694.
81. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 9 с. [Polycystic ovary syndrome in women of reproductive age (modern diagnostic and management approaches. Clinical guidelines (protocol). М., 2015. 9 p. In Russian].



**Информация об авторах**

Попова Полина Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горелова Инга Вадимовна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information**

Polina V. Popova, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Inga V. Gorelova, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Reproductive Technologies, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Endocrinology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 617.735-002

## Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста

**Ю. С. Астахов, А. И. Титаренко, С. Н. Тульцева,  
С. Ю. Астахов, Ю. В. Тахтаев, С. А. Новиков,  
В. А. Тургель**

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

### Контактная информация:

Титаренко Александра Ивановна,  
ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
кафедра офтальмологии  
с клиникой,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: Aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.10.18 и принята к печати 10.11.18.*

### Резюме

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — острое сосудистое заболевание сетчатки, ассоциированное с локальным и общим нарушением функции эндотелия сосудов. В обзоре рассмотрены возможные причины развития заболевания у лиц молодого и среднего возраста, на долю которых приходится около 25 % всех случаев ОВС. Большое внимание уделено таким независимым факторам риска развития ОВС, как артериальная гипертензия (в том числе «маскированная»), дислипидемия, сахарный диабет и наследственные и приобретенные нарушения системы гемостаза. Подчеркнута необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с венозной ретиальной окклюзией.

**Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, тромбофилии

*Для цитирования:* Астахов Ю. С., Титаренко А. И., Тульцева С. Н., Астахов С. Ю., Тахтаев Ю. В., Новиков С. А. и др. Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):666–673. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-666-673

## Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients

**Yu. S. Astakhov, A. I. Titarenko, S. N. Tultseva,  
S. Yu. Astakhov, Yu. V. Takhtaev, S. A. Novikov,  
V. A. Turgel**  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Aleksandra I. Titarenko, First Pavlov  
State Medical University  
of St. Petersburg, Ophthalmology  
Department with Clinic,  
6/8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,  
Russia 197022.  
E-mail: Aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Received 17 October 2018;  
accepted 10 November 2018.*

### Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is an acute vascular retinal disorder, which is associated with local or general endothelial dysfunction. Up to 25 % of RVO cases occur in young and middle-aged patients. The article reviews possible causes of RVO in young and middle-aged subjects. The authors pay attention to independent risk factors for RVO including arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and acquired and hereditary thrombophilia. Considering a multifactorial origin of RVO, the authors emphasize the need for a multidisciplinary approach in the management of patients with RVO.

**Key words:** retinal vein occlusion, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, thrombophilia

*For citation: Astakhov YuS, Titarenko AI, Tultseva SN, Astakhov SYu, Takhtaev YuV, Novikov SA et al. Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):666–673. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-666-673*

### Введение

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний органа зрения, занимающее 5-е место среди причин, вызывающих монокулярную слепоту. По данным International Eye Disease Consortium (2010), распространенность всех ОВС составляет 5,20 на 1000 чел. (доверительный интервал 4,40–5,99). При этом встречаемость окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) составляет 4,42 на 1000 (доверительный интервал 3,65–5,19) и в 4 раза превышает встречаемость окклюзии центральной вены сетчатки (0,80 на 1000; доверительный интервал 0,61–0,99) [1]. Средний возраст манифестации ОВС —  $56,9 \pm 10,2$  года [2]. Риск развития ОВС пропорционален возрасту. По данным Н. Koizumi с соавторами (2007), распространенность ОВС в возрасте 40–64 лет состав-

ляет 2,4/1000 человек, тогда как среди лиц старше 64 лет — 5,36/1000 человек [3]. Это позволяет рассматривать возраст в качестве основного немодифицируемого фактора риска. Тем не менее, по данным разных авторов, ОВС в 10–25 % случаев развивается у лиц молодого возраста [4].

В старшей возрастной группе основными факторами риска ОВС считаются артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и сахарный диабет (СД) [1, 5–15]. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ОВС в молодом и среднем возрасте, что, скорее всего, может быть ассоциировано с «омоложением» АГ и гиперлипидемии. Свидетельством этого являются материалы А. S. Go с соавторами (2014) и J. Drukteinis с соавторами (2006) [18, 19]. Растущая распространенность системных факторов риска оттесняет на второй план значимость врожденных и приобре-

тенных тромбофилий [12, 22–54]. По данным ряда авторов, при отсутствии системных факторов риска и, следовательно, атеросклеротических изменений сосудистой стенки гиперкоагуляция может играть ключевую роль в патогенезе ОВС [8, 25–29].

В связи с дискуссируемостью различных аспектов этиологии и патогенеза ОВС в настоящем обзоре анализируются основные факторы риска ОВС в молодом возрасте.

### Патогенез окклюзии вен сетчатки

Патогенез ОВС многофакторный и до конца не изучен. Признается, что в основе развития ОВС лежит триада Вирхова, включающая локальные гемодинамические изменения, дегенеративные изменения сосудистой стенки и повышенную вязкость крови [7, 14, 30, 31]. Повреждение сосудистой стенки с последующим изменением гемодинамики могут быть обусловлены АГ, гиперхолестеринемией, повышенным уровнем глюкозы и гомоцистеина.

АГ — доказанный и ведущий фактор риска ОВС. Высокий уровень артериального давления (АД) и степень его повышения — общепризнанный важнейший фактор, способствующий повреждению сосудистой стенки при гипертензии. Изменениям подвергаются внутренние слои сосудов (интима и медиа), в первую очередь артерий. Механизмы, лежащие в основе повреждения артериальной стенки, многообразны и включают активацию эндотелиоцитов и тромбоцитов, изменения в синтезе коллагена за счет матричных металлопротеиназ, вовлекаются также системы гемостаза и фибринолиза [32].

Молекулярные изменения в сосудистой стенке при АГ могут быть обусловлены увеличением биодоступности активных форм кислорода, источниками которых при АГ являются условно выделяемые цитоплазматические (NO-синтаза, ксантиноксидаза) и митохондриальные молекулы (NADH-фрагмент никотинамидадениндинуклеотид-фосфата, НАДФН<sup>+</sup>), белки цепочки окислительного фосфорилирования [33, 34].

Потеря эластичности артериальной стенки — одно из первых и ранних возрастных изменений в сосудах, которое проявляется уже на третьей декаде жизни и более выражено при АГ. По мнению M. F. O'Rourke с соавторами (2007), снижение эластичности стенки артерий у молодых людей происходит вследствие как истончения и фрагментации эластиновых волокон под действием постоянного пульсирующего растяжения и сужения артерий, так и за счет снижения синтеза нового эластина в интимае и активации протеолиза [35, 36].

Уплотнение артериальной стенки, артериосклероз на фоне АГ происходят вследствие ее

постоянного пульсирующего растяжения и последующего сужения, а также вследствие гипертрофического ремоделирования, опосредованного процессами оксидативного стресса и высвобождением активных форм кислорода в условиях длительно повышенного АД [36]. Таким образом, гипертрофия прилежащей к вене артериальной стенки в местах, где они имеют общую адвентициальную оболочку, вызывает компрессию вены. В соответствии с законом Бернулли, сдавление вены и обуславливает увеличение скорости венозного тока крови с возрастанием сил бокового сдвига и формированием турбулентного тока крови [37, 38]. Последнее сопровождается повреждением эндотелия с нарушением баланса между атромбогенными и тромбогенными, вазодилатирующими и вазоспазмическими факторами и нарушением локальной гемодинамики. Результатом каскада перечисленных событий является формирование тромба в зоне повреждения эндотелия. Помимо повреждения артерии, обусловленная гипертензией гипоксия увеличивает продукцию фактора, индуцированного гипоксией 1 (HIF-1) с соответствующим повышением уровня эндотелина 1 (ET-1). Длительно повышенная концентрация ET-1 за счет АГ увеличивает плотность и реактивность ET-А рецепторов. Таким образом, ретинальные вены при АГ становятся более чувствительными к ET-1, который может провоцировать вазоконстрикцию ретинальных вен с увеличением в них давления, что предрасполагает к возникновению ОВС [39].

В соответствии с данными Beaver Dam Eye Study (BDES) и Blue Mountains Eye Study (BMES) АГ регистрировалась в 89,2 и 89,7 % соответственно, что значительно превышало встречаемость АГ в группе контроля [15, 40]. По результатам ретроспективного исследования, распространенность АГ среди пациентов с ОВС достигала 85,5 % по сравнению с 6,3 % в группе контроля. АГ увеличивает риск развития ОВС в 3,5–4,5 раза, а процентный популяционный риск АГ как провоцирующего фактора ОВС оценивается в 47,9 % [5, 41, 42]. У лиц молодого и среднего возраста АГ также рассматривается как один из ведущих факторов риска развития ОВС. Еще в 1993 году A. C. Fong и H. Schatz указали на значимость системных факторов риска у лиц молодого возраста, которые регистрировались в 40–52 % случаев [24]. В исследовании M. D. Carua встречаемость АГ у пациентов до 45 лет составила 48,6 %. Аналогичные данные получены E. C. Wittstrom с соавторами (2017), A. L. Rothman с соавторами (2018), S. C. Nayreh с соавторами, в которых АГ регистрировалась в 56; 33 и 61,5 % случаев соответственно и рассматривалась как наиболее значимый фактор риска ОВС у лиц моложе 50 лет [7, 29, 41, 43].



По данным Н. Lam (2010), АГ, выявляемая в 53 % у пациентов с ОВЦВС по сравнению с 11 % в группе контроля, увеличивает риск развития ОВЦВС в 8,9 раза [23].

Необходимо обратить внимание на значимость стадии и адекватность контроля АГ. В исследовании BDES у пациентов с АГ без антигипертензивной терапии значимо увеличивался риск развития ОВС в 6,85 раза против 3,79 раза у пациентов, получавших антигипертензивную терапию [15]. В настоящее время, по данным множественного регрессионного анализа, в условиях контролируемой АГ риск развития ОВС не отличается от такового у пациентов без АГ. В то же время у пациентов с неконтролируемой АГ риск ОВС составляет 3,46 и увеличивается соответственно прогрессированию заболевания (при 1-й стадии — относительный риск (ОР) 2,88, при 2-й стадии — ОР 7,58) [11].

Сложность выявления АГ может быть обусловлена ее «маскированным» характером, одними из проявлений которого являются недостаточное снижение АД или его изолированное повышение ночью. Данные паттерны, регистрируемые только при использовании суточного мониторинга АД, ассоциированы с высоким риском повреждения органов-мишеней и определяют тяжелый сердечно-сосудистый прогноз у больных АГ [44]. В исследовании N. V. Rao и соавторов (2016), в котором выполнялось суточное мониторирование АД у 22 пациентов с ОВС, у 71 % больных АГ носила «маскированный» характер [45]. Эти данные сопоставимы с результатами отечественной работы, в которой «маскированная» АГ выявлялась в 47 % случаев у пациентов с ОВС в возрасте до 50 лет [45]. Во всех исследованиях с использованием суточного мониторинга АД, определялось преобладание недостаточного снижения АД в ночные часы (non-dipper), которое увеличивает риск развития ОВС в 1,8–3,7 раза [47, 48]. Паттерн non-dipper указывает на значимость сосудистой дисрегуляции у пациентов с ОВС, которая рассматривается как проявление эндотелиальной дисфункции. Подтверждением тому служат увеличение уровня ET-1 в плазме крови и соответствующее снижение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении пробы с гиперемией у пациентов с ОВС [49–51].

В последние годы с позиции концепции факторов риска широко обсуждается значимость метаболического синдрома. У большинства пациентов с ОВС выявляется 1 компонент метаболического синдрома или более. Последний определен у 487 (37,4 %) пациентов с ОВС. При наличии трех ком-

понентов метаболического синдрома увеличивается риск развития ОВС до 58 % по сравнению с пациентами без него [8].

Одним из компонентов метаболического синдрома является гиперлипидемия. По данным ретроспективного анализа в 53,1 % случаев ОВС была ассоциирована с гиперлипидемией (по сравнению с 1,3 % в группе контроля соответствующего пола и возраста). Гиперлипидемия увеличивает риск развития ОВС в 2,5 раза (95-процентный доверительный интервал, 95 % ДИ 1,7–3,7), а процентный популяционный риск составляет 20,1 % [5]. Высокая распространенность гиперлипидемии коррелирует с выраженными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий, выявляемыми у 75 % пациентов с ОВС [52]. У лиц молодого возраста гиперлипидемия встречается в 20–65 % случаев [53]. В исследовании J. Кюо с соавторами (2010) двухсторонняя ОВС была ассоциирована с гиперхолестеринемией и АГ [54]. По данным Lam Н. D. с соавторами (2010) гиперлипидемия увеличивает риск ОВЦВС в 7,43 раза [23].

Липопротеин (а) — комплекс макромолекул липопротеинов низкой плотности, связанных с аполипопротеином (а). Он высокомолекулоген молекуле плазминогена. Благодаря структурной мимикрии, липопротеин (а) блокирует связывание плазминогена с фибрином и эндотелиальными клетками, нарушая тем самым фибринолиз и способствуя тромбообразованию. В работе С. Kuhli-Hattenback с соавторами (2017) у молодых пациентов с ОВС определены высокие титры липопротеина (а). Авторы оценивают повышение липопротеина (а) как независимый фактор риска ОВС среди лиц младше 60 лет с отношением рисков 4,76. Сочетание повышенных показателей липопротеина (а) с коагулопатией (резистентность активированного протеина С, дефицит протеина S, мутация протромбина, наличие антифосфолипидных антител) увеличивает риск ОВС до 9,3 [55].

Сахарный диабет (СД) как один из компонентов метаболического синдрома встречается у 18,6–43,4 % пациентов с ОВС. По результатам метаанализа относительный риск развития ОВС при СД составляет 1,5 с процентным популяционным риском 4,9 % [5, 41]. Противоположные данные о незначимости СД были получены в BMES, в котором распространенность СД у пациентов с ОВС составила 8,6 % в сравнении с 7,7 % у пациентов группы контроля [40]. M. S. Stem с соавторами (2013) считают, что СД без повреждения органов-мишеней не увеличивает риск развития ОВС, но при наличии последних относительный риск ОВЦВС возрастает до 53 % [8]. Встречаемость

СД у пациентов до 50 лет значительно меньше и варьирует от 4,5 до 16,3 % [6, 23, 53].

Вопрос о значимости тромбофилий в патогенезе ОВС остается спорным. По данным С. Kuhli-Hattenbach с соавторами (2010), вероятность выявления коагулопатии у молодых пациентов с ОВС при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и наличии отягощенного тромбоэмболического анамнеза составляет 100 %. При этом каждый из перечисленных признаков является независимым фактором риска с относительными рисками в 1,03; 3,09 и 3,30 соответственно [26].

Тромбоцитарные тромбофилии характеризуются повышенной функциональной активностью тромбоцитов, что может привести к их внутрисосудистой агрегации и выделению в кровь биологически активных веществ. У лиц с ОВС нередко выявляется повышенная агрегационная способность тромбоцитов, которая ассоциирована чаще с окклюзией ЦВС, чем с ее ветвями [56].

Плазмокоагуляционные тромбофилии характеризуются гиперкоагуляцией и в большинстве случаев связаны с дефицитом естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С, протеина S. Доказанным фактором риска ОВС в молодом возрасте является так называемая Лейденская мутация, при которой V фактор свертывания нечувствителен к активной форме протеина С. При этом замедляется деградация мутировавшего фактора, стабилизируется протромбиназный комплекс (IV, V, X факторы + фосфолипид), что приводит к увеличению скорости образования фибриногена и гиперкоагуляции. Лейденская мутация встречается у 8–24 % пациентов и увеличивает риск развития ОВС в возрасте до 45 лет в 1,5–5,33 раза [28, 57–59].

По данным S. Sinawat с соавторами (2017), I. Karska-Basta с соавторами (2013), дефицит протеина S и С определен у 3–5 % пациентов с ОЦВС младше 45 лет [58, 61]. Значительно большая встречаемость была выявлена С. Kuhli-Hattenbach с соавторами (2010), которая расценивает дефицит антикоагулянтов как независимый фактор риска ОВС с отношением рисков 8,7 [26].

Гипергомоцистеинемия — общепризнанный фактор риска системных сосудистых заболеваний, раннего развития и прогрессирования атеросклероза и венозных тромбозов (отношение рисков 2–3). Повышенная концентрация гомоцистеина (ГЦ) оказывает проатерогенный и протромбогенный эффект за счет следующих механизмов — активации V, X, XII факторов, уменьшения активности протеина С и продукции тромбомодулина, гепарин сульфата, ингибирования связывания активатора плазминогена и синтеза простациклина, увеличения окси-

дативного стресса, а также за счет митогенного эффекта на гладкомышечные клетки артерий, увеличения экспрессии стресс-опосредованных генов и повреждения эндотелия [62–64]. Встречаемость гипергомоцистеинемии при ОВС у лиц молодого и среднего возраста варьирует от 13 до 49 %. Высокие показатели ГЦ увеличивают риск развития ОВС в 1,9–8,9 раза, и повышение ГЦ на каждый 1 ммоль/л выше референсных значений увеличивает риск ОВС в 1,14 раза [10, 29, 54, 67–72]. Поскольку концентрация ГЦ находится в зависимости от концентрации витаминов В6 и В12, то их понижение также является фактором риска развития ОВС, даже вне зависимости от уровня ГЦ [73].

Высокий уровень ГЦ не только самостоятельно увеличивает риск ОВС, но и опосредованно за счет повышения концентрации продуктов оксидативного стресса, а именно реактивной субстанции тиобарбитуровой кислоты. Ее увеличение, ассоциированное с повышением ГЦ и снижением общей антиоксидантной способности, в исследовании S. Devi и соавторов (2012) было значимым фактором риска ОВС в молодом возрасте и увеличивало риск развития ОВС в 2,785 раза [67].

Антифосфолипидные антитела — поликлональные иммуноглобулины, связывающиеся с анионными фосфолипидами клеточных мембран и белками коагуляционного каскада. Они, увеличивая продукцию молекул адгезии и тканевых факторов эндотелиальными клетками, тромбоксана тромбоцитами, обуславливают гиперкоагуляцию [74]. Антифосфолипидные антитела выявляются в 2–15 % случаев ОВС в молодом возрасте и рассматриваются в качестве второй по распространенности тромбофилии, предрасполагающей к ОВС [26, 27, 70, 75]. По данным метаанализа, включавшего 412 пациентов с ОВС и 508 пациентов контрольной группы, риск ОВС, ассоциированный с наличием антикардиолипидных антител, составляет 3,9 [10]. J. Carbone с соавторами (2001) у пациентов с ОВС и антифосфолипидными антителами определили высокую встречаемость антинуклеарных антител, снижение уровня С4 комплемента и наличие циркулирующих иммунных комплексов. Это может являться первичным проявлением антифосфолипидного синдрома или системной красной волчанки с последующим тяжелым повреждением органов-мишеней [76].

### Заключение

Значимость системных факторов риска в патогенезе ОВС во всех возрастных группах определяется тем, что ОВС может быть первым проявлением ранее не диагностированной или недостаточно контролируемой АГ, гиперхолестеринемии или

СД. Общеизвестно, что у пациентов с ОВС риск развития цереброваскулярных состояний и инфаркта миокарда в два раза выше, чем в общей популяции, а причиной 2/3 смертей пациентов с ОВС являются кардиоваскулярные заболевания [78, 79].

Тесная связь между системными факторами риска и ОВС диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению данной категории больных и исследованию кардиоваскулярных факторов риска. Обследование должно включать скрининг на АГ, в том числе с выполнением суточного мониторирования АД, оценку уровня глюкозы и гомоцистеина, липидного спектра. При ОВС в молодом возрасте и отсутствии системных факторов риска, отягощенном тромбоэмболическом анамнезе и двухсторонней ОВС обоснованно выполнение типирования системы гемостаза и определение антифосфолипидных антител.

Больные с ОВС независимо от возраста относятся к категории больных офтальмологического профиля, нуждающихся в динамическом наблюдении врачами смежных специальностей (кардиологов, терапевтов). Раннее выявление и коррекция модифицированных факторов риска, к которым относятся АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД) и нарушения системы гемостаза, позволяют не только улучшить качество жизни пациента с ОВС, но и продлить ее, снизив риск развития повторной венозной тромбоэмболии.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Rogers S, McIntosh R, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–319. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.017
2. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886–1894.
3. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(6): 858–863.
4. Тульцева С. Н. Роль наследственных и приобретенных факторов тромбофилии в патогенезе окклюзий вен сетчатки: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург: ФГБУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; 2014. [Tultseva SN. The role of hereditary and acquired thrombophilic factors in the pathogenesis of retinal vein occlusion. DSc Thesis. SPb: First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; 2014. In Russian].
5. O'Mahoney P, Wong D, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):692–699.
6. Shahsuvaryan M, Melkonyan A. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(5):445–452.
7. Hayerh S, Zimmerman B, McCarthy M, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):62–77.
8. Stem M, Talwar N, Comer G, Stein J. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2013;120(2):362–370. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.080
9. Aghamirsalim M, Sorbi R, Naderian M, Cugati S, Shahsuvaryan M, Hashemi M. Management of retinal vein occlusion, who is responsible? *Acta Med Iran*. 2016;54(11):731–736.
10. Janssen M, den Heijer M, Cruysberg J, Wollersheim H, Bredie S. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? *J Thromb Haemost*. 2005;93:1021–1026.
11. Shin Y, Cho H, Kim J, Bae K, Kang M, Shin J et al. Prevalence and associated factors of retinal vein occlusion in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey, 2008–2012. *Medicine*. 2016;95(44):1–8.
12. Ponto K, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild P et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254–1263. doi:10.1111/jth.12982
13. Rosa A, Ortega K, Decio Mion J, Nakashima Y. Prevalence of arterial hypertension in branch retinal vein occlusion patients. *Arg Bras Oftalmol*. 2008;71(2):162–166.
14. Zhou J, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803–808. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.033
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133–143.
16. Yau J, Lee P, Wong T, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38(12):904–910. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01720.x
17. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1–5. doi:10.1155/2014/724780
18. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):28–292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
19. Drukteinis J, Roman M, Fabsitz R, Lee ET, Best LG, Russell M et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: The Strong Heart Study. *Circulation* 2006;115(2): 221–227
20. Recchia F, Carvalho-Recchia C, Hassan T. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):317–321.
21. Balogh Z, Berta A, Pfliegler G, Nagy V. Bilateral central retinal vein occlusion caused by malignant hypertension in a young patient. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(1):53–55.
22. Ahluwalia J, Rao S, Varma S, Gupta A, Bose S, Masih J et al. Thrombophilic risk factors are uncommon in young patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35(4):715–719. doi:10.1097/IAE.0000000000000366
23. Lam H, Lahey J, Kearney J, Od R, Lehmer J, Tanaka S. Young patients with branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2010;30(9):1520–1523.
24. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*. 1993;37(6):393–417



25. Liu Q, Lahey M, Karlen R, Stewart J. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Retina*. 2018;38(6):1175–1179. doi:10.1097/IAE.0000000000001661
26. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach L. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):299–305.
27. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1377–1384. doi:10.2147/OPTH.S34627
28. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):925–929. doi:10.1160/TH07-11-0658
29. Wittstrom E. Central retina vein occlusion in younger Swedish adults: case reports and review of the literature. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:89–102. doi:10.2174/1874364101711010089
30. Hayreh S, Zimmerman M. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(1):13–22.
31. Hayreh S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progr Retinal Eye Res*. 2005;24(4):493–519.
32. Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1581–1592.
33. Rubattu S, Pagliaro B, Pierelli G, Santolamazza C, Castro SD, Mennuni S et al. Pathogenesis of target organ damage in hypertension: role of mitochondrial oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):823–839. doi:10.3390/ijms16010823
34. Schulz E, Wenzel P, Münzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(2):308–324.
35. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):319–326. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141275
36. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(1):1–13.
37. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, Barry CJ, Constable IJ, McAllister IL. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105 (3):424–427.
38. Christoffersen NLB, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054–62.
39. Kida T, Flammer J, Oku H, Konieczka K, Morishita S, Horie T, Ikeda T. Vasoactivity of retinal veins: a potential involvement of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of retinal vein occlusion (RVO). *Exp Eye Res*. 2018;176:207–209. doi:10.1016/j.exer.2018.07.016
40. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):726–32
41. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, Tufano A, Guida A et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):16–22. doi: 10.1007/s11239-009-0388-1.1
42. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):283–90. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.006
43. Rothman A, Thomas A, Khan K, Fekrat S. Central retinal vein occlusion in young individuals. *Retina*. 2018;1–8. doi:10.1097/IAE.0000000000002278
44. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: встречаемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (4):7–12. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4(144):7–12. In Russian].
45. Rao V, Ulrich N, Viera A, Parlin A, Fekrat S, Chavala S. Ambulatory blood pressure patterns in patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2016;36(12):2304–2310.
46. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Титаренко А.И., Руховец А.Г. Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):122–130. [Tultseva SN, Astakhov US, Titarenko AI, Rukhovets AG. 24-hour blood pressure profile in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):122–130. In Russian].
47. Park S, Moon S, Lim S, Yoon I, Choi K, Lee H. Diurnal blood pressure variation in the retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013;54(9):1371–1378.
48. Pesin N, Mandelcorn E, Felfeli T, Ogilvie R, Brent M. The role of occult hypertension in retinal vein occlusions and diabetic retinopathy. *Can Ophthalmol Soc*. 2017;52(1):31–33.
49. Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*. 2013;38(1):114–118. doi:10.3109/02713683.2012.738460
50. Hollo G. Plasma endothelial-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):127–128.
51. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:1–12. doi:10.1186/s13167-015-0043-1
52. Martinez F, Furio E, Fabia M, Perez A, Gonzalez-Albert V, Rojo-Martinez G et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract*. 2014;68(7):871–881. doi:10.1111/ijcp.12390
53. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):317–321.
54. Kuo J, Lai C, Ong F, Shih C, Yeung L, Chen U et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population. *Retina*. 2010;30(3):479–484. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b9b3a0
55. Kuhli-Hattenbach C, Miesbach W, Luchtenberg M, Kohnen T, Hattenbach L. Elevated lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmica*. 2017;95(2):140–145. doi:10.1111/aos.13228
56. Тульцева С.Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(1):46–51. [Tultseva SN. Thrombophilia as risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. 2008;1(1):46–51. In Russian].
57. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(2):171–175.
58. Karska-Basta I, Kubicka-Trzaska A. Thrombophilia — a risk factor of retinal vein occlusion? *Klin Oczna*. 2013;115(1):29–33
59. Glueck CJ, Wang P, Hutchins R, Petersen MR, Golnik K. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. *Clin Applied Thromb Hemost*. 2008;14(3):286–294.



60. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(3):163–168.
61. Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojjanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:441–447. doi:10.2147/OPTH.S128341
62. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B12, and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1136–1150.
63. Gopinath B, Wang JJ, Flood VM, Burlutsky G, Wong TY, Mitchell P. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):902–909. doi:10.1016/j.ajo.2009.07.018
64. Narayanasamy A, Subramaniam B, Karunakaran C, Ranganathan P, Sivaramakrishnan R, Sharma T et al. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusions in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1441–1446.
65. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2014;14:1471–1447. doi:10.1186/1471-2415-14-147
66. Sottolotta G, Siboni SM, Latella C, Oriana V, Romeo E, Santoro R et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(5):549–553. doi:10.1177/1076029609348644
67. Devi S, Suganeswari G, Sharma T, Thenarasu M, Anayarkanni N. Homocysteine induces oxidative stress in young adult central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1122–1126. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301370
68. Wadani F, Khandekar R, Salim G, Ali M, Ramzi S. Hyperhomocysteinemia is a risk for retinal venous occlusion: A case control study. 2014;62(3):291–294. doi:10.4103/03014738.111213
69. Salaun N, Delyfer MN, Rougier MB, Korobelnik JF. Assessment of risk factors for retinal vein occlusions in patients under 60 years of age. *J Fr Ophthalmol*. 2017;30(9):918–923.
70. Napal J, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez J. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*. 2016;109(2):97–102. doi:10.1093/qjmed/hcv088
71. Sartori M, Barbar S, Dona A, Piermarocchi S, Pilotto E, Saggiorato G et al. Risk factors antithrombotic treatment and outcome in retinal vein occlusion: an age-related prospective cohort study. *Eur J Haematol*. 2013;90(5):426–33. doi:10.1111/ejh.12099
72. Sottolotta G, Orina V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F et al. Role of hyperhomocysteinemia in retinal vascular occlusive disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(1):104–107.
73. Sofi F, Rossella M, Bolli P, Giambene B, Sodi A, Fedi S et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):223–227.
74. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003; 4:193–199.
75. Bashshur Z, Taher A, Masri A, Najjar D, Arayssi T, Nouredin B. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors. *Retina*. 2003;23(4):486–490.
76. Carbone J, Sanchez-Ramon S, Cobo-Soriano R, Seoane E, Aparicio MJ, Ruiz-Tiscar JL. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2437–2441.
77. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do D, Rubio R. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2011;122(3):326–331.
78. Li M, Xiaolan H, Huang J, Tan Y, Yang B, Tang Z. Impact of retinal vein occlusion on stroke incidence: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12): pii: e004703. doi:10.1161/JAHA.116.004703

#### Информация об авторах

Астахов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Титаренко Александра Ивановна — аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тульцева Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Астахов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тахтаев Юрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Новиков Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тургель Вадим Алексеевич — клинический ординатор кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information

Yuriy S. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandra I. Titarenko, MD, Post-graduate Student, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Svetlana N. Tultseva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey Yu. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Yuri V. Takhtaev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey A. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vadim A. Turgel, MD, Resident, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

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

## Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва для преодоления эффекта «ускользания» реакции частоты сердечных сокращений

Я. И. Полещенко<sup>1\*</sup>, Д. А. Олейников<sup>1\*</sup>, В. Ю. Лукичев<sup>2</sup>,  
Д. А. Хромихин<sup>2</sup>, М. А. Крылова<sup>2</sup>, Д. Л. Сонин<sup>1,3</sup>,  
А. А. Карпов<sup>1</sup>, П. Ю. Шубина<sup>1</sup>, Е. С. Процак<sup>1</sup>,  
Д. С. Лебедев<sup>1,4</sup>, М. М. Галагудза<sup>1,3</sup>, С. М. Минасян<sup>1,3</sup>,  
Е. Н. Михайлов<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Олейников Дмитрий Аркадьевич,  
Институт экспериментальной  
медицины, НИЛ биопротезирования  
и кардиопротекции, НИЛ нейромодуляции  
НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
пр. Пархоменко, д. 15,  
Санкт-Петербург, Россия, 194156.  
E-mail: oleynikov\_da@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
30.09.18 и принята к печати 20.10.18.*

### Резюме

**Актуальность.** Электрическая стимуляция блуждающего нерва была предложена для лечения целого ряда заболеваний: эпилепсии, сердечной недостаточности, ожирения. Был предложен подход к ограничению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда путем стимуляции вагуса. Особая значимость воздействия на вагус обусловлена его способностью замедлять частоту сердечных сокращений, снижать артериальное давление, влиять на перфузию миокарда. Эффекты подпороговой стимуляции вагуса способствуют стабилизации вариабельности ритма сердца и уменьшению ишемических и реперфузионных желудочковых аритмий. Однако методика стимуляции блуждающего нерва, позволяющая воспроизводимо получать эффект активации нерва с преодолением феномена «ускользания» сердечно-сосудистых реакций, не была освещена соответствующим образом в предыдущих публикациях. **Цель исследования.** Определить параметры продолжительной стимуляции вагуса, при которой возможно замедлять частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), избегая эффекта «ускользания» от парасимпатической активации. **Материалы и методы.** В эксперименте использовались самцы крыс линии

\* Авторы Я. И. Полещенко и Д. А. Олейников внесли равнозначный вклад в настоящую работу и оба являются первыми соавторами.

Вистар ( $n = 9$ ). Всем животным проводилось хирургическое выделение цервикального сегмента вагуса. Далее к изолированному стволу левого блуждающего нерва крепились специальные электроды, соединенные со специально разработанным электрическим генератором импульсов. Проводилась регистрация электрокардиограммы, артериальное давление измерялось прямым методом в правой общей сонной артерии. На первом этапе проводилось изучение параметров стимуляции, воспроизводимо индуцирующих замедление частоты ритма и не приводящих к повреждению нерва. На втором этапе проводилось тестирование режимов интермиттирующей стимуляции, способной преодолеть эффект «ускользания» снижения частоты ритма. **Результаты.** Во время эксперимента у 5 животных были выявлены следующие параметры тока, вызывающие воспроизводимый эффект снижения частоты ритма на  $30 \pm 20\%$  и не вызывающие видимого повреждения нерва: прямоугольный импульс, 30 Гц, 0,5 мс, 1–2 В (0,6–0,8 мА). При стимуляции 50 Гц было выявлено поражение ствола нерва в 1 случае. При стимуляции 20 Гц получены чрезмерное снижение частоты ритма и артериального давления. Интермиттирующая стимуляция нерва тестировалась у 4 животных и приводила к повторяемому эффекту снижения частоты ритма на  $38 \pm 15\%$ . Выявлено, что при длительности эпизодов стимуляции 45 сек и перерывами между эпизодами стимуляции 15 сек достигнуто приемлемое модулирование парасимпатической активности вагуса, без эффекта «ускользания» реакции частоты ритма. **Заключение.** Предложенная методика интермиттирующей стимуляции способствует проявлению вагусных эффектов на миокард и позволяет избежать эффекта «ускользания» снижения частоты ритма.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, блуждающий нерв, стимуляция, эффект «ускользания», сердечный ритм

Для цитирования: Полещенко Я. И., Олейников Д. А., Лукичев В. Ю., Хромыхин Д. А., Крылова М. А., Сонин Д. Л. и др. Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва для преодоления эффекта «ускользания» реакции частоты сердечных сокращений. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):674–683. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-674-683

## Intermittent vagus nerve stimulation allows preventing the “escape” effect of heart rhythm changes

Ya. I. Poleshchenko<sup>1\*</sup>, D. A. Oleinikov<sup>1\*</sup>, V. Yu. Lukichev<sup>2</sup>,  
D. A. Khromikhin<sup>2</sup>, M. A. Krylova<sup>2</sup>, D. L. Sonin<sup>1,3</sup>,  
A. A. Karpov<sup>1</sup>, P. Yu. Shubina<sup>1</sup>, E. S. Protsak<sup>1</sup>,  
D. S. Lebedev<sup>1,4</sup>, M. M. Galagudza<sup>1,3</sup>, S. M. Minasian<sup>1,3</sup>,  
E. N. Mikhaylov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Baltic State Technical University “Voenmeh” n. a. D. F. Ustinov, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First Pavlov First Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Dmitry A. Oleinikov,  
Institute of Experimental Medicine,  
Research Laboratory of Bioprosthesis  
and Cardioprotection, Neuromodulation  
laboratory, Department  
for Arrhythmology, Almazov  
National Medical Research Centre,  
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,  
Russia, 194156.  
E-mail: oleynikov\_da@almazovcentre.ru

Received 30 September 2018,  
accepted 20 October 2018.

\* Co-authors Ya. I. Poleshchenko and D. A. Oleinikov equally contributed to this study and both are considered as first authors.

**Abstract**

**Background.** Vagus nerve stimulation has been proposed for the treatment of a number of diseases. The positive effects of vagus nerve stimulation on ischemic and reperfusion myocardial injury has been tested in experimental models. However, the escape effect of vagus activation on heart rate and the methodology to overcome this effect have not been reported properly. **Objective.** The purpose of the study is to evaluate parameters of prolonged stimulation that decrease heart rate and allow overcoming the escape effect of vagus nerve activation. **Design and methods.** We used Wistar rats ( $n = 9$ ). Cervical section was performed under general anesthesia. Left vagus nerve isolated from adjacent tissue was contacted with custom stimulation electrodes and a custom pulse generator. Blood pressure was measured in the right common carotid artery. Limb electrocardiogram was continuously recorded. First, stimulation parameters repeatedly evoking vagal reaction (decrease in heart rate) without nerve damage were evaluated. Second, parameters of intermittent stimulation that allowed repeat and consistent heart rate decrease were assessed. **Results.** During experiments, in 5 animals the following parameters leading to sustained  $30 \pm 20\%$  heart rate reduction were found: rectangular pulse, 30 Hz, 0,5 ms, 1–2 V (0,6–0,8 mA). Stimulation with 50 Hz frequency led to nerve damage in 1 case. Stimulation with 20 Hz frequency led to heart rate over-suppression of heart rate and blood pressure. Intermittent nerve stimulation was tested in 4 animals and led to repeated heart rate decrease by  $38 \pm 15\%$ . The parameters which helped to avoid escape effect on heart rate change were the following: the length of stimulation episode of 45 s and interruption of stimulation for 15 s. **Conclusion.** Intermittent electrical stimulation evokes vagal reactions on heart rate and allows overcoming the escape effect of vagal activation.

**Key words:** autonomic nervous system, vagus nerve, stimulation, escape effect, heart rate

*For citation: Poleshchenko YaI, Oleinikov DA, Lukichev VYu, Khromikhin DA, Krylova MA, Sonin DL et al. Intermittent vagus nerve stimulation allows preventing the "escape" effect of heart rhythm changes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):674–683. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-674-683*

**Введение**

Электрическая стимуляция блуждающего нерва была предложена для лечения целого ряда заболеваний: эпилепсии, сердечной недостаточности, ожирения. Активация блуждающего нерва также приводит к снижению артериального давления (АД). К настоящему времени опубликованы работы, результаты которых демонстрируют возможность уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в процессе обратимой окклюзии коронарной артерии на фоне электрической стимуляции блуждающего нерва [1–3]. Теоретическое обоснование данного предполагаемого феномена заключается в лизитропном, отрицательном инотропном и отрицательном хронотропном эффекте парасимпатической нервной системы, воспроизводимом при электрической активации блуждающего нерва. Известно, что уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (и в меньшей степени — силы) способствует лучшей переносимости миокардом ишемии, с чем, в том числе, связан хорошо известный и используемый на практике доказанный антиишемический эффект бета-адреноблокаторов [4–8]. Второй предполагаемый механизм может быть связан с реализацией нейрогенного preconditionирования на фоне электростимуляции, так как стимуляция блуждающего нерва через активацию м-холинорецепторов приводит к повышению

внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что, помимо прочего, приводит к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов [7, 9–12]. Таким образом, исследование электрической стимуляции блуждающего нерва на фоне текущей ишемии миокарда и последующей реперфузии может быть полезным в разработке дополнительного немедикаментозного и нехирургического способа ограничения размера ишемического повреждения миокарда при текущем инфаркте. Кроме того, необходимо учитывать коморбидность. Артериальная гипертензия — заболевание, имеющее широкую распространенность и ассоциированное, в том числе, с симпатическим гипертономусом. В клинических исследованиях выявлено, что учащенный сердечный ритм (более 80 уд/мин) является предиктором сердечно-сосудистой смертности при сопутствующей артериальной гипертензии. В этой плоскости исследование применения устройств модуляции тонуса компонентов вегетативной нервной системы для контроля давления является перспективным направлением, отмеченным в ESC/ESH руководстве по ведению пациентов с артериальной гипертензией 2018 года [13].

Исследования влияния парасимпатической нервной системы на деятельность сердца путем стимуляции блуждающего нерва имеют более чем вековую историю. Известны внутриклеточные ме-



ханизмы реализации вагусных эффектов на миокард, подробно изучен процесс синаптической передачи, а также рефлексы вегетативной нервной системы, регулирующие деятельность сердца, АД и функцию других внутренних органов, изучению которых традиционно уделялось внимание [7, 10, 14]. Также известен феномен «ускользания», когда в процессе относительно длительной стимуляции эффект воздействия вагуса на миокард уменьшается, а затем вовсе прекращается [15–18]. Известны и парадоксальные эффекты блуждающего нерва, когда при определенных условиях эффект от его стимуляции меняется на противоположный. Однако в литературе отсутствуют данные о конкретных параметрах электрической стимуляции блуждающего нерва, способных приводить к воспроизводимой реакции снижения ЧСС у конкретного вида животных, а также параметрах стимуляции нерва, позволяющих преодолеть эффект «ускользания».

Данное исследование является пилотным и проводилось для отработки параметров стимуляции блуждающего нерва в последующих экспериментах.

**Целью работы** явилось изучение в условиях острого эксперимента у крысы параметров стимуляции левого блуждающего нерва, вызывающих снижение ЧСС, а также параметров интермиттирующей стимуляции, позволяющих добиться воспроизводимого снижения частоты ритма без эффекта «ускользания».

### Материалы и методы

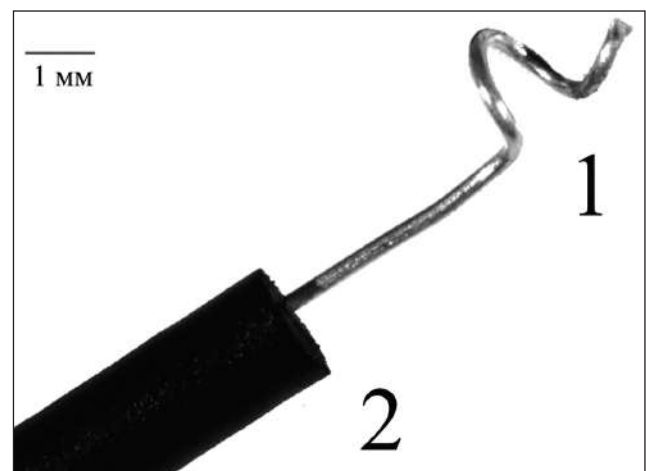
Исследование проводилось на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г, наркотизированных хлоралгидратом внутривенно в дозе 450 мг/кг. После фиксации животного на термостатическом столике осуществлялся продольный срединный разрез на шее, выделялся сонный сосудисто-нервный пучок слева. С применением микрохирургической техники выделялся ствол левого блуждающего нерва на протяжении 1,5–2 см и изолировался от окружающих тканей полиэтиленовой прокладкой. Затем выделялась правая общая сонная артерия и катетеризировалась с целью прямого измерения системного АД с помощью программно-аппаратного комплекса, позволяющего в режиме реального времени мониторировать величину давления жидкости с расчетом систолического и диастолического АД по получаемой кривой. После завершения хирургических манипуляций к животному подключались электроды для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 3 стандартных отведениях. При этом в процессе вывода кривой

ЭКГ на экран определялись ритм сердца, наличие-отсутствие аритмий и их тип, ЧСС.

**Генератор электрических импульсов.** Для проведения экспериментов был разработан генератор электрических импульсов с требованиями к характеристикам воспроизводимых электрических параметров сигнала с возможностью программной реконфигурации задаваемого на стимуляцию сигнала и возможностью формирования различных последовательностей задаваемых сигналов в длительный промежуток времени.

**Электроды для стимуляции блуждающего нерва.** Для эксперимента были разработаны стимулирующие электроды, состоящие из рабочей зоны из теплостойкой токопроводящей жилы (медная жила с серебряным покрытием); удлиняющего проводника, покрытого внешней полимерной оболочкой с изоляцией из фторопластовой пленки; соединительного разъема. Диаметр электрода составлял 0,26 мм (рис.).

**Рисунок. Конфигурация дистальной части стимулирующего электрода**



**Примечание:** 1 — рабочая зона из теплостойкой токопроводящей жилы (медная жила с серебряным покрытием); 2 — удлиняющий проводник, покрытый внешней полимерной оболочкой с изоляцией из фторопластовой пленки.

**Методика наложения электродов.** Два электрода для биполярной стимуляции размещались под блуждающим нервом, дистальный конец электродов изгибался для увеличения площади контакта с нервом. Расстояние между двумя электродами составляло 2–3 мм. Под нервом и электродами размещались узкие полоски перчаточной резины для изоляции от окружающих тканей и предупреждения стимуляции мышц и других нервов на шее. Для исключения шунтирования электрического тока проводилось периодическое осушение раны ватными тампонами.

**Определение параметров стимуляции, вызывающие реакцию ЧСС.** На основании ранее опубликованных данных проводилась оценка порогов стимуляции блуждающего нерва на частоте стимуляции 20, 30 и 50 Гц [19]. Ширина импульса 0,5 и 1 мс. Амплитуда стимуляции 0,1–8 В с шагом 0,4–0,5 В. При возникновении замедления синусового ритма < 10 % и/или появлении АВ-блокады 2-й степени обозначался порог стимуляции нерва. Сила тока стимуляции повышалась пошагово до уровня, пока реакция ЧСС не переставала усиливаться. Определялось состояние нерва при визуальном контроле под увеличением  $\times 3,5$  с помощью бинокулярной лупы (Magnifier, Китай).

**Определение параметров интермиттирующей стимуляции.** Проводилось тестирование стимуляции различной длительностью «пачки» стимуляции с изменением интервала между включением стимуляции. Определялось наиболее короткое время стимуляции, при котором не происходило эффекта «ускользания», то есть частота синусового ритма возвращалась к исходному значению (отличие от базовой ЧСС < 10 %), а также восстанавливалось АВ-проведение 1:1.

Для этой цели применялся ток стимуляции + 10 % от порогового значения. Длительность стимуляции измерялась от начала включения до момента «ускользания» эффекта по изменению частоты желудочковых сокращений, то есть восстановление ЧСС до исходного значения (до 10 % от исходного значения). Для исключения кумулятивного эффек-

та стимуляции промежутков между эпизодами стимуляции был максимальным и составлял не менее 3 минут.

Также определялся наиболее короткий промежуток времени между включениями стимуляции, при котором сохранялся выраженный эффект замедления ЧСС и/или возникала АВ-блокада 2:1, 3:1. Для этой цели применялся ток стимуляции + 10 % от порогового значения. Включение стимуляции проводилось на интервал, соответствующий минимальному сроку сохранения эффекта снижения ЧСС. Промежутки между включениями стимуляции сокращались от 3 минут до 5 секунд с шагом 5 секунд. Минимальным интервалом между стимуляцией являлся тот, при котором сохранялась выраженность реакции снижения ЧСС.

Исследование было рассмотрено и одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России от 24.06.2018.

Значения переменных представлены в виде числовых выражений, средние — в виде «среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение», применялись методы параметрической статистики.

## Результаты

**Определение параметров стимуляции, вызывающие реакцию ЧСС.** На этом этапе эксперимент был проведен на 5 крысах. У всех 5 крыс эффект изменения ЧСС более чем на 10 % был достигнут при стимуляции нерва при следующих параметрах: 20,

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА И ТИПЫ РЕАКЦИЙ НА СТИМУЛЯЦИЮ

| Ширина импульса | Амплитуда импульса | Частота стимуляции             |                                                                   |                           |
|-----------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                 |                    | 20 Гц<br>(N = 4)               | 30 Гц<br>(N = 5)                                                  | 50 Гц<br>(N = 1)          |
| 0,1 мс          | 0,75–3 В           | Нет эффекта снижения ЧСС       | Нет эффекта                                                       | Снижение ЧСС 10–15 %      |
| 0,5 мс          | < 0,75 В           | Нет эффекта                    | Нет эффекта                                                       | Нет эффекта               |
|                 | 0,75 В             | Снижение ЧСС 10–20 %           | Снижение ЧСС < 10 %                                               | Снижение ЧСС < 10 %       |
|                 | 1 В                | Выраженное снижение ЧСС > 50 % | Снижение ЧСС > 10 %                                               | Снижение ЧСС > 10 %       |
|                 | 2 В                | Полная АВ-блокада              | Снижение ЧСС > 10 %                                               | Снижение ЧСС > 10 %       |
|                 | 3 В                | Полная АВ-блокада              | Снижение ЧСС > 10 %                                               | Снижение ЧСС > 10 %       |
|                 | 4 В                | Полная АВ-блокада              | Снижение ЧСС > 30 %                                               | Снижение ЧСС > 10 %       |
|                 | 5 В                | Полная АВ-блокада              | Снижение ЧСС > 30 %; эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии | Повреждение нерва (N = 1) |

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений.

30 и 50 Гц; 0,5 мс; от 1 до 5 В. Снижение частоты желудочковых сокращений за счет синусовой брадикардии и/или АВ-блокады составило  $30 \pm 20\%$  (развитие АВ-блокады 2:1 отмечено у одного животного, 3:2 — еще у одного; замедление синусового ритма зарегистрировано у всех животных). Поскольку в одном случае при стимуляции 50 Гц с амплитудой 5 В было выявлено повреждение нерва (изменение цвета и снижение реакций ЧСС при повторных попытках стимуляции), данная частота стимуляции была признана неприемлемой для длительных экспериментов. При частоте стимуляции 20 Гц были получены гемодинамически значимые реакции (табл. 1). Таким образом, частота 30 Гц и ширина импульса 0,5 мс были приняты как оптимальные для проведения дальнейших экспериментов.

**Определение параметров интермиттирующей стимуляции.** Эксперимент проводился на 4 крысах. В качестве критерия «ускользания» было принято увеличение ЧСС во время проводимой стимуляции с достижением частоты не ниже  $-10\%$  от исходной. Тесты длительной стимуляции до достижения эффекта «ускользания» проводились не менее 5 раз у каждого животного (5–10 циклов стимуляции). Среднее значение снижения ЧСС

составило  $38 \pm 15\%$ . Среднее время, при котором развивался эффект «ускользания», составило  $116 \pm 69$  с (минимальное значение 45 с).

Следующим этапом проводилось определение максимального интервала между стимуляциями, позволяющего добиваться воспроизводимой реакции снижения ЧСС при длительности каждого включения стимуляции на минимальное значение (45 с). Для определения воспроизводимости реакций проводилось минимум 3 эпизода стимуляции с одинаковыми параметрами. Эпизоды стимуляции повторялись с уменьшением интервала между включением стимулятора на 5 с, начиная с 3 минут. Среднее значение снижения ЧСС во время стимуляции составило  $36 \pm 13\%$ . Среднее значение интервала между стимуляцией, позволяющего получить воспроизводимое снижение ЧСС, составило  $10 \pm 3$  с (максимальное значение 15 с). На основании полученных данных были получены значения минимальной длительности стимуляции и максимального интервала между стимуляцией, позволяющие преодолеть «ускользание» эффекта снижения ЧСС — цикл, состоящий из 45 с стимуляции и 15 с перерыва.

Интермиттирующая стимуляция блуждающего нерва проводилась у 3 животных с определением эффекта снижения ЧСС во время нанесения импуль-

Таблица 2

## ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

| Определение наименьшей длительности сохранения эффекта снижения ЧСС                             |                                               |                                                                                                               |              |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Номер животного                                                                                 | Время до эффекта «ускользания» при стимуляции | Длительность интервала между стимуляцией                                                                      | Снижение ЧСС | Параметры тока              |
| 1                                                                                               | 45–120 с                                      | > 3 мин                                                                                                       | 50%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 2                                                                                               | 120–300 с                                     | > 3 мин                                                                                                       | 30%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 3                                                                                               | 90–210 с                                      | > 5 мин                                                                                                       | 50%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 4                                                                                               | 60–135 с                                      | > 3 мин                                                                                                       | 20%          | 30 Гц; 0,5 мс; 2 В (0,8 мА) |
| Определение наименьшего интервала между стимуляцией с воспроизведением выраженности реакции ЧСС |                                               |                                                                                                               |              |                             |
| Номер животного                                                                                 | Длительность стимуляции                       | Минимальный интервал между стимуляцией, при котором не возникает «ускользания» эффекта последующей стимуляции | Снижение ЧСС | Параметры тока              |
| 1                                                                                               | 45 с                                          | 10–15 с                                                                                                       | 50%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 2                                                                                               | 45 с                                          | 5–10 с                                                                                                        | 30%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 3                                                                                               | 45 с                                          | 10 с                                                                                                          | 50%          | 30 Гц; 0,5 мс; 1 В (0,6 мА) |
| 4                                                                                               | 45 с                                          | 10 с                                                                                                          | 20%          | 30 Гц; 0,5 мс; 2 В (0,8 мА) |

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений.

сов. Длительность интермиттирующей стимуляции составила 30–35 минут. Сохранение эффекта снижения ЧСС достигнуто у всех трех животных (снижение ЧСС на  $37 \pm 18\%$  от исходного значения при каждом включении стимуляции). После завершения циклов 30-минутной стимуляции проводилась визуальная оценка состояния нерва. По завершении эксперимента изменений цвета нерва и его структуры выявлено не было (табл. 2).

**Состояние стимулирующих электродов.** При исследовании электродов под микроскопом с увеличением  $\times 8$  и  $\times 16$  после проведения экспериментов их состояние оценивалось как удовлетворительное во всех случаях. Сопротивление электродов до и после экспериментов было одинаковым и составляло 1,1–1,2 Ом.

### Обсуждение

В данном исследовании были выявлены специфические параметры стимуляции цервикального сегмента вагуса для длительного сохранения его отрицательного хронотропного эффекта (снижения частоты ритма сердца). Наиболее подходящими характеристиками для достижения эффекта были: частота 30 Гц, ширина импульса 0,5 мс, при напряжении от 1 до 2 В. Данные параметры объясняются физиологическими особенностями нервных волокон вагуса и свойствами электродов.

Для преодоления эффекта «ускользания» предложена интермиттирующая стимуляция, в результате чего сохраняется воспроизводимая реакция снижения ЧСС при повторной активации стимуляции после коротких периодов выключения.

Вагус — нерв смешанного типа, несущий 80 % чувствительных волокон и 20 % двигательных. Кардиоваскулярные эффекты вагуса включают контроль ЧСС и колебания системного АД [19, 20]. Однако эффекты левой и правой ветвей вагуса несколько отличаются: правая ветвь в большей степени контролирует пейсмекерную функцию синусового узла, в то время как левая влияет на проведение импульса через атриовентрикулярный узел. В данном эксперименте стимуляция проводилась слева, так как стимуляция с правой стороны может способствовать чрезмерной брадикардии и гипотонии. Также левосторонняя стимуляция, согласно литературным данным, предпочтительнее при патологии сердечно-сосудистой системы [21–25].

По физическим и электрическим свойствам волокна вагуса делятся на 3 типа: А-, В- и С-волокна. А-волокна отвечают за передачу болевых, температурных, тактильных ощущений и тонуса мышц;

передают импульсы от механорецепторов кардиопульмональной системы; для их стимуляции нужен ток невысокой мощности (0,2 мА) с широкой амплитудой импульса (30–90 мс). В-волокна отвечают за вазомоторные и висцеромоторные функции; также относятся к механорецептивному классу кардиопульмональной системы; их стимуляция требует большей мощности (до 0,6 мА) и более узкого импульса (10–20 мс). С-волокна отвечают за вазомоторные и висцеромоторные функции, также передают болевые, температурные, тактильные ощущения; относятся к хеморецепторному классу нервных волокон кардиопульмональной системы; для их стимуляции нужен ток мощностью до 6 мА с узкой шириной импульса до 6 мс. Частота стимуляции и вольтаж у всех типов волокон ограничены свойствами живой ткани, лимитирующими параметрами являются частота от 20 до 30 Гц и напряжение не выше 5–6 В ввиду необратимой биологической деградации нервных волокон при превышении указанных показателей [20, 26–28].

Как показано в предыдущих работах, значимыми для клинической практики являются эффекты, ассоциированные со стимуляцией волокон вагуса В и С типов. Эти эффекты рассматриваются как часть терапии эпилепсии, депрессии, тревожных расстройств, когнитивных дисфункций, мигрени и других патологических состояний. Для сердечно-сосудистой системы также значимо влияние этих волокон на системное АД и ЧСС. В экспериментальных работах показан отрицательный хронотропный эффект стимуляции отдельно В-, отдельно С-волокон и их комбинации. Большим плюсом является потенциальная возможность селективно стимулировать данные типы волокон [29–31].

Одним из интересных эффектов продолжительной стимуляции является эффект ускользания. Время развития эффекта ускользания может варьировать в зависимости от предшествующего состояния симпатoadреналовой системы, тонуса парасимпатической системы, интенсивности и продолжительности стимулирующего фактора [15, 32, 33]. В случае данного исследования ключевую роль играли параметры стимуляции и продолжительность. Предложенные параметры позволяют уменьшить степень ответа симпатической нервной системы за счет комбинированного вовлечения в стимуляцию волокон вагуса В и С типов, а также постепенной деполяризации миелинизированных и немиелинизированных нервных окончаний. Данные явления могут объясняться электрической природой потенциалзависимых ионных насосов нервных волокон. В чувствительных волокнах (С типа)



присутствует большое количество натрий-ионных насосов, способствующих быстрой деполяризации и развитию вагус-зависимых эффектов, в то время как длительное сохранение эффектов стимуляции парасимпатических нервов поддерживается за счет В-волокон, обусловленных влиянием высвобождаемого ацетилхолина на “G-protein gated” калиевые каналы (IKACH). Таким образом, сохранение эффекта стимуляции и отдаление развития эффекта ускользания, возможно, обусловлено двойным воздействием на сердце за счет потенциалзависимых ионных каналов и хеморецепторной системы, а также достаточным временным промежутком для реполяризации нейронов [34, 35]. Непрямым фактором, способствующим поддержанию эффектов стимуляции, является система постганглионарных парасимпатических ганглиев миокарда, которая может тормозить избыточную стимуляцию вагуса на уровне непосредственно миокарда, то есть подобранные параметры практически не приводят к торможению стимуляции на уровне тканевых скоплений нейронов парасимпатической нервной системы.

Практическая значимость результатов работы заключается в использовании предложенной методологии стимуляции в экспериментальных работах при стимуляции блуждающего нерва, в том числе на модели ишемии и реперфузии при окклюзии коронарных артерий. Также можно отметить, что стойкость получаемого эффекта от стимуляции может иметь особое значение для пациентов со стойкой артериальной гипертензией и может быть предложена в качестве дополнительной терапии.

К ограничениям исследования следует отнести небольшое количество животных, использованных в эксперименте, однако размер выборки был достаточен для разработки методологии стимуляции.

### Заключение

Определены параметры биполярной стимуляции блуждающего нерва, вызывающие снижение ЧСС и не приводящие к повреждению нерва. Показано, что интермиттирующая стимуляция позволяет преодолеть эффект «ускользания» активации блуждающего нерва, предложены конкретные временные интервалы стимуляции и продолжительность промежутков между стимуляцией.

### Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 18–29–02036 и 18–315–20050. / The study was partly supported by the grants of the Russian Foundation of Fundamental Studies, projects № 18–29–02036 and № 18–315–20050.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Vanoli E., De Ferrari G, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68(5):1471–1481.
2. Schwartz P, Zuanetti G. Role of the autonomic nervous system in reperfusion arrhythmias. *J Moll Cell Cadiol.* 1988;20 (Suppl. 2):113–118.
3. Zuanetti G, De Ferrari GM, Priori SG, Schwartz PJ. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Circ Res.* 1987;61(3):429–435.
4. De Ferrari, Vanoli E, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1991;261(1 Pt. 2): H63–H69.
5. Corr P, Gills R. Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation.* 1974;49 (1):86–97.
6. Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1980;46(1):100–110.
7. Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1979;86:1–94.
8. Sebastian PJ, Wouten RB, Veldkamp MW. Treatment of atrial and ventricular arrhythmias through autonomic modulation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;1(6):497–508.
9. Vanoli E, De Ferrari G. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J.* 1992;124(4):883–890.
10. Kalla M, Herring N, Paterson DJ. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton Neurosci.* 2016;199:29–37. doi:10.1016/j.autneu.2016.08.016
11. Lakkata EG, Maltsev VA, Vinogradova TM. A coupled SYSTEM of intracellular  $Ca^{2+}$  clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the hearts pacemaker. *Circ Res.* 2010;106(4):658–673. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.206078
12. Schultz R, Rassaf T, Massion PB, Kelm M, Balligand JL. Recent advances in the understanding of the role of the nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther* 2005;108 (3):225–256.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39 (33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
14. Schwartz P, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res.* 1973;32 (2):215–220.
15. Karemaker JM. How the vagus nerve produces beat-to-beat heart rate variability; experiments in rabbits to mimic in vivo vagal patterns. *J Clin Transl Res.* 2015;1(3):190–204.
16. Raper C, Wale J. Sympathetic involvement in vagal escape and the effects of beta-receptor blocking drugs. *Eur J Pharmacol.* 1969;8(1):47–57.
17. Obrink KJ, Essex HE. Chronotropic effects of vagal stimulation and acetylcholine on certain mammalian hearts with special reference on the mechanism of vagal escape. *J Am Physiol.* 1953;174(2):321–330.

18. Wallace AG, Dogget WM. Pacemaker activity during vagal escape rhythms. *Circ Res.* 1964;15(2):93–102.
19. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(3):493–500.
20. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):287–295.
21. Chen M, Yu L, Ouyang F, Liu Q, Wang Z, Wang S et al. The right side or left side of non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation: based on conventional wisdom or scientific evidence. *Intern J Cardiol.* 2015;187:44–45. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.351
22. Ardell L, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol.* 1986;251(4 Pt 2):H764–H773.
23. Pelleg A, Hurt CM, Soler-Baillo JM, Polansky M. Electrophysiological-anatomic correlates of ATP-triggered vagal reflex in dogs. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):H681–H690.
24. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, Wang M, Gupta RC, Rastogi S et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1319–1326.
25. Spuck S, Tronnier V, Orosz I, Schönweiler R, Sepehrnia A, Nowak G et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery.* 2010;67 (2 Suppl. Operative):489–494.
27. Erlanger J, Gasser ILS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol.* 1930;92 (1):43–82.
28. Woodbury DM, Woodbury JW Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia.* 1990;31 (Suppl 2): S7–S19.
29. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal-stimulation. *Epilepsia.* 1992;33(6):1005–1012.
30. Malliani M, Pagani M, Lombardi F. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84 (2):482–492.
31. Chase MH, Serman MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol.* 1966;16(1):36–49.
32. Jones JFX, Wang Y, Jordan D. Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C fibers in anaesthetized cats, rats and rabbits. *J Physiol.* 1995;489(Pt 1):203–214.
33. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 2):H142–H152.
34. Mokrane A, LeBlanc AR, Nadeau R. Transfer function analysis of vagal control of heart rate during synchronized vagal stimulation. *Am J Physiol.* 1995;269(6 Pt 2): H1931–H1940.
35. Mesirca P, Marger L, Toyoa F. The G-protein-gated K<sup>+</sup> channel, IKACH, is required for regulation of pacemaker activity and recovery of resting heart rate after sympathetic stimulation. *J Gen Physiol.* 2013;142(2):113–126.
36. Undem BJ, Chuaychoo B, Lee MG, Weinreich D, Myers AC, Kollarik M. Subtypes of vagal afferent C-fibers in guinea-pig lungs. *J Physiol.* 2004;556(Pt 3):905–917.

#### Информация об авторах

Полещенко Яна Игоревна — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: poleschenko\_yai@almazovcentre.com;

Олейников Дмитрий Аркадьевич — младший научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, ИЭМ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, млад-

ший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: oleynikov\_da@almazovcentre.ru;

Лукичев Вадим Юрьевич — доктор экономических наук, профессор ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: lucichev@rambler.ru;

Хромихин Дмитрий Андреевич — ассистент кафедры ИА «Радиоэлектронные системы управления» ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: xrom\_1@mail.ru;

Крылова Мария Анатольевна — ассистент кафедры ИА «Радиоэлектронные системы управления» ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова», e-mail: maria\_tiger\_1996@mail.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ЦЭБ, ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения НОИ биомедицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru;

Карпов Андрей Александрович — младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru;

Шубина Полина Юрьевна — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: shubina\_pyu@almazovcentre.ru;

Процак Егор Сергеевич — зоолаборант питомника лабораторных животных ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: protsak\_es@almazovcentre.ru;

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», e-mail: lebedev\_ds@almazovcentre.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru;

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии НОИ Биомедицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: minasyan\_sm@almazovcentre.ru;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)», e-mail: mikhaylov\_en@almazovcentre.ru.

**Author information**

Yana I. Poleshchenko, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: poleschenko\_yai@almazovcentre.com;

Dmitry A. Oleynikov, MD, Junior Researcher, Research Laboratory for Bioprosthetics and Cardioprotection, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Research laboratory for Neuromodulation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: oleynikov\_da@almazovcentre.ru;

Vadim Yu. Lukichev, DSc for Economical Sciences, Professor, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: lucichev@rambler.ru;

Dmitry A. Khromikhin, Assistant, Department for Radio-electronic Managing Systems, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: xpom\_1@mail.ru;

Maria A. Krylova, Assistant, Department for Radioelectronic Managing Systems, Baltic State Technical University "Voenmeh" n.a. D. F. Ustinov, e-mail: maria\_tiger\_1996@mail.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Head, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher, Laboratory of Circulation Biophysics, Biomedicine Institute, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru;

Andrey A. Karpov, MD, Junior Researcher, Research laboratory for Nanotechnology, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru;

Polina Yu. Shubina, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: shubina\_pyu@almazovcentre.ru;

Egor S. Protsak, zoolaborant, Nursery for Laboratory Animals, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: protsak\_es@almazovcentre.ru;

Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Department of Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", e-mail: lebedev\_ds@almazovcentre.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Pathophysiology, First Pavlov Medical University of St. Petersburg, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru;

Sarkis M. Minasian, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Biomedicine Department, First Pavlov Medical University of St. Petersburg, e-mail: minasyan\_sm@almazovcentre.ru;

Eugene N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department of Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", e-mail: mikhaylov\_en@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 618.3

## Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии

Н. И. Агалакова<sup>1</sup>, В. А. Резник<sup>2</sup>, О. В. Надей<sup>1</sup>,  
И. А. Ершов<sup>2</sup>, О. С. Рассоха<sup>2</sup>, М. Л. Васютина<sup>3</sup>,  
Н. И. Тапильская<sup>2,4</sup>, Н. Н. Рухляда<sup>2</sup>,  
М. М. Галагудза<sup>3</sup>, А. Я. Багров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Алексей Яковлевич Багров,  
ФГБУН «ИЭФБ  
им. И. М. Сеченова» РАН,  
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург,  
Россия, 194223.  
Тел.: +7(812)552–79–01.  
E-mail: aybagrov@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
06.11.18 и принята к печати 10.12.18.*

### Резюме

**Цель исследования** — показать, что ингибитор Na/K-АТФазы маринобуфагенин (МБГ) играет ведущую роль в патогенезе преэклампсии (ПЭ), являясь индуктором фиброза, вызывая угнетение Fli-1 и активацию синтеза коллагена-1. В настоящей работе показано, что развитие событий у больных ПЭ и у крыс с экспериментальной ПЭ происходит по идентичному сценарию. **Материалы и методы.** Высказано предположение, что при ПЭ повышенный уровень МБГ лежит в основе фиброза артерий пуповины человека и грудной аорты крыс. Обследованы 12 пациенток с ПЭ (среднее артериальное давление (АД)  $118 \pm 4$  мм рт. ст.; средний возраст  $28 \pm 2$  лет; срок гестации  $36 \pm 1$  недель) и 12 нормотензивных беременных (среднее АД  $92 \pm 2$  мм рт. ст., средний возраст  $26 \pm 1$  год, срок гестации  $37 \pm 1$  недель). Кроме того, в исследование были включены 16 беременных крыс линии Sprague–Dawley, из которых 8 получали 1,8% NaCl для развития у них ПЭ. **Результаты.** ПЭ у людей и у крыс сопровождалась повышением содержания МБГ в плазме крови, пятикратным снижением экспрессии Fli-1 и 4-кратным повышением синтеза коллагена-1 в артериях по сравнению с контрольными группами ( $p < 0,01$ ). Изолированные кольца артерий пуповины, полученные от больных ПЭ, менее чувствительны к расслабляющему действию нитропрусида натрия ( $EC_{50} = 141$  нмоль/л), чем артерии, полученные от нормотензивных обследуемых ( $EC_{50} = 0,9$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ). Подобные результаты были получены при изучении грудных аорт крыс с экспериментальной ПЭ. **Заключение.** Таким образом, система МБГ-Na/K-АТФаза-Fli-1-Coll1 оказывается вовлеченной в патогенез ПЭ по результатам как клинических, так и экспериментальных исследований.



**Ключевые слова:** преэклампсия, Na/K-АТФаза, кардиотонические стероиды, маринобуфагенин, фиброз, коллаген, Fli1

Для цитирования: Агалакова Н.И., Резник В.А., Надей О.В., Ершов И.А., Рассоха О.С., Васютина М.Л. и др. Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):684–692. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-684-692

## Endogenous cardiotonic steroids and vascular fibrosis in preeclampsia

N.I. Agalakova<sup>1</sup>, V.A. Reznik<sup>2</sup>, O.V. Nadei<sup>1</sup>,  
A.I. Ershov<sup>2</sup>, O.S. Rassokha<sup>2</sup>, M.L. Vasyutina<sup>3</sup>,  
N.I. Tapilskaya<sup>2,4</sup>, N.N. Rukhliada<sup>2</sup>,  
M.M. Galagudza<sup>3</sup>, A.Y. Bagrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> D.O. Ott Obstetrics and Gynecology Research Centre, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Alexei Y. Bagrov,  
Sechenov Institute of Evolutionary  
Physiology and Biochemistry,  
44 Torez avenue, St Petersburg,  
194223 Russia.  
Phone: +7(812)552–79–01.  
E-mail: aybagrov@gmail.com

Received 6 November 2018;  
accepted 10 December 2018.

### Abstract

**Background.** Previous studies implicated cardiotonic steroids, including Na/K-ATPase inhibitor marinobufagenin (MBG), in the pathogenesis of preeclampsia (PE). Recently, we demonstrated that MBG induces fibrosis in cardiovascular tissues via mechanism involving inhibition of Fli1, a nuclear transcription factor and a negative regulator of collagen-1 synthesis. **Objective.** We hypothesized that in human and rat PE, elevated MBG level is associated with development of fibrosis of umbilical arteries and rat thoracic aortae. **Design and methods.** Twelve patients with PE (mean blood pressure (BP)  $118 \pm 4$  mmHg; mean age  $28 \pm 2$  years; mean gestation age  $36 \pm 1$  weeks) and 12 gestational age-matched normal pregnant subjects (mean BP  $92 \pm 2$  mmHg; mean age  $26 \pm 1$  years; mean gestation age  $37 \pm 1$  weeks) were enrolled in the clinical study. We tested 16 pregnant Sprague-Dawley rats. Hypertension was provoked in 8 rats by 1,8 % Na supplementation. **Results.** PE in humans and rats was associated with the higher plasma MBG level and was associated with five-fold decrease in Fli-1 level and four-fold increase in collagen-1 level in the PE umbilical arteries vs. those from the normal subjects ( $p < 0,01$ ). Isolated rings of umbilical arteries from the subjects with PE exhibited impaired response to the relaxant effect of sodium nitroprusside vs. control vessels ( $EC_{50} = 141$  nmol/L vs.  $EC_{50} = 0,9$  nmol/L;  $p < 0,001$ ). Similar results were obtained for thoracic aorta of rats with experimental PE. **Conclusions.** These results demonstrate that elevated MBG level is implicated in the development of fibrosis umbilical arteries in PE.

**Key words:** preeclampsia, Na/K-ATPase, cardiotonic steroids, marinobufagenin, fibrosis, collagen, Fli1

For citation: Agalakova NI, Reznik VA, Nadei OV, Ershov AI, Rassokha OS, Vasyutina ML et al. Endogenous cardiotonic steroids and vascular fibrosis in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):684–692. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-684-692

### Введение

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из самых серьезных осложнений беременности. Механизмы ее патогенеза не очень хорошо понят-

ны, и эффективного лечения ПЭ не существует [1]. Грейвс и соавторы (1987) были первыми, кто показал повышение уровня кардиотонических стероидов (КС) во время беременности и выдвинул гипотезу

о том, что КС вовлечены в патогенез ПЭ [2]. Маринобуфагенин (МБГ), стероид буфадиенолидной природы, является ингибитором Na/K-АТФазы, имеющим высокое сродство к альфа-1 изоформе фермента, основной изоформе в сосудистой стенке и в почке [3, 4]. Беременность связана с задержкой жидкости и натрия, что является стимулом для МБГ [5]. Однако во время нормальной беременности уровень МБГ недостаточно высок для того, чтобы вызвать вазоспазм [6]. У пациентов с ПЭ повышение артериального кровяного давления сопровождается существенным увеличением уровня МБГ в плазме крови и значительным угнетением Na/K-АТФазы в эритроцитах [7, 8]. В экспериментальной модели у крыс линии Sprague–Dawley беременность связана с развитием солечувствительности. У беременных крыс на фоне высокого потребления соли регистрируются более высокие артериальное давление (АД) по сравнению с интактными животными, повышение МБГ в плазме крови, а также снижение массы плаценты и количества плодов [8]. Введение животным с ПЭ антител к МБГ вызывало понижение АД одновременно с увеличением активности натриевого насоса в сосудистой стенке [8].

Позже было показано, что, помимо своего действия на сосудистый тонус, МБГ также вовлечен в патогенез сосудистого фиброза [9]. МБГ вызвал подавление Fli-1, ядерного транскрипционного фактора и отрицательного регулятора гена COL-1, что приводило к активации синтеза проколлагена и коллагена-1 [9, 10]. Однако оставалось неизвестным, существует ли подобный механизм у крыс с экспериментально вызванной ПЭ.

## Материалы и методы

### Пациенты

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), а также наблюдательным советом института Medstar (Вашингтон, округ Колумбия) (Маринобуфагенин и DIGIBIND в преэклампсии № 2006–222, 8.11.2012). В исследование были включены 12 пациенток с ПЭ после получения информированного согласия. Диагноз ПЭ был основан на критериях Американского колледжа акушерства и гинекологии [11]. Это определение включает систолическое АД не менее 140 мм рт. ст. или диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст., а также протеинурию (экскреция белка в моче более 0,3 г / 24 ч или концентрация белка в моче более 1 г/л по крайней мере в двух образцах мочи, собранных

в течение 6 часов или более друг от друга после 20-й недели беременности). Критериями исключения были: клиническая потребность в препаратах наперстянки, анамнез гипертонической болезни и хронические сердечно-сосудистые, почечные, печеночные или эндокринные расстройства, терапия MgSO<sub>4</sub>. Кроме того, в исследование были включены 12 беременных с неосложненной беременностью, которые соответствовали пациенткам с ПЭ по возрасту и гестационному периоду. После родов собирались пуповины пациенток, которые сразу же доставлялись в лабораторию или замораживались для дальнейших исследований.

### Животные

Крысы SPF статуса линии Sprague Dawley были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» (Пушино, Московская область, Россия). Исследование проведено на 16 самках крыс. В возрасте 10 недель (по мере наступления беременности) животных разделяли на следующие подгруппы по 8 особей в каждой: беременные крысы; беременные крысы, принимающие дополнительно 1,8% NaCl вместо питьевой воды. Всех животных содержали при контролируемом освещении с длительностью светового периода 12 часов (с 6:00 до 18:00) и температуре 22 °С, кормили обычной едой *ad libitum*. В течение всего эксперимента крысы получали чистую воду, однако дополнительно определенным группам животных в течение 7 дней (со 2-го по 19-й день гестации) вода была заменена на 1,8% раствор NaCl *ad libitum*. Систолическое АД измеряли косвенным методом путем наложения хвостовой манжеты неанестезированным крысам. Затем беременных крыс на 20-е сутки гестации вводили в наркоз изофлураном (Форан, Abbott, Великобритания), после чего брали кровь для определения уровня МБГ [7]. Выделяли плаценты и плоды, измеряли их массу и размеры. Для работы образцы грудных аорт крыс использовали сразу же в лаборатории или замораживали для дальнейших исследований. В отдельной серии экспериментов исследовали влияние 100 нмол/л МБГ на вызванную нитропруссидом натрия релаксацию сосудов.

### Определение МБГ

Анализ МБГ (MBG) основан на конкуренции между иммобилизованным антигеном (MBG-гликозид-тиреоглобулин) и MBG, другими перекрестными реагентами в образце за ограниченное число сайтов связывания на mAb против MBG. Вторичные антитела (козьи против мыши), меченные нерадиоактивным европием, были получены от PerkinElmer (Waltham, MA, США). Чувствитель-

ность этого МБГ DELFIA составляет 0,05 нмоль/л, а перекрестная реактивность 4G4 mAb, используемая в этом анализе с другими стероидами, составляет (%): MBG-100; marinobufotoxin-43; cinobufotalin-40; telocinobufagin-14; resibufagenin-0,5; bufalin-0,08; cinobufagin-0,07; дигоксин-0,03; оуабаин-0,005; дигоксигенин-0,004; просцилларидин А, дигитоксин, альдостерон, прогестерон, преднизон, кортикостерон и тиреоглобулин < 0,001.

#### Артерии пуповины и аорта крыс

Свежевыделенные артерии пуповины или грудные аорты крыс использовали для определения способности сосудов к расслаблению. Кольца артерий пуповины (2,5–3,0 мм в диаметре) подвешивали под нагрузкой (3 г) в термостатируемые (37 °C) камеры объемом 15 мл (Ugo Basile, Италия), содержащие модифицированный раствор Кребса (ммоль/л): 130 NaCl, 4,0 KCl, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 0,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 19 NaHCO<sub>3</sub>, 5,4 глюкозы, через который пропускали смесь 95 % кислорода и 5 % CO<sub>2</sub>. Сокращения колец сосудов регистрировали в изометрическом режиме, используя оригинальный датчик. Через 90 минут после помещения колец сосудов в камеру сокращения вызывали 80 ммоль/л KCl. После отмывания и полного расслабления колец кумулятивно вводили возрастающие концентрации эндотелина-1. В параллельном эксперименте сокращения колец артерий пуповины вызывали 10 нмоль/л эндотелина-1 и на фоне плато сократительного ответа кумулятивно вводили возрастающие концентрации нитропрусида натрия. По такому же протоколу ставили эксперименты с изолированными кольцами аорты крысы, только релаксацию сосудов оценивали в отсутствии и присутствии 100 нмоль МБГ. Сила сокращения колец сосудов выражалась в процентах максимального сократительного ответа на 80 % KCl. Процент расслабления рассчитывали относительно плато сократительного ответа на эндотелин-1.

#### Вестерн-блоттинг

В плацентарных мембранах и мембранах из пупочных артерий определяли количество Fli-1 (кроличье поликлонального антитела, Santa-Cruz Biotechnologies, 1:500) и коллагена-1 (козьего поликлонального антитела, Southern Biotechnology, Бирмингем, Алабама, США, 1:200). Солюбилизованные белки разделяли электрофорезом в 7,5 % или 10 % трис-глицин-полиакриламидном геле, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и последовательно инкубировали с вышеуказанными специфическими антителами и с пероксидаза-конъюгированной антикроличьей антисывороткой (GE Health Care / Life Sciences, США, 1:1000) или антикозьей антисывороткой (Santa Cruz Biotechnology Inc., 1:2000). Полосы визуализировали в течение 1–15 минут воздействия нитроцеллюлозной мембраны на пленку SAR5 Kodak. Для нормализации уровней Fli-1 и коллагена-1 по отношению к уровню глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) мембраны были повторно обработаны мышинным моноклональным антителом против GAPDH (Santa-Cruz, 1:2000) и антимышиной пероксидаза-конъюгированной антисывороткой (GE Health Care / Life Sciences, США, 1:2000).

#### Статистический анализ

Результаты представлены как среднее ± SEM. Данные анализировались с использованием одностороннего анализа дисперсии (ANOVA) (межгрупповой анализ) или путем повторных измерений ANOVA (внутригрупповой анализ), а затем теста Newman–Keuls и двухстороннего t-теста, когда это применимо (Graph Pad Prism Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Двустороннее значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

#### Результаты

В исследование было включено 12 пациентов с ПЭ (средний возраст 28 ± 2 года, гестацион-

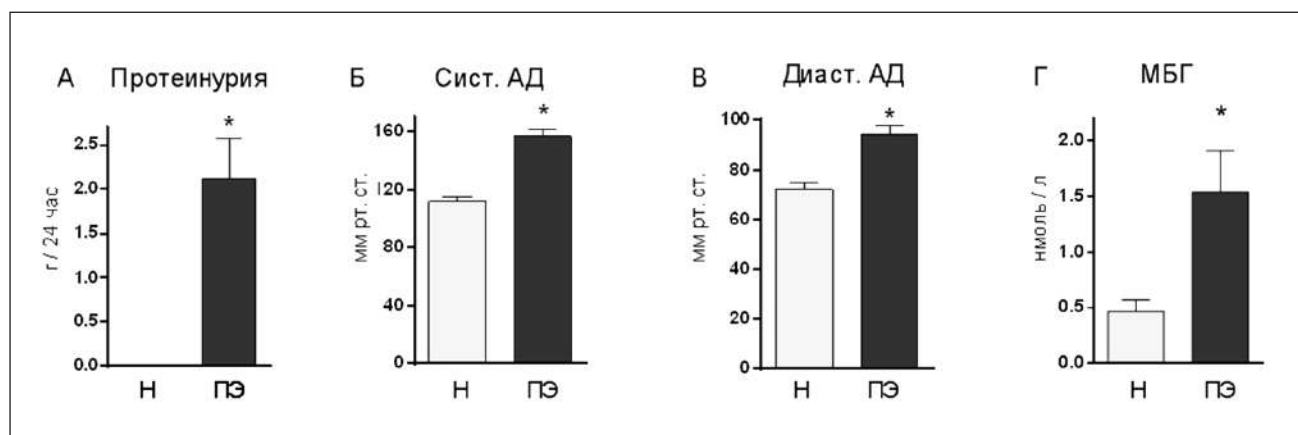
Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

| Показатель                    | Группа контроля<br>(n = 12) | Пациенты с ПЭ<br>(n = 12) |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Возраст, годы                 | 26 ± 1                      | 28 ± 2                    |
| Гестационный возраст, недели  | 37 ± 1                      | 36 ± 1                    |
| Систолическое АД, мм рт. ст.  | 112 ± 3                     | 157 ± 5 *                 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 72 ± 2                      | 94 ± 2 *                  |
| Экскреция белка, г/24 ч       | 0                           | 2,12 ± 0,46 *             |
| МБГ в плазме крови, нмоль/л   | 0,47 ± 0,10                 | 1,6 ± 0,5 *               |

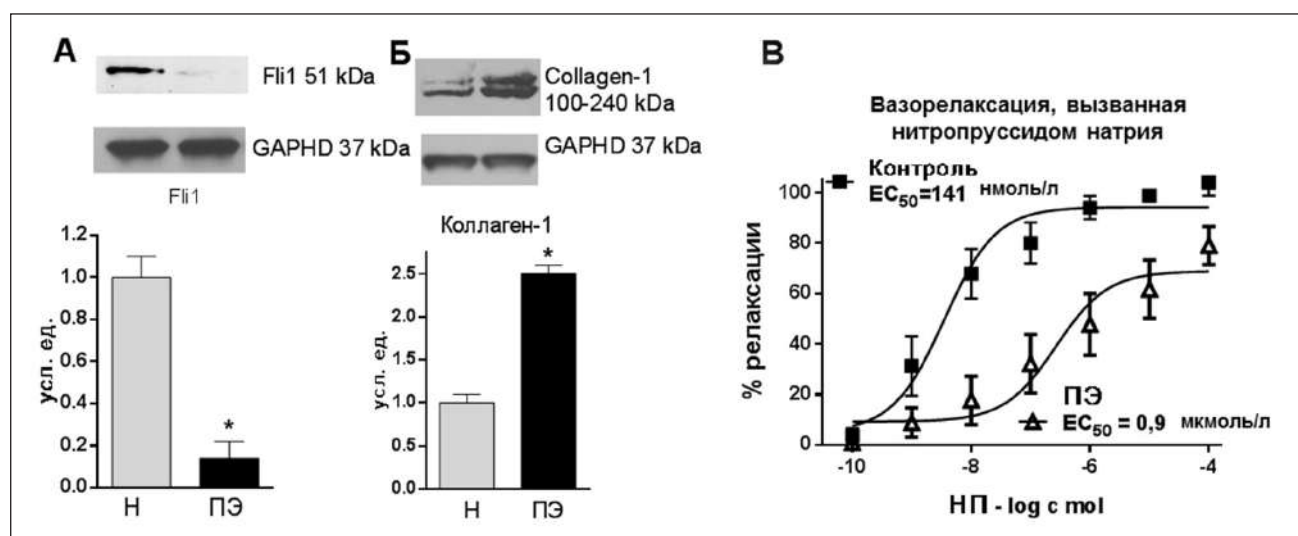
**Примечание:** ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфогенин; М ± м, p < 0,01, критерий Стьюдента.

**Рисунок 1. Протеинурия (А), систолическое (Б) и диастолическое (В) артериальное давление и концентрация маринобуфагенина в плазме крови у нормотензивных беременных (Н) (n = 12) и у пациенток с преэклампсией (n = 12)**



**Примечание:** АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; Н — норма (контрольная группа); ПЭ — преэклампсия;  $M \pm SEM$ , \* —  $p < 0,01$  по сравнению с преэклампсией, t-тест.

**Рисунок 2. Вестерн-блоты Fli-1 (А) и коллагена-1 (Б) в артериях пуповины, полученных от нормотензивных беременных (Н, серые столбцы) и пациенток с преэклампсией (черные столбцы). (В) Релаксирующее влияние нитропруссид натрия на изолированные кольца артерий пуповины, полученных от обследованных с нормально протекающей беременностью (контроль) и от пациенток с преэклампсией**



**Примечание:** ПЭ — преэклампсия; Н — норма (контрольная группа); сверху вниз: репрезентативные вестерн-блоты, нормализованные по уровню GAPDH,  $M \pm SEM$  из 4 денситометрических измерений. t-тест: \* —  $p < 0,01$  по сравнению с нормотензивными беременными. Преэклампсия по сравнению с контролем —  $p < 0,01$  (ANOVA и тест Ньюмена-Кульса).

ный возраст  $36 \pm 1$  неделя) и 12 нормотензивных беременных (средний возраст  $26 \pm 1$  год, гестационный возраст  $37 \pm 1$  неделя) (табл.). Уровни как систолического, так и диастолического АД у пациенток с ПЭ были повышены по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось увеличением уровня МБГ в плазме крови на фоне выраженной протеинурии (рис. 1). Как показано на рисунке 2, развитие ПЭ сопровождалось снижением уровня Fli-1 в артериях пуповины, а количество коллагена-1 в артериях пуповины у паци-

енток с ПЭ было в 4 раза выше, чем в контрольной группе. Данные о релаксации артерий пуповины после сокращений, вызванных эндотелином-1, представлены на рисунке 2 В: развитие ПЭ сопровождалось существенным снижением чувствительности сосуда к релаксирующему эффекту нитропруссид натрия по сравнению с артериями здоровых беременных.

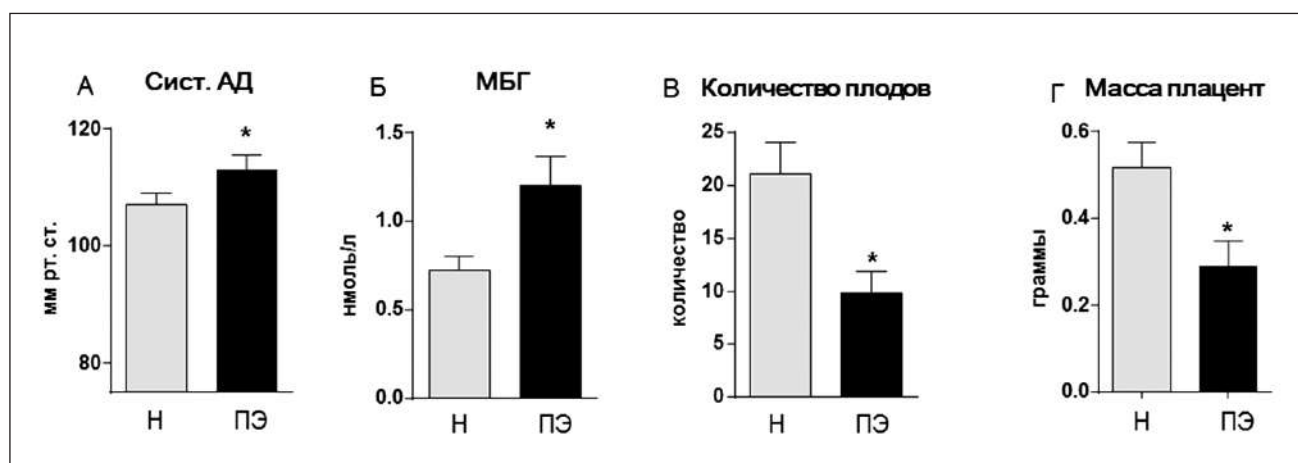
На рисунке 3 представлены данные, полученные на модели ПЭ у крыс. Добавление NaCl в рацион беременных крыс сопровождалось увеличением



экскреции МБГ, повышением систолического АД и снижением массы тела плодов и массы плацент по сравнению с таковыми у интактных беременных крыс, не получавших NaCl. В отдельной серии экспериментов была сделана попытка моделировать эффекты, подобные тем, которые приводят к развитию экспериментальной ПЭ после солевой нагрузки, путем обработки аорт крыс МБГ (чтобы подтвердить участие МБГ в развитии ПЭ). Добав-

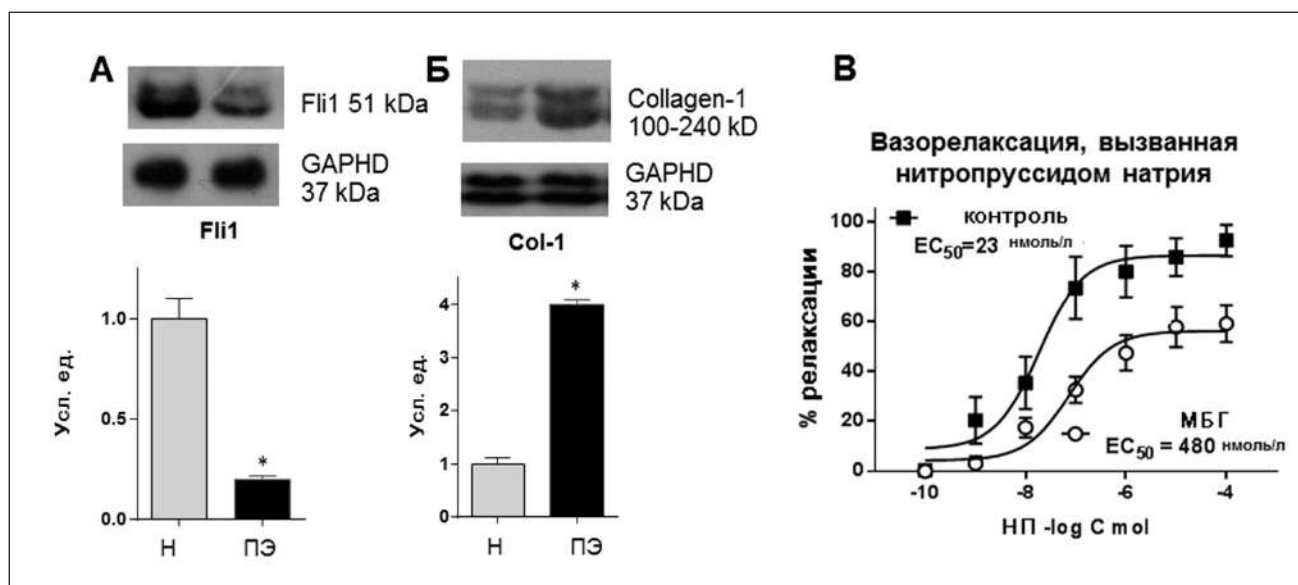
ление МБГ (100 нмоль) сопровождалось снижением уровня Fli-1 в грудной аорте, в то время как уровень коллагена-1 в аорте крыс с ПЭ был существенно выше, чем в контроле (рис. 4 А и Б). Данные о релаксации аорты, инкубированной в присутствии МБГ, после сокращений, вызванных эндотелином-1, представлены на рисунке 4 В. МБГ вызывал существенное снижение чувствительности аорты к релаксирующему эффекту нитропрусида натрия

**Рисунок 3. Систолическое артериальное давление (А), концентрация маринобуфагенина в плазме крови (Б), количество плодов (В) и масса плацент (Г) у нормотензивных беременных крыс (Н, n = 8) и у животных с преэклампсией (n = 8)**



**Примечание:** Н — норма; ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; М ± SEM, \* —  $p < 0,01$  по сравнению с преэклампсией, t-тест.

**Рисунок 4. Вестерн-блоты Fli-1 (А) и коллагена-1 (Б) в аортах, полученных от нормотензивных крыс (Н, серые столбцы) и животных с преэклампсией (черные столбцы) (В) Релаксирующий эффект нитропрусида натрия на изолированных кольцах аорт, полученных от нормотензивных крыс (контроль) и инкубированных с маринобуфагенином**



**Примечание:** Н — норма; ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; сверху вниз: репрезентативные вестерн-блоты, нормализованные по уровню GAPDH, М ± SEM из 4 денситометрических измерений. t-тест: \* —  $p < 0,01$  по сравнению с нормотензивными крысами. Маринобуфагенин (МБГ) по сравнению с контролем —  $p < 0,01$  (ANOVA и тест Ньюмена-Кульса).

у крыс с ПЭ по сравнению со здоровыми контрольными животными.

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПЭ проявляет себя не только как гипертензивный синдром, и что классический «ионный механизм» действия КС не полностью описывает патогенез ПЭ [13]. Недавнее обнаружение сигнальных функций натриевого насоса добавило новое измерение в исследования КС и фиброза, то есть продемонстрировало значимость «сигнального механизма» Na/K-АТФазы [13]. ПЭ представляет собой тяжелое осложнение беременности, характеризующееся стабильной гипертензией, протеинурией и начальными симптомами отека головного мозга. Механизм возникновения ПЭ включает ремоделирование спиральных маточных артерий по пути фиброза и высвобождение малоизвестных факторов, вызывающих генерализованную дисфункцию эндотелия, что приводит к спазму сосудов, нарушению тканевой перфузии и свертываемости крови [1]. Одной из принципиально новых возможностей фармакологической терапии и профилактики сосудистого фиброза может являться антагонизм действию эндогенных КС. КС представляют собой группу веществ, сходных с препаратами дигиталиса и являющихся эндогенными регуляторами активности Na/K-АТФазы — ключевого мембранного фермента, «ответственного» за активный транспорт натрия и калия, а также являющегося генератором внутриклеточной сигнализации [4]. Физиологической функцией КС является регуляция выделения натрия посредством угнетения Na/K-АТФазы в эпителиальных клетках почечных канальцев. В условиях патологии, особенно у больных с солечувствительной артериальной гипертензией, у которых натрийуретическая функция почек снижена, повышенная продукция КС происходит с адаптивной целью — стимулировать натрийурез [14]. Однако, как часто происходит в условиях патологии, «побочный эффект» этой адаптивной реакции вызывает серьезные последствия — КС угнетают Na/K-АТФазу в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к стимуляции натрий-кальциевого обмена и усугубляет вазоконстрикцию [4]. Мы показали, что основным КС, опосредующим регуляцию натрийуреза и вазоконстрикцию, является МБГ [4]. МБГ является медиатором соль-зависимой экспериментальной гипертензии, маркером соль-чувствительности АД, а также активным вазоконстриктором [10]. Содержание МБГ в плазме крови возрастает у пациентов с солечувствительной гипертензией [15],

ПЭ [7, 8], а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью [16]. Примечательно, что общим звеном в патогенезе этих трех заболеваний является снижение эластичности сосудов. Исследования последних лет показали, что помимо прямого прессорного действия на сосуды КС путем взаимодействия с Na/K-АТФазой индуцируют внутриклеточную сигнализацию, стимулирующую окислительный стресс и индуцирующую деактивацию гена Fli-1 путем активации протеинкиназы-C-дельта [17, 18]. Fli-1 является ядерным фактором транскрипции, негативно регулирующим экспрессию промотора гена проколлагена. Супрессия Fli-1 приводит к стимуляции синтеза коллагена, что является ключевым фактором в развитии сердечно-сосудистого фиброза. Недавно М. Strauss и соавторы (2018) показали, что АД коррелирует с уровнем МБГ у молодых африканцев [19]. К такому же выводу о связи МБГ с АД приходит и V. M. Buckalew (2018) [20]. В настоящей работе показано, что развитие событий у больных ПЭ и у крыс с экспериментальной ПЭ происходит по идентичному сценарию, и МБГ напрямую связан с АД. Таким образом, система МБГ-Na/K-АТФаза-Fli-1-Col1 оказывается вовлеченной в патогенез ПЭ в клинике и эксперименте и сопровождает развитие артериальной гипертензии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Благодарность / Acknowledgement

Авторы благодарят докторов Вен Вей (Wen Wei) и Ольгу Федорову (Olga V. Fedorova) из Национального института старения (NIH) за помощь в измерении МБГ. / The authors would like to thank Dr. Wen Wei and Olga Fedorova from National Institute on Aging, NIH for their help in measuring marinobufagenin.

### Финансирование/Financial support

Работа была поддержана грантом № 18–15–00222 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами». / The study was supported by the Grant № 18–15–00222 “Fundamental research and scientific studies by the individual research groups”.

## Список литературы / References

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785–799. doi:10.1016/S0140-6736(05)17987-2
2. Graves SW, Williams GH. Endogenous digitalis-like natriuretic factors. *Annu Rev Med*. 1987;38:433–444.
3. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms. *Am J Hypertens*. 1997;10(8):929–935.
4. Bagrov AY, Shapiro JJ, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):9–38. doi:10.1124/pr.108.000711
5. Adesanya CO, Anjorin FI, Sada IA, Parry EH, Sagnella GA, MacGregor GA. Atrial natriuretic peptide, aldosterone, and plasma renin activity in peripartum heart failure. *Br Heart J*. 1991;65(3):152–154.
6. Averina IV, Tapilskaya NI, Reznik VA, Frolova EV, Fedorova OV, Lakatta EG et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006;52(8):19–23.
7. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens*. 1999;17(8):1179–1187.
8. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, Kotov AY, Agalakova NI, Kashkin VA et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(12):2414–2425. doi:10.1097/HJH.0b013e328312c86a
9. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES, Frolova EV, Fadeev AV, Shman VV et al. In preeclampsia endogenous cardiotonic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical arteries. *J Hypertens*. 2011;29(4):769–776. doi:10.1097/HJH.0b013e32834436a7
10. Fedorova OV, Emelianov IV, Bagrov KA, Grigорова YN, Wei W, Juhasz O et al. Marinobufagenin-induced vascular fibrosis is a likely target for mineralocorticoid antagonists. *J Hypertens*. 2015;33(8):1602–1610. doi:10.1097/HJH.0000000000000591
11. National Institutes of Health Working Group on Hypertension in Pregnancy. Classification of hypertensive disorders of pregnancy. Bethesda, MD, US Dept of Health and Human Services, 1991.
12. Haller ST, Kennedy DJ, Shidyak A, Budny GV, Malhotra D, Fedorova OV et al. Monoclonal antibody against marinobufagenin reverses cardiac fibrosis in rats with chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):690–696. doi:10.1038/ajh.2012.17
13. Xie Z, Askari A. Na (+)/K (+)-ATPase as a signal transducer. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2434–2439.
14. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int*. 2004;66(6):2454–2466.
15. Anderson DE, Fedorova OV, Morrell CH, Longo DL, Kashkin VA, Metzler JD et al. Endogenous sodium pump inhibitors and age-associated increases in salt sensitivity of blood pressure in normotensives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1248–R1254. doi:10.1152/ajpregu.00782.2007
16. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND, Bagrov AY, Fedorova OV. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain, and hypertension-associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens*. 1998;20(5–6):617–627.
17. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A, Vetteth S, Schroeder J, Raju V et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(5):F1219–26. doi:10.1152/ajprenal.90710.2008
18. Fedorova OV, Ishkaraeva VV, Grigорова YN, Reznik VA, Kolodkin NI, Zazerskaya IE et al. Antibody to marinobufagenin reverses placenta-induced fibrosis of umbilical arteries in preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):E2377. doi:10.3390/ijms19082377
19. Strauss M, Smith W, Wei W, Fedorova OV, Schutte AE. Marinobufagenin is related to elevated central and 24-h systolic blood pressures in young black women: the African-PREDICT Study. *Hypertens Res*. 2018;41(3):183–192. doi:10.1038/s41440-017-0009-x
20. Buckalew VM. Role of endogenous digitalis-like factors in the clinical manifestations of severe preeclampsia: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1215–1242. doi:10.1042/CS20171499

## Информация об авторах

Агалакова Наталья Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Резник Виталий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Надей Ольга Владимировна — студентка 2-го курса магистратуры ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Ершов Иван Александрович — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Рассоха Ольга Сергеевна — студентка кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Васютина Марина Львовна — главный ветеринарный врач Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тапильская Наталья Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ;

Рухляда Николай Николаевич — доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ;

Галагузда Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Багров Алексей Яковлевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН.

## Author information

Natalia I. Agalakova, PhD in Biology Sciences, Leading Researcher, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry;

Vitaly A. Reznik, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Olga V. Nadei, Student, St. Petersburg State University, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry;

Ivan A. Ershov, MD, Fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Olga S. Rassokha, Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Marina L. Vasyutina, DVM, Chief Veterinary Officer, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia I. Tapilskaya, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Reproductive Technologies, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Nikolai N. Rukhliada, MD, PhD, Associate Professor, Chief, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alexei Y. Bagrov, MD, DSc, Principal Scientist, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry.



ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12–008.331.1:616.8

## Достигнутый уровень артериального давления и состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт

**Е. А. Лопина, Р. А. Либис**

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

**Контактная информация:**

Лопина Екатерина Анатольевна,  
ФГБОУ ВО ОрГМУ  
Минздрава России,  
Советская ул., д. 6, Оренбург,  
460000, Россия.  
E-mail: ekaterina\_lopina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
11.10.18 и принята к печати 23.12.18.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить влияние достигнутого уровня артериального давления (АД) на структурно-функциональное состояние почек, сонных артерий и уровень депрессии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). **Материалы и методы.** Состояние сонных артерий по данным дуплексного сканирования, функциональное состояние почек и уровень депрессии (по шкале Гамильтона) изучены в динамике (8–12 месяцев после перенесенного ОНМК) в зависимости от достигнутого уровня офисного систолического АД (САД) у 88 пациентов с АГ, находящихся в раннем восстановительном периоде после ОНМК. С целью оценки влияния факторов друг на друга проводился множественный регрессионный анализ. **Результаты.** Офисное САД прямо коррелирует с уровнем креатинина сыворотки крови ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,01$ ). Прямая связь средней силы выявлена между уровнем среднего офисного САД на визите окончания наблюдения и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,004$ ), индексом резистивности общей сонной артерии (ОСА) справа ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,006$ ), индексом резистивности ОСА слева ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,002$ ), индексом резистивности внутренней сонной артерии (ВСА) слева ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ). По результатам регрессионного анализа, среднее офисное САД оказывает влияние на следующие показатели: уровень креатинина в крови ( $\beta = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) и толщину КИМ ОСА ( $\beta = 0,36$ ;  $p = 0,03$ ). При уровне САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. отмечается положительная динамика по выраженности депрессии. **Выводы.** Стабилизация уровня САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. приводит к снижению индекса резистивности и скорости кровотока в сонных артериях, способствует улучшению функционирования почек и снижению уровня постинсультной депрессии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, достигнутый уровень артериального давления, острое нарушение мозгового кровообращения, функция почек, состояние сонных артерий, уровень депрессии

Для цитирования: Лопина Е. А., Либис Р. А. Достигнутый уровень артериального давления и состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):693–703. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-693-703

## Achieved blood pressure level and target organ damage in post-stroke hypertensive patients

E. A. Lopina, R. A. Libis

The Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina A. Lopina,  
Orenburg State Medical University,  
6 Sovetskaya street, Orenburg,  
Russia 460000.  
E-mail: [ekaterina\\_lopina@mail.ru](mailto:ekaterina_lopina@mail.ru)

Received 11 October 2018;  
accepted 23 December 2018.

### Abstract

**Objective.** To assess the impact of the achieved blood pressure level on the structure and function of kidneys, carotid arteries and depression level in hypertensive post-stroke survivors. **Design and methods.** Carotid arteries and kidneys were assessed by ultrasound study. All parameters including depression level (Hamilton scale) were evaluated depending on the achieved systolic blood pressure level (SBP) in 88 hypertensive patients in acute post-stroke period and at follow-up (8–12 months after stroke). Multiple regression analysis was applied to assess the associations between the factors. **Results.** Office SBP directly correlates with the creatinine level ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,01$ ). Moderate direct correlation was found between mean office SBP at the follow-up visit and intima-media thickness (IMT) ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,004$ ), resistance index of the right common carotid artery (CCA) ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,006$ ), resistance index of the left CCA ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,002$ ), and resistance index of the left internal carotid artery (ICA) ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ). Regression analysis demonstrated that mean office SBP has an impact on the following parameters: plasma creatinine level ( $\beta = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) and CCA IMT ( $\beta = 0,36$ ;  $p = 0,03$ ). The depression decreased in subjects with SBP 125–134 mmHg. **Conclusion.** SBP stabilization at the level 125–134 mmHg leads to the decrease in the resistance index of the carotid arteries, improves renal function and reduces depression level in post-stroke survivors.

**Key words:** hypertension, achieved blood pressure, acute stroke, renal function, carotid arteries, depression level

For citation: Lopina EA, Libis RA. Achieved blood pressure level and target organ damage in post-stroke hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(6):693–703. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-693-703

### Введение

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) прочно занимает лидирующие позиции в структуре неинфекционных пандемий современного мира, поражая большую часть трудоспособного населения.

В качестве одной из определяющих причин инвалидизации и смертности в развитых странах называют АГ и ее осложнения [1].

Результаты Фрамингемского исследования показали, что 15% больных АГ умирают от мозговых инсультов; 10–15% — от почечной недостаточности, около 15% — от коронарных инцидентов [2].

По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2% всех больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Пациенты, перенесшие ОНМК на фоне высокого уровня артериального давления (АД), составляют группу очень высокого риска по вероятности развития не только повторного мозгового инсульта, но и сердечно-сосудистых расстройств любой локализации [4].

Данные современной доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что главным условием успешного влияния на исходы АГ

является достижение так называемых «целевых» уровней АД [5].

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 года, Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации борьбы с инсультом (AHA/ASA) 2017 года, Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2018 года в разделах, посвященных диагностике и лечению АГ у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, особо подчеркивается, что «целевой» уровень АД для этой категории пациентов сегодня окончательно не определен [6–8].

**Целью** нашего исследования явилась оценка влияния достигнутого уровня АД на структурно-функциональное состояние почек, сонных артерий и уровень депрессии у пациентов с АГ после перенесенного ОНМК.

#### Материалы и методы

В исследование было включено 88 пациентов с длительным анамнезом АГ (более трех лет) в раннем восстановительном периоде впервые развившегося ОНМК.

Средний возраст пациентов составил 58,8 ± 9,5 года. В исследуемой когорте преобладали пациенты трудоспособного возраста (55,7%). Распределение по гендерному признаку было равномерным.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздра-

ва России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

АГ диагностировалась на основании критериев, рекомендованных ВНОК [6]. Диагноз ОНМК выставлялся по результатам неврологического заключения и данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Распределение пациентов по типам и подтипам перенесенного ОНМК представлено в таблице 1.

Критериями исключения были: симптоматические АГ, двусторонний значимый стеноз сонных артерий, уровень креатинина сыворотки крови > 250 мкмоль/л; повышение уровня аспаратамино-трансферазы или аланинаминотрансферазы ≥ 2 раза верхней границы нормы; наличие сахарного диабета, злокачественных новообразований, психических заболеваний, беременность, период лактации, невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от достигнутого уровня офисного систолического артериального давления (САД): 1-я группа — 28 больных с САД ≤ 124 мм рт. ст., 2-я группа — 19 пациентов с САД 125–134 мм рт. ст., 3-я группа — 41 пациент с САД 135–154 мм рт. ст.

Проспективное наблюдение пациентов продолжалось от 8 до 12 месяцев от момента включения пациентов в исследование.

Всем пациентам в начале и в конце периода наблюдения выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных артерий на аппарате SonoScapeS40 (Китай) датчиком 10 МГц.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА И ПОДТИПА ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА

|                              |                            | Группа 1    | Группа 2    | Группа 3    | Всего      |
|------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Геморрагический тип инсульта |                            | 1 (1,14%)   | 0           | 5 (5,7%)    | 6 (6,84%)  |
| Ишемический тип инсульта     | Атеротромботический подтип | 23 (26,1%)  | 15 (17%)    | 27 (30,7%)  | 65 (73,8%) |
|                              | Кардиоэмболический подтип  | 1 (1,14%)   | 1 (1,14%)   | 3 (3,4%)    | 5 (5,68%)  |
|                              | Лакунарный подтип          | 2 (2,3%)    | 3 (3,4%)    | 5 (5,7%)    | 10 (11,4%) |
|                              | Неизвестный подтип         | 1 (1,14%)   | 0           | 1 (1,14%)   | 2 (2,28%)  |
| Всего                        |                            | 28 (31,82%) | 19 (21,54%) | 41 (46,64%) | 88 (100%)  |

Таблица 2

**ДИНАМИКА УРОВНЯ КЛИНИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
В ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

| Показатели                            | Группа   | Исходно      | Через 8–12 месяцев | р    |
|---------------------------------------|----------|--------------|--------------------|------|
| Офисное САД,<br>мм рт. ст.,<br>M ± SD | Группа 1 | 116,0 ± 8,2  | 124,3 ± 19,3       | 0,1  |
|                                       | Группа 2 | 128,8 ± 3,2  | 134,0 ± 13,6       | 0,3  |
|                                       | Группа 3 | 151,2 ± 13,9 | 146,1 ± 15,8       | 0,19 |
| Офисное ДАД,<br>мм рт. ст., M ± SD    | Группа 1 | 75,0 ± 7,4   | 77,8 ± 10,2        | 0,3  |
|                                       | Группа 2 | 79,0 ± 8,05  | 81,3 ± 12,0        | 0,7  |
|                                       | Группа 3 | 85,7 ± 16,4  | 86,9 ± 13,1        | 0,5  |

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; р — значимость различий между визитами, определенная по t-критерию Стьюдента (\* —  $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СОННЫХ АРТЕРИЙ В 1-й ГРУППЕ**

| Показатели                                                                                         | Начало периода наблюдения |                   | Окончание периода наблюдения |                   | р       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|---------|
| Общие сонные артерии                                                                               |                           |                   |                              |                   |         |
|                                                                                                    | правая                    | левая             | правая                       | левая             |         |
| Толщина комплекса интима-медиа (мм),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]        | 1,1 [1,05; 1,3]           |                   | 1,0 [0,9; 1,0]               |                   | 0,2     |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                       | 0,78 [0,74; 0,80]         | 0,76 [0,71; 0,8]  | 0,78 [0,67; 0,82]            | 0,75 [0,71; 0,79] | 0,4/0,6 |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub><br>[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                        | 5,8 [5,2; 6,6]            | 5,9 [5,3; 6,5]    | 5,9 [5,3; 6,9]               | 6,2 [4,8; 6,4]    | 0,3/0,5 |
| Максимальная систолическая скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 73,0 [68,0; 88,0]         | 75,5 [72,0; 91,0] | 69,0 [65,0; 82,0]            | 74,0 [66,0; 82,0] | 1,0/0,9 |
| Наружные сонные артерии                                                                            |                           |                   |                              |                   |         |
|                                                                                                    | Правая                    | левая             | правая                       | левая             |         |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                       | 0,87 [0,81; 0,89]         | 0,87 [0,81; 0,88] | 0,83 [0,80; 0,87]            | 0,82 [0,79; 0,85] | 0,5/0,5 |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub><br>[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                        | 3,7 [3,3; 4,2]            | 3,6 [2,9; 3,8]    | 3,7 [3,3; 4,4]               | 3,5 [3,2; 3,8]    | 1,0/1,0 |
| Максимальная систолическая скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 72,0 [67,5; 86,5]         | 66,5 [60,0; 79,5] | 72,0 [68,0; 78,0]            | 63,0 [50,0; 84,0] | 0,2/0,5 |
| Внутренние сонные артерии                                                                          |                           |                   |                              |                   |         |
|                                                                                                    | правая                    | левая             | правая                       | левая             |         |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                       | 0,67 [0,63; 0,69]         | 0,64 [0,55; 0,7]  | 0,68 [0,56; 0,72]            | 0,59 [0,55; 0,68] | 0,1/0,6 |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub><br>[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                        | 4,8 [4,0; 5,1]            | 4,7 [3,9; 5,0]    | 4,7 [4,2; 5,7]               | 4,6 [4,1; 5,3]    | 0,5/0,3 |
| Максимальная систолическая скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 64,0 [55,5; 74,5]         | 65,0 [54,5; 75,5] | 50,0 [39,0; 57,0]            | 52,0 [45,0; 58,0] | 0,6/0,5 |

**Примечание:** р — значимость различий между визитами по критерию Вилкоксона (\* —  $p < 0,05$ ).



У всех пациентов определяли уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [9], альбумин-креатининовое (А/К) соотношение в утренней порции мочи.

Уровень депрессии устанавливался по результатам анализа данных шкалы Гамильтона [10].

Пациенты получали антигипертензивную терапию (АГТ), согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [8].

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Shapiro-Wilk's W. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение  $\pm$  стандартное от-

клонение, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При сравнении двух зависимых групп в случае ненормального распределения использовался метод Вилкоксона. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок. Статистический анализ различий между тремя группами проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа. С целью статистического изучения связи между признаками использовался корреляционный анализ; для оценки причинно-следственной зависимости между факторами проводился множественный регрессионный анализ.

Таблица 4

#### ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ ВО 2-Й ГРУППЕ

| Показатели                                                                               | Начало периода наблюдения |                      | Окончание периода наблюдения |                        | p        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|----------|
| Общие сонные артерии                                                                     |                           |                      |                              |                        |          |
|                                                                                          | правая                    | левая                | правая                       | левая                  |          |
| Толщина комплекса интима-медиа (мм), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 1,2 [1,2; 1,4]            |                      | 1,18 [0,95; 1,3]             |                        | 0,7      |
| Индекс резистивности, M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                | 0,83<br>[0,76; 0,86]      | 0,83<br>[0,76; 0,86] | 0,79<br>[0,75; 0,80] *       | 0,78<br>[0,74; 0,79]   | 0,05/1,0 |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                 | 6,3<br>[5,7; 6,4]         | 6,3<br>[5,7; 6,4]    | 6,7<br>[6,5; 7,0]            | 6,3<br>[5,9; 6,8]      | 0,2/0,3  |
| Макс. сист. скорость (см/с), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]         | 75,0<br>[74,0; 98,0]      | 75,0<br>[74,0; 98,0] | 75,5<br>[68,0; 97,0]         | 71,5<br>[69,0; 83,0] * | 0,5/0,04 |
| Наружные сонные артерии                                                                  |                           |                      |                              |                        |          |
|                                                                                          | правая                    | левая                | правая                       | левая                  |          |
| Индекс резистивности, M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                | 0,84<br>[0,82; 0,91]      | 0,84<br>[0,82; 0,91] | 0,84<br>[0,83; 0,89]         | 0,85<br>[0,83; 0,87]   | 0,5/0,7  |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                 | 3,6<br>[3,3; 4,1]         | 3,6<br>[3,3; 4,1]    | 3,95<br>[3,8; 4,0]           | 4,25<br>[3,6; 4,5]     | 0,6/0,9  |
| Макс. сист. скорость (см/с), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]         | 74,5<br>[70,0; 96,0]      | 74,5<br>[70,0; 96,0] | 75,0<br>[70,0; 87,0]         | 73,0<br>[57,0; 81,0]   | 0,3/0,7  |
| Внутренние сонные артерии                                                                |                           |                      |                              |                        |          |
|                                                                                          | правая                    | левая                | правая                       | левая                  |          |
| Индекс резистивности, M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                | 0,67<br>[0,62; 0,73]      | 0,67<br>[0,62; 0,73] | 0,68<br>[0,64; 0,75]         | 0,71<br>[0,59; 0,82]   | 0,7/1,0  |
| Диаметр сосуда (мм), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                 | 5,1<br>[4,3; 5,5]         | 5,1<br>[4,3; 5,5]    | 4,85<br>[4,3; 5,9]           | 5,1<br>[4,7; 5,5]      | 0,8/1,0  |
| Макс. сист. скорость (см/с), M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]         | 65,0<br>[58,0; 66,0]      | 65,0<br>[58,0; 66,0] | 60,0<br>[47,0; 67,0]         | 56,5<br>[50,0; 66,0]   | 0,3/0,5  |

**Примечание:** p — значимость различий между визитами, определенная согласно критерию Вилкоксона (\* —  $p < 0,05$ ).

## Результаты

Динамика уровня офисного АД в группах представлена в таблице 2.

При сравнительном анализе уровней АД между визитами внутри каждой группы различий получено не было ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о стабильности «достигнутого» уровня АД в течение периода наблюдения.

### *Оценка структурно-функциональных показателей сонных артерий*

В начале и по окончании периода наблюдения пациентам каждой группы выполнялось УЗДС сонных артерий для оценки структурно-функциональных показателей сосудистой стенки и артериального кровотока и их изменчивости в зависимости от групповой принадлежности (табл. 3–5).

Как видно из таблицы 3, у пациентов с достигнутым уровнем САД ниже 124 мм рт. ст. значимых изменений структуры сонных артерий к концу периода наблюдения не произошло ( $p > 0,05$ ).

В группе с уровнем САД 125–134 мм рт. ст. максимальная скорость кровотока по левой общей сонной артерии (ОСА) статистически значимо снизилась к концу периода наблюдения. Индекс резистивности правой ОСА уменьшился, что позволяет предположить положительную динамику в виде снижения жесткости сосудистой стенки на фоне поддержания заданного уровня АД.

У пациентов с достигнутым уровнем САД от 135–154 мм рт. ст. уменьшился индекс резистивности правой ОСА, правой и левой наружной и левой внутренней сонных артерий (НСА, ВСА), а также произошло уменьшение диаметра правой ОСА, что свидетельствует о положительной динамике в состоянии сосудистой стенки сонных артерий.

### *Оценка функции почек*

В ходе исследования проводился тщательный контроль за уровнем показателей, отражающих функцию почек: уровень креатинина в сыворотке крови, расчет СКФ, отношение альбумина к креатину в утренней порции мочи.

При оценке функционального состояния почек в разных группах был выявлен ряд отличий. В таблице 6 приведены уровни показателей, отражающих функцию почек в течение всего периода наблюдения. У пациентов 1-й группы происходит повышение А/К соотношения в утренней порции мочи к завершению периода наблюдения. Увеличение А/К соотношения является маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек. Помимо этого, СКФ незначительно снизилась к окончанию периода наблюдения ( $p > 0,05$ ). Данные факты могут выступать предикторами высокого риска прогрессирования хронической болезни почек

(ХБП) и сердечно-сосудистых осложнений согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) и Научного общества нефрологов России (НОНР) от 2014 года [11].

У пациентов 2-й группы происходит статистически значимое увеличение СКФ с 84,5 [72,0; 100,0] до 91,0 [70,0; 102,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Значимых изменений других показателей не выявлено. Однако стоит учитывать, что уровень альбуминурии остается повышенным в течение всего периода наблюдения, начиная от 6,0 [5,0; 8,0] до 7,0 [5,0; 9,0] мг/л. Ссылаясь на рекомендации РКО и НОНР от 2014 года о кардио- и нефропротекции, комбинация из оптимального уровня СКФ и повышенной альбуминурии остается фактором риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии адекватной антигипертензивной терапии.

Статистически значимых различий по уровню показателей, отражающих функцию почек, между визитами у пациентов 3-й группы не получено. К концу периода наблюдения у них регистрируется сниженная СКФ в сочетании с повышенным уровнем альбуминурии и А/К соотношения.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа между тремя группами выявлены статистически значимые различия: у пациентов с уровнем АД ниже 124 мм рт. ст. выявлено более значимое повышение А/К соотношения в моче, чем у пациентов с АД в пределах 125–134 и 135–154 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,04$  и  $p = 0,02$ ).

### *Оценка выраженности депрессивного расстройства*

Для определения оптимального достигнутого уровня САД с позиции изменения степени депрессивного расстройства мы проводили внутри- и межгрупповое сравнение полученных результатов (табл. 7).

У пациентов с уровнем САД ниже 124 мм рт. ст. отмечается увеличение балла по шкале Гамильтона, и, согласно предложенной им классификации, данный уровень укладывается в рамки депрессии средней степени тяжести.

У пациентов с достигнутым уровнем САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. отмечалось снижение уровня депрессии с нормализацией показателей по шкале Гамильтона к концу периода наблюдения.

У пациентов с достигнутым уровнем САД в 135–154 мм рт. ст. депрессия легкой степени, зарегистрированная в начале наблюдения, сохранялась и в отдаленном периоде, при этом суммарный балл по шкале Гамильтона статистически значимо повысился к концу периода наблюдения.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа обнаружены значимые различия между

Таблица 5

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СОННЫХ АРТЕРИЙ В 3-Й ГРУППЕ**

| Показатели                                                                                              | Начало периода<br>наблюдения |                      | Окончание<br>периода наблюдения |                       | р         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------|
| Общие сонные артерии                                                                                    |                              |                      |                                 |                       |           |
|                                                                                                         | правая                       | левая                | правая                          | левая                 |           |
| Толщина комплекса<br>интима-медиа (мм),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]          | 1,1 [1,0; 1,2]               |                      | 1,1 [0,9; 1,2]                  |                       | 0,4       |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                            | 0,82<br>[0,78; 0,85]         | 0,82<br>[0,78; 0,85] | 0,80<br>[0,74; 0,84]*           | 0,80<br>[0,70; 0,82]  | 0,05/0,3  |
| Диаметр сосуда (мм),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                             | 6,3 [5,7; 6,8]               | 6,0 [5,3; 6,9]       | 6,0 [5,4; 6,5]*                 | 6,2 [5,5; 6,6]        | 0,03/0,2  |
| Максимальная систоличе-<br>ская скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 68,0<br>[62,0; 78,0]         | 68,0<br>[62,0; 78,0] | 68,0<br>[59,0; 82,0]            | 74,0<br>[58,0; 90,0]  | 0,5/0,8   |
| Наружные сонные артерии                                                                                 |                              |                      |                                 |                       |           |
|                                                                                                         | правая                       | левая                | правая                          | левая                 |           |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                            | 0,89<br>[0,82; 0,90]         | 0,89<br>[0,82; 0,90] | 0,84<br>[0,80; 0,87]*           | 0,83<br>[0,80; 0,91]* | 0,05/0,05 |
| Диаметр сосуда (мм),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                             | 3,9 [3,7; 4,1]               | 3,9 [3,7; 4,1]       | 3,8 [3,3; 4,5]                  | 3,9 [3,3; 4,1]        | 0,6/0,4   |
| Максимальная систоличе-<br>ская скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 69,0<br>[65,0; 77,0]         | 69,0<br>[65,0; 77,0] | 74,0<br>[67,0; 96,0]            | 69,0<br>[52,0; 81,0]  | 0,5/0,5   |
| Внутренние сонные артерии                                                                               |                              |                      |                                 |                       |           |
|                                                                                                         | правая                       | левая                | правая                          | левая                 |           |
| Индекс резистивности,<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                            | 0,72<br>[0,69; 0,74]         | 0,72<br>[0,69; 0,74] | 0,66<br>[0,63; 0,73]            | 0,64<br>[0,57; 0,72]* | 0,06/0,01 |
| Диаметр сосуда (мм),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]                             | 5,0 [4,8; 5,5]               | 5,0 [4,8; 5,5]       | 5,0 [4,2; 5,6]                  | 4,9 [4,4; 5,6]        | 0,2/0,7   |
| Максимальная систоличе-<br>ская скорость (см/с),<br>M <sub>e</sub> [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] | 50,0<br>[45,0; 57,0]         | 50,0<br>[45,0; 57,0] | 57,0<br>[47,6; 63,0]            | 58,0<br>[52,0; 66,0]  | 0,5/0,7   |

**Примечание:** р — значимость различий между визитами, определенная по критерию Вилкоксона (\* —  $p < 0,05$ ).

группами с различным уровнем АД по уровню депрессии ( $p = 0,000001$ ). При проведении апостериорного сравнения по данным, полученным в конце периода наблюдения, в группе с уровнем АД ниже 124 мм рт. ст. статистически значимо уровень депрессии выше, чем в группе с АД от 125 до 134 мм рт. ст. ( $p = 0,000001$ ), однако при достижении АД в диапазоне 125–135 мм рт. ст. отмечается снижение уровня депрессии по сравнению с группой, где предел АД составил 135–154 мм рт. ст. ( $p = 0,000001$ ).

Таким образом, при уровне САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. отмечается положительная ди-

намика выраженности депрессии. У пациентов 1-й и 3-й групп мы обнаружили тенденцию к утяжелению уровня депрессии. Надо отметить, что в 1-й и 3-й группах в течение периода наблюдения были зарегистрированы случаи госпитализации пациентов в стационар по поводу депрессивного расстройства.

*Оценка взаимосвязи между уровнем артериального давления, структурно-функциональными показателями сонных артерий, функцией почек, выраженностью депрессивного расстройства*

Для оценки силы взаимосвязи между изучаемыми факторами нами был проведен корреляци-

Таблица 7

## МЕЖВИЗИТНАЯ ДИНАМИКА УРОВНЯ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ

| Уровень депрессии (баллы), $M \pm SD$ | Исходно       | Через 8–12 месяцев | p               |
|---------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------|
| Группа 1                              | $9,6 \pm 3,4$ | $15,1 \pm 5,5^*$   | <b>0,0001</b>   |
| Группа 2                              | $7,9 \pm 4,4$ | $3,5 \pm 3,1^*$    | <b>0,0005</b>   |
| Группа 3                              | $9,0 \pm 4,2$ | $13,1 \pm 4,9^*$   | <b>0,000007</b> |

**Примечание:** p — значимость различий между визитами, определенная по t-критерию Стьюдента (\* —  $p < 0,05$ ).

Таблица 6

## ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

| Показатель                                                              | Начало периода наблюдения | Окончание периода наблюдения | p             |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------|
| Группа 1                                                                |                           |                              |               |
| Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$ | 74,0 [67,5; 99,0]         | 82,0 [77,0; 94,0]            | 0,2           |
| СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$                | 88,5 [80,0; 96,0]         | 78,0 [74,0; 96,0]            | 0,15          |
| Соотношение А/К в моче (мг/ммоль), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$                | 30,5 [21,0; 46,0]         | 49,0 [37,0; 63,0]            | <b>0,005</b>  |
| Группа 2                                                                |                           |                              |               |
| Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$ | 82,0 [69,5; 92,5]         | 75,0 [72,0; 111,0]           | 0,1           |
| СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$                | 84,5 [72,0; 100,0]        | 91,0 [70,0; 102,5]           | <b>0,0067</b> |
| Соотношение А/К в моче (мг/ммоль), $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$               | 31,0 [22,0; 42,0]         | 33,0 [26,0; 43,0]            | 0,5           |
| Группа 3                                                                |                           |                              |               |
| Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$ | 90,5 [74,5; 108,45]       | 87,0 [67,0; 112,0]           | 0,2           |
| СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$                | 81,5 [64,0; 95,0]         | 82,0 [56,0; 102,0]           | 0,3           |
| Соотношение А/К в моче (мг/ммоль), $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$               | 32,5 [18,0; 56,5]         | 32,0 [25,0; 39,0]            | 0,5           |

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; А/К — альбумин/креатинин.

онный анализ. Офисное САД имеет прямую связь с уровнем креатинина сыворотки крови ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,01$ ). Прямая связь средней силы выявлена между уровнем среднего офисного САД на визите окончания наблюдения и толщиной КИМ ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,004$ ), индексом резистивности ОСА справа ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,006$ ), индексом резистивности ОСА слева ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,002$ ), индексом резистивности ВСА слева ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ), диаметром ОСА справа ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,006$ ) и слева ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,01$ ), диаметром НСА справа ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ) и слева ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,011$ ).

С целью оценки причинно-следственной зависимости между факторами проводился множе-

ственный регрессионный анализ. Уровень креатинина в крови ( $\beta = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ), толщина КИМ ОСА ( $\beta = 0,36$ ;  $p = 0,03$ ) зависят от уровня среднего офисного САД.

**Обсуждение**

Уровни «пороговых» и «целевых» значений АД в последние годы являются предметом оживленных дискуссий. Особую актуальность этот вопрос имеет у пациентов с АГ, перенесших ОНМК.

АГ является одним из важнейших факторов риска развития инсульта [12]. ОНМК являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности и смертности населения во всем мире [13].



Поиск оптимального уровня АД для пациентов с АГ, перенесших ОНМК, остается предметом активных споров уже в течение нескольких лет. Ни Рекомендации ВНОК 2010 года, ни Рекомендации ESH/ESC 2018 года не дают четкого представления о «целевом» уровне АД для пациентов данной когорты ввиду противоречивости результатов, получаемых в ходе клинических исследований.

Так, в исследовании PROGRESS субанализ убедительно продемонстрировал, что редукция САД всего на 7% (в среднем со 136 до 127 мм рт. ст.) сопровождается статистически значимым снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых катастроф на 27% [14]. Данные плацебо-контролируемых исследований INVEST и ONTARGET показали, что снижение АД у пациентов с АГ сопровождается уменьшением сердечно-сосудистой смертности [15].

Однако по результатам исследования MOSES было установлено, что минимальный риск повторных цереброваскулярных осложнений зарегистрирован при САД 120–140 мм рт. ст., а ниже указанного уровня риск сосудистых катастроф вновь возрастает [16].

Проведенное нами исследование посвящено определению влияния достигнутого уровня АД на состояние основных органов-мишеней (сосудистая стенка, почки, высшая нервная деятельность) у пациентов с АГ, перенесших ОНМК.

Толщина КИМ является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и не только отражает местные изменения сонных артерий, но также свидетельствует о распространенности атеросклероза [17].

Нами были получены следующие данные: у всех пациентов исходно выявлялось утолщение КИМ. При этом у пациентов 1-й группы (САД  $\leq$  124 мм рт. ст.), остальные показатели УЗДС сонных артерий находились исходно в пределах нормы, значимого их изменения к концу периода наблюдения также не выявлено. У пациентов 2-й группы (САД 125–134 мм рт. ст.) отмечалось уменьшение индекса резистивности правой ОСА и снижение максимальной систолической скорости кровотока в левой ОСА. В 3-й группе (САД 135–154 мм рт. ст.) к концу периода наблюдения уменьшаются индексы резистивности правой ОСА, левой и правой НСА и левой ВСА.

Повышенный уровень АД, отсутствие адекватной АГТ является предиктором развития почечной недостаточности в перспективе [18].

В ходе наблюдения нами была выявлена взаимосвязь достигнутого уровня АД и функции почек. Так, снижение САД ниже 124 мм рт. ст. сопровожда-

ется повышением уровня А/К соотношения. У больных с достигнутым уровнем АД от 125 до 134 мм рт. ст. отмечается статистически значимое увеличение СКФ. В группе пациентов с достигнутым уровнем САД 135–154 мм рт. ст. в конце наблюдения регистрировались сниженная СКФ и незначительно повышенное отношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи, хотя значимых изменений данных показателей за время наблюдения не произошло.

По эпидемиологическим данным, приблизительно у каждого третьего пациента, перенесшего инсульт, в течение ближайшего времени развивается депрессия [19].

Пациенты с депрессией менее привержены мероприятиям по профилактике повторного инсульта и нейрореабилитации с целью коррекции имеющихся неврологических нарушений [20].

В то же время распространенность депрессии увеличивается в течение первого года после инсульта: в остром периоде она составляет около 40%, достигая более 72% в промежутке от 7 до 12 месяцев после перенесенного ОНМК [21].

При анализе психоэмоционального состояния нами была выявлена значимая положительная динамика у пациентов с достигнутым уровнем САД 125–134 мм рт. ст.: у них произошло обратное развитие всех признаков депрессии до полного исчезновения последних. У пациентов с достигнутым уровнем САД ниже 124 мм рт. ст. уровень депрессивного расстройства усугубился до средней степени тяжести. В группе больных с достигнутым уровнем САД 135–154 мм рт. ст. отмечается тенденция к утяжелению степени депрессии.

Следует отметить, что депрессия в анамнезе является фактором риска не только постинсультных эмоциональных расстройств, но и самого инсульта. Предполагается, что депрессия сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это приводит к повышенному уровню АД, способствует развитию атеросклероза и негативно влияет на другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Таким образом, определение «целевых» уровней АД для пациентов с АГ после перенесенного ОНМК остается одной из первостепенных задач. Обнаруженная нами взаимосвязь между достигнутым уровнем САД в интервале 125–134 мм рт. ст. и состоянием органов-мишеней позволяет предположить, что эффективная антигипертензивная терапия со стабилизацией уровня АД в заданном диапазоне позволит снизить частоту сердечно-сосудистых инцидентов.

**Выводы**

1. Стабилизация уровня САД в диапазоне 125–134 мм рт. ст. приводит к снижению индекса резистивности и скорости кровотока в сонных артериях.

2. Достижение уровня САД в рамках от 125 до 134 мм рт. ст. способствует улучшению функционирования почек, определенному по СКФ и альбумин-креатининовому соотношению.

3. Поддержание САД в пределах 125–134 мм рт. ст. способствует снижению уровня постинсультной депрессии.

Ограничения исследования: открытый характер исследования, наличие существенных различий в исходном уровне АД у пациентов разных групп, принимающих участие в исследовании, небольшой объем выборки не позволяют сделать абсолютно категоричные выводы об оптимальном уровне АД в отношении всей популяции пациентов с АГ, перенесших ОНМК. Необходимы большие многоцентровые исследования для определения целевого уровня АД у данной категории пациентов.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Барсуков А. В., Горячева А. А. Клинико-патогенетические аспекты вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии. Кардиология. 2003;43(2):82–86. [Barsukov AV, Goryacheva AA. Clinical and pathogenetic aspects of variability of arterial blood pressure at arterial hypertension. Kardiologiya. 2003;43(2):82–86. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д. Ранний, стабильный контроль АД гарант улучшения прогноза при АГ высокого риска: результаты мега-исследования VALUE. Русский медицинский журнал. 2004;12(15):922–926. [Kobalava ZD. Early, stable control of blood pressure guarantor of improved prognosis in high-risk hypertension: the results of the mega-research VALUE. Russian Medical Journal. 2004;12(15):922–926. In Russian].
3. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология. 2001;1:5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Arterial hypertension and stroke: communication and prospects of prevention. Atmosfera. Kardiologiya = Atmosphere. Cardiology. 2001;1:5–7. In Russian].
4. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 864 с. [Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The key to diagnostics and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. In Russian].
5. Chalmers J, MacMahon S, Anderson C. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 2nd ed. London: Science Press; 2000. 78 p.
6. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;(3):3–34. [Russian guidelines on the diagnosis

and treatment of arterial hypertension (fourth revision). Systemnye Gipertenzii = Systemic hypertension. 2010;3:3–34. In Russian].

7. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Dahlgherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. 2017 ACC/AHA/AAA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):13–115. doi:10.1161/HYP.0000000000000084

8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(7):1925–1938.

9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–612.

10. Hamilton Depression Rating Scale — Original scientific paper published in 1960 in Psychiatry out of Print website. 2008.

11. Клинические рекомендации РКО, НОПР, РАЭ, РМОАГ по сердечно-сосудистому риску и хронической болезни почек: стратегии кардио-нефропротекции. М., 2014. 37 с. [Russian clinical guidelines on the cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardio-nephroprotection. M., 2014. 37 p. In Russian].

12. Парфенов В. А., Старчина Ю. А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;1:27–33. [Parfenov VA, Starchina YA. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension and their treatment. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2011;1:27–33. In Russian].

13. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association, American Stroke Association. Stroke. 2011;42(1):227–276. doi:10.1161/STR.0b013e3181f7d043

14. PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–1041.

15. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets Trial. Eur Heart J. 2010;31(23):2897–2908. doi:10.1093/eurheartj/ehq328

16. Суслина З. А. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Suslina ZA. Practical Cardioneurology. M., IMA-PRESS; 2010. 304 p. in Russian].

17. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. Stroke. 1994;25(2):382–384.

18. Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В., Антоненко Н. Б., Петухова Е. А. Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):543–551. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551 [Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV, Antonenko NB, Petuchova EA. Renal function in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation: interrelations with systemic fibrosis, inflammation and contractility of the myocardium. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):543–551. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551 In Russian].

19. Hackett ML. Depression after stroke and cerebrovascular disease. In: Godefroy O, eds. *The behavioral and cognitive neurology of stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 363–374.

20. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over a 2 year follow-up. *Archives of Neurology*. 1990;47(7):785–789.

21. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R et al. Post-stroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*. 1999;30(9):1875–1880.

22. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). 3-е издание. М.: МИА; 2007. 208 с. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. Depression in neurology clinical practice (manifestation, diagnostics, treatment). 3rd ed. M.: MIA; 2007. 208 p. In Russian].

#### Информация об авторах

Лопина Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, e-mail: [ekaterina\\_lopina@mail.ru](mailto:ekaterina_lopina@mail.ru);

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, e-mail: [rlibis@gmail.com](mailto:rlibis@gmail.com).

#### Author information

Ekaterina A. Lopina, MD, PhD, Associate Professor, Department for Internal Diseases, the Orenburg State Medical University, e-mail: [ekaterina\\_lopina@mail.ru](mailto:ekaterina_lopina@mail.ru);

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Internal Diseases, the Orenburg State Medical University, e-mail: [rlibis@gmail.com](mailto:rlibis@gmail.com).

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-07

## Результаты применения системы поддержки принятия решений в лечении артериальной гипертензии — контроль корректности ввода данных в электронную историю болезни

Н. Г. Авдони́на<sup>1</sup>, Е. В. Болгова<sup>2</sup>, М. В. Ионов<sup>1,2</sup>,  
Н. Э. Звартау<sup>1,2</sup>, А. О. Конради<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Авдони́на Наталья Георгиевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702–37–49, доб. 005347.  
E-mail: avdonina@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
30.11.18 и принята к печати 12.12.18.*

### Резюме

**Актуальность.** Одной из основных проблем ведения записей в медицинских информационных системах является корректность введения данных. Использование даже простейших систем поддержки принятия решений (СППР) может оказать значимую помощь с целью снижения количества ошибок при введении данных и рекомендаций. **Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности внедрения простейшей СППР, разработанной для минимизации числа ошибок ввода критически важных характеристик пациента и осуществления элементарного контроля при формировании рекомендаций. **Материалы и методы.** СППР была разработана как система анализа данных медицинской информационной системы, которая может осуществлять функции при непосредственной интеграции в рабочую медицинскую информационную систему (МИС) медицинской организации. В исследовании участвовали 7 врачей-кардиологов консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, которые тестировали созданную СППР в течение 10 недель в рамках своей повседневной работы по консультированию пациентов с артериальной гипертензией. Было проанализировано 1280 записей в МИС, в ходе которых функционировала тестируемая модель СППР, в основной группе и 1060 — в контрольной. **Результаты.** В группе с включенными уведомлениями общее количество ошибок в том же разделе составило 49,1%, при этом 84,7% из них были зафиксированы в первую неделю использования системы, а к моменту окончания визита неисправленными оставались только 8,7% зафиксированных ошибок. В контрольной группе общее количество ошибок составляло 63,7%, при этом оставалось неисправленными на момент окончания визита 42,2%. В разделе рекомендаций количество ошибок было примерно идентичным в обеих исследуемых группах, 24% — в группе, работавшей в режиме «фиксации», и 25,5% — в группе с включенными уведомлениями об ошибках. При этом в группе с триггерами на момент окончания визита оставалось 7% неисправленных ошибок. При детальном анализе данных в разделе «общий осмотр» самое большое число отсутствующих данных касалось антропометрических показателей, особенно окружности талии,



а при исследовании изменения качества вводимых данных со временем в группе с включенными оповещениями отмечалось прогрессивное снижение количества ошибок и незаполненных полей в разделе «общий осмотр». **Заключение.** Применение простейшей СППР при амбулаторном приеме пациентов с артериальной гипертензией позволяет существенно улучшить качество ввода структурированных данных, необходимых для стратификации риска пациентов, а также способствует повышению безопасности пациента с точки зрения корректности выполняемых медицинских назначений.

Для цитирования: Авдонина Н. Г., Болгова Е. В., Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Результаты применения системы поддержки принятия решений в лечении артериальной гипертензии — контроль корректности ввода данных в электронную историю болезни. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):704–709. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-704-709

## The decision support system in the treatment of arterial hypertension — control of the data entry into the electronic chart

N. G. Avdonina<sup>1</sup>, E. V. Bolgova<sup>2</sup>, M. V. Ionov<sup>1,2</sup>,  
N. E. Zvartau<sup>1,2</sup>, A. O. Konradi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ITMO University, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Natalia G. Avdonina,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
Russia, 197341.  
Tel.: +7(812)702–37–49, add. 005347.  
E-mail: avdonina@almazovcentre.ru

Received 30 November 2018;  
accepted 12 December 2018.

### Abstract

**Background.** One of the key problems of keeping records in medical information systems is the correctness of the data entry. Even the simplest decision support systems (DSS) can be highly useful regarding the reduction in the number of errors in entering data and recommendations. The **purpose** of this study was to assess the effectiveness of the implementation of the simplest DSS, designed to minimize the number of input errors of the patient's key characteristics and to implement a basic control for the recommendation section. **Design and methods.** DSS was developed as a data analysis system of a medical information system that can perform functions directly integrating into a working medical information system. The study involved 7 cardiologists of the counseling and diagnostic center of the Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia), who tested the established DSS for 10 weeks as part of their daily work on counseling patients with arterial hypertension. Altogether 1280 records were analyzed in the main group and 1060 in the control group. **Results.** In the group with notifications enabled, the total number of errors in the same section comprised 49,1 %, while 84,7 % of them were recorded during the first week of using the system, and by the time of the visit only 8,7 % of the errors were registered. In the control group, the total number of errors was 63,7 %, while 42,2 % remained uncorrected. In the recommendation section, the number of errors was almost identical in both groups, 24 % in the group that worked in the “fixation” mode, and 25,5 % in the group with error notifications enabled. At the same time, in the latter one, at the end of the visit, 7 % errors remained uncorrected. In a detailed analysis of the data in the “physical examination” section, the largest number of missing data related to the anthropometric indicators, especially the waist circumference. When assessing the quality of input data, we found that the group with enabled notifications showed a progressive decrease in the number of errors and unfilled fields in the “physical

examination” section. **Conclusion.** The use of the simplest DSS in the outpatient admission of patients with arterial hypertension can significantly improve the quality of the input of structured data necessary for patient risk stratification. It also contributes to the patient’s safety in terms of the correctness of the medical prescriptions.

*For citation: Avdonina NG, Bolgova EV, Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. The decision support system in the treatment of arterial hypertension — control of the data entry into the electronic chart. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):704–709. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-704-709*

## Введение

Информатизация здравоохранения в последние годы стала одним из основных инструментов повышения эффективности медицинской помощи и перспективным направлением с точки зрения экономии ресурсов и времени, затрачиваемым на бюрократическую работу медицинским персоналом [1]. При этом медицинская аналитика и анализ эффективности медицинской деятельности учреждения предполагают наличие качественного ввода структурированных медицинских данных. До сих пор более 80 % медицинских данных хранится, хоть и в электронном, но в неструктурированном виде, а проблемы отсутствия стандартизации ввода информации, терминологии и другие приводят к большим сложностям в проведении анализа, в том числе применения технологий так называемых больших данных [2]. В связи с этим больше внимания уделяется созданию систем поддержки принятия решений в здравоохранении, целью которых является большой набор вспомогательных функций — от применения электронных справочников до формирования предварительных заключений и рекомендаций на основе машинного обучения и искусственного интеллекта. При этом в большинстве медицинских информационных систем (МИС) по-прежнему отсутствует система контроля корректности ввода данных и проверки их на первичное соответствие потребностям для статистического анализа. Большинство МИС имеет связь с действующими справочниками лекарственных средств, однако контроль корректности выполненных назначений не проводится, лекарственная совместимость и другие аспекты не проверяются. В то же время простейшие системы контроля за корректным вводом назначений могут помочь избежать большого числа ошибок, связанных с использованием некорректных доз препаратов или нерациональных комбинаций. В целом в настоящее время внедряется большое количество систем поддержки принятия решений (СППР), в том числе для лечения артериальной гипертензии (АГ), что в ряде исследований показывает не только улучшение контроля заболевания, но и улучшение отдаленного прогноза и безопасности [3–6].

**Целью** настоящего исследования было проанализировать эффективность внедрения простейшей СППР, которая была направлена на минимизацию числа ошибок ввода критически важных характеристик пациента при физикальном обследовании, а также осуществить элементарный контроль при формировании рекомендаций, в частности, отследить взаимодействия назначаемых лекарственных средств в соответствии с имеющимися справочными данными.

## Материалы и методы

*Описание системы поддержки принятия решений*

СППР была разработана как система анализа данных МИС, которая может осуществлять функции при непосредственной интеграции в рабочую МИС медицинской организации. В качестве тестируемой модели была использована МИС qMS (СПаРМ, Санкт-Петербург), являющаяся базовой системой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (далее — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России). Функциональность СППР была ограничена с целью исследования эффективности и восприятия пользователей системы.

Для исследования были выделены два блока данных МИС:

- «общий осмотр», в котором были включены в анализ следующие поля: рост, масса тела, окружность талии, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД). В данном разделе контролировались полнота заполнения данных, а также автоматически выделялись заведомо неправильно вводимые данные.

- «рекомендации», в котором осуществлялись анализ перечня назначаемых медикаментов и контроль совместимости лекарственных средств.

В исследовании участвовали 7 врачей-кардиологов консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В качестве обучающей выборки были включены врачи центра артериальной гипертензии, которые тестировали созданную СППР в течение 10 недель в рамках своей повседневной работы по консультированию пациентов с артериальной

гипертензией. Данная группа врачей случайным образом была разделена на 2 подгруппы: 4 врача работали с включенными уведомлениями об ошибках ввода и сделанных назначений (с триггерами), а 3 — в режиме «фиксации», то есть уведомления не были доступны тестируемому, но фиксировались внутри системы для статистического анализа (без триггеров).

Ошибками ввода считались такие ошибки, как отсутствие данных, ввод некорректных данных (масса тела менее 40 кг и более 170 кг, рост менее 130 см и более 220 см, систолическое артериальное давление — менее 70 мм рт. ст. и другие).

Нерациональным назначением лекарственных препаратов считалось использование сочетанного назначения антигипертензивных средств, обладающих риском увеличения побочных эффектов, таких как применение бета-блокаторов и ритмурежающих блокаторов кальциевых каналов, а также применение препаратов в комбинациях, считающихся нерациональными.

Всего за истекший период было выполнено в основной группе 1280 записей в МИС, в ходе которых функционировала тестируемая модель СППР, и в контрольной группе — 1060.

### Результаты и их обсуждение

В результате исследования в группе, работавшей в режиме «фиксации», в разделе «общий осмотр»

общее количество ошибок составляло 63,7%, при этом неисправленными на момент окончания визита оставались 42,2% ошибок. В группе с включенными уведомлениями общее количество ошибок в том же разделе составило 49,1%, при этом 84,7% из них были зарегистрированы в первую неделю использования системы, а к моменту окончания визита неисправленными оставались только 8,7% зафиксированных ошибок.

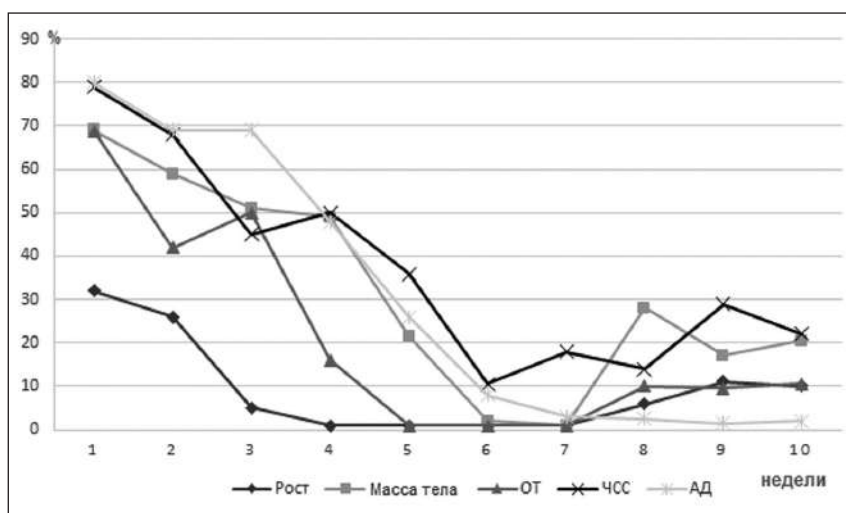
В разделе рекомендаций количество ошибок было примерно идентичным в обеих исследуемых группах: 24% — в группе, работавшей в режиме «фиксации», и 25,5% — в группе с включенными уведомлениями об ошибках. При этом в группе с триггерами на момент окончания визита оставалось 7% неисправленных ошибок. Однако следует отметить, что в группе с включенными уведомлениями большая часть зафиксированных ошибок были отмечены как «усиление гипотензивного эффекта при взаимодействии препаратов», что говорит об осознанном назначении препаратов с потенцирующим гипотензивным действием, то есть с точки зрения клинической фармакологии, данные действия можно рассматривать как сознательное игнорирование предупреждения, сделанного СППР в интересах пациента. Таким образом, использование полного функционала модели СППР позволило полностью избежать нерационального назначения лекарственных средств.

Таблица

### РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРАЦИИ ОШИБОК ВВЕДЕНИЯ В РАЗДЕЛЕ «ОБЩИЙ ОСМОТР» ПО ПОЛЯМ

|                                 |                    | Основная группа —<br>с триггерами (%) | Контрольная группа —<br>без триггеров (%) |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| Рост                            | Ошибка             | 7,3                                   | 25,5                                      |
|                                 | Осталось в системе | 2,9                                   | 23,5                                      |
|                                 | Отсутствие данных  | 1,5                                   | 0                                         |
|                                 | Осталось в системе | 0                                     | 0                                         |
| Масса тела                      | Ошибка             | 24,6                                  | 27,5                                      |
|                                 | Осталось в системе | 8,7                                   | 21,6                                      |
|                                 | Отсутствие данных  | 7,25                                  | 9,8                                       |
|                                 | Осталось в системе | 1,5                                   | 9,8                                       |
| Окружность<br>тали              | Ошибка             | 20,3                                  | 49,1                                      |
|                                 | Осталось в системе | 7,25                                  | 41,2                                      |
|                                 | Отсутствие данных  | 0                                     | 0                                         |
|                                 | Осталось в системе | 0                                     | 0                                         |
| Частота сердечных<br>сокращений | Ошибка             | 23,2                                  | 39,2                                      |
|                                 | Осталось в системе | 10,14                                 | 29,5                                      |
|                                 | Отсутствие данных  | 8,7                                   | 5,9                                       |
|                                 | Осталось в системе | 0                                     | 5,9                                       |
| Артериальное<br>давление        | Ошибка             | 13                                    | 15,7                                      |
|                                 | Осталось в системе | 1,5                                   | 11,7                                      |
|                                 | Отсутствие данных  | 18,8                                  | 30,3                                      |
|                                 | Осталось в системе | 4,35                                  | 21,2                                      |

**Рисунок 1 а. Динамика зарегистрированных ошибок в фокус-группе с включенными оповещениями системы**



В связи с тем, что наибольшее количество ошибок ранее были связаны с полным или частичным отсутствием данных в разделе «общий осмотр», был проведен более детальный анализ выявленных ошибок именно в этом разделе. Детальный анализ полученных данных в разделе «общий осмотр» представлен в таблице.

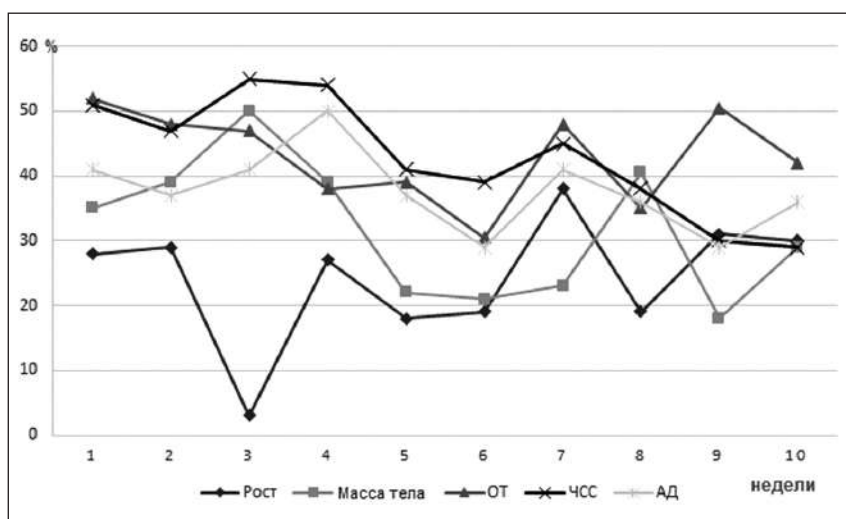
Как видно из представленных данных, самое большое число отсутствующих данных касалось антропометрических показателей, особенно окружности талии, что важно для оценки риска у пациентов с артериальной гипертензией, а применение СППР помогало сократить число таких отсутствующих данных более чем вдвое.

Нами также было проанализировано, каким образом опыт работы в системе влияет на качество ввода данных со временем. Следует отметить, что в течение исследования в группе с включенными

оповещениями отмечалось прогрессивное снижение количества ошибок и незаполненных полей в разделе «общий осмотр». Это говорит о том, что наличие автоматизированного контроля достаточно быстро и надежно приучает врача заполнять все требуемые поля и в целом способствует более качественному ведению базы данных. При этом через неделю после начала работы с СППР отмечается некоторое учащение ошибок, что, наиболее вероятно, связано с фактором привыкания к системе и вследствие этого игнорирования появляющихся оповещений об ошибке врачами. Динамика количества ошибок в обеих подгруппах представлена на рисунках 1 а и 1 б.

По окончании исследования нами было проведено интервьюирование врачей на предмет субъективной удовлетворенности работой СППР и ее влиянием на уровень комфорта при работе с МИС. Врачи

**Рисунок 1 б. Динамика зарегистрированных ошибок в фокус-группе, работавшей в режиме «фиксации»**





группы с включенными уведомлениями отметили полезность использования системы. В целом анализ эффективности и опрос показали, что врачи смогли в достаточно короткий срок адаптироваться к новой системе работы. Однако отмечено, что удобство работы с МИС не улучшилось и наличие всплывающих окон усложняло работу.

### Заключение

Применение простейшей СППР при амбулаторном приеме пациентов с артериальной гипертензией позволяет существенно улучшить качество ввода структурированных данных, необходимых для стратификации риска пациентов, а также способствует повышению безопасности пациента с точки зрения корректности выполняемых медицинских назначений. СППР, встроенные в МИС, должны учитывать дружелюбность интерфейса, удобство для практического врача и не перегружать его работу излишней детализацией.

### Финансирование / Financial support

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177). / The research was supported by the Russian Science Foundation (project No 17-15-01177).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Blumenthal D, Glaser JP. Information technology comes to medicine. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2527–2534. doi:10.1056/nejmhpr066212
2. Blumenthal D, Tavenner M. The “meaningful use” regulation for electronic health records. *N Engl J Med.* 2010;363(6):501–504. doi:10.1056/nejmp1006114
3. Montgomery AA, Tom F, Peters TJ, Christopher M, Sharp DJ. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. *Br Med J.* 2000;320(7236):686–90. doi:10.1136/bmj.320.7236.686
4. Anderson JA, Willson P, Peterson NJ, Murphy C, Kent TA. Prototype to practice developing and testing a clinical decision support system for secondary stroke prevention in a veterans healthcare facility. *Comput Inform Nurs.* 2010;28(6):353–363. doi:10.1097/ncn.0b013e3181f69c5b
5. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *J Am Med Assoc.* 2005;293(10):1223–1238. doi:10.1001/jama.293.10.1223
6. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2526–2534. doi:10.1056/nejmsa020847

### Информация об авторах

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, заведующая Отделом телемедицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Болгова Екатерина Владимировна — доцент кафедры высокопроизводительных вычислений, факультет Информационных технологий и программирования, Университет ИТМО;

Ионов Михаил Васильевич — младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии НИО артериальной гипертензии, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, сотрудник международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», Институт трансляционной медицины, Университет ИТМО;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор института трансляционной медицины, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», Университет ИТМО.

### Author information

Natalia G. Avdonina, MD, Researcher, Research Laboratory for Hypertension Pathogenesis and Treatment, Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Head, Telemedicine Department, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Bolgova, Associate Professor, Department for High Performance Computing, ITMO University;

Mikhail V. Ionov, MD, Junior Researcher, Research Laboratory for Hypertension Pathogenesis and Treatment, Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Hypertension Pathogenesis and Treatment, Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology; Head, Organizational-methodological Department on Cardiology and Angiology, Almazov National Medical Research Center; Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Correspondence Member of the RAS, the Deputy Director General of Science, Almazov National Medical Research Centre; Director, Institute of Translational Medicine, Head, International Research Laboratory, “Medical Decision Making Support Systems”, ITMO University.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616-089.843:599.323

## Исследование внутрисердечной гемодинамики, инфаркт-лимитирующих эффектов и уровня микроРНК 223 при подавлении некроптоза на модели гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы

Ю. В. Дмитриев<sup>1</sup>, Л. В. Васина<sup>2</sup>, М. М. Галагудза<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Дмитриев Юрий Валерьевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
06.12.18 и принята к печати 18.12.18.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучение влияния подавления некроптоза на морфофункциональное состояние миокарда и уровень микроРНК 223 в условиях гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 20 крысах стока Wistar. Животные были разделены на следующие группы: 1) контроль ( $n = 7$ ), 2) диметилсульфоксид (ДМСО) ( $n = 6$ ), 3) некростатин-1s ( $n = 7$ ). В качестве ингибитора некроптоза использовался некростатин-1s, который вводился внутривентрикулярно в растворе ДМСО за 1 час до начала эксперимента в дозе 1,65 мг/кг. В качестве консервирующего раствора использовался охлажденный до 4 °С Кустодиол. Спустя 2 часа после начала консервации донорского сердца производилась его трансплантация в брюшную полость животного-реципиента по схеме «аорта–аорта, легочная артерия — задняя полая вена». Через 3 часа параметры внутрисердечной гемодинамики донорского сердца оценивались путем регистрации давления в левом желудочке, частоты сердечных сокращений и скорости коронарного потока (СКП) на установке Лангендорфа. Уровень экспрессии микроРНК 223–5p и –3p в миокарде левого желудочка оценивался методом полимеразной цепной реакции. Уровень тропонина I в плазме крови оценивался методом иммуноферментного анализа. Размер некроза миокарда измерялся планиметрически по окончании эксперимента с помощью окраски срезов миокарда трифенилтетразолия хлоридом. **Результаты.** Ингибирование некроптоза значительно улучшало морфофункциональное состояние миокарда, что проявилось в уменьшении размера некроза миокарда в группе некростатина-1s по сравнению с группами контроля и ДМСО. Так, в группе некростатина-1s размер некроза миокарда составил  $25 \pm 8,7\%$ , что значительно меньше, чем в группах контроля и ДМСО ( $56 \pm 9,5$  и  $57 \pm 8,7\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ). В группе некростатина-1s регистрировалось более низкое диастолическое внутрижелудочковое давление, а также более высокие значения пульсового внутрижелудочкового давления и СКП, чем в группах контроля и ДМСО ( $p < 0,05$ ). В образцах миокарда левого желудочка в группе некростатина-1s была выявлена более высокая экспрессия противонекропто-

тической микроРНК 223–5p и –3p по сравнению с группами контроля и ДМСО, а в плазме крови — более низкие уровни тропонина I ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** Подавление некроптоза в условиях аллогенной гетеротопической трансплантации донорского сердца сопровождается выраженными кардиопротективными эффектами и увеличивает уровень экспрессии противонекроптотической микроРНК 223–5p и –3p.

**Ключевые слова:** микроРНК 223, некроптоз, внутрижелудочковое давление, внутрисердечная гемодинамика, легочная артериальная гипертензия, донорское сердце, аллогенная трансплантация донорского сердца крысы, кардиопротекция, некростатин-1s

Для цитирования: Дмитриев Ю. В., Васина Л. В., Галагудза М. М. Исследование внутрисердечной гемодинамики, инфаркт-лимитирующих эффектов и уровня микроРНК 223 при подавлении некроптоза на модели гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):710–715. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-710-715

## Intracardiac hemodynamics, infarct-limiting effects and myocardial expression of microRNA 223 after necroptosis inhibition in a rat model of heterotopic allogeneic heart transplantation

Yu. V. Dmitriev<sup>1</sup>, L. V. Vasina<sup>2</sup>, M. M. Galagudza<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Yuriy V. Dmitriev,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Received 6 December 2018;  
accepted 18 December 2018.

### Abstract

**Objective.** To investigate the effect of necroptosis inhibition on the morphofunctional state of the myocardium and the expression of microRNA 223 after heterotopic allogeneic heart transplantation in rat. **Design and methods.** Twenty Wistar rats were examined in the study. Animals were divided into the following groups: 1) control ( $n = 7$ ), 2) dimethyl sulfoxide (DMSO) ( $n = 6$ ), 3) necrostatin-1s ( $n = 7$ ). Necrostatin-1s was used as an inhibitor of necroptosis, which was administered intraperitoneally in DMSO solution 1 hour before the start of the experiment at a dose of 1,65 mg/kg. HTK solution cooled to 4 °C was used as a preservation solution. Two hours after heart arrest, the heart was heterotopically transplanted in the abdominal cavity of recipient rat using the scheme “aorta-aorta, pulmonary trunc-posterior vena cava”. Three hours later, intracardiac hemodynamics was assessed by recording the pressure in the left ventricle, heart rate and coronary flow rate in Langendorff-perfused heart. The expression level of microRNA 223–5p and –3p in left ventricular myocardium was assessed using real-time polymerase chain reaction. The plasma levels of troponin I were assessed by enzyme immunoassay. Myocardial infarct size was measured planimetrically at the end of the experiment by staining myocardium with triphenyltetrazolium chloride. **Results.** Inhibition of necroptosis significantly improved the morphofunctional state of the myocardium, which manifested in a decrease of myocardial infarct size in the necrostatin-1s group compared with the control group and DMSO group. Thus, in the necrostatin-1s group, myocardial infarct size was  $25 \pm 8,7\%$ , which was smaller than in the control and DMSO groups ( $56 \pm 9,5$  and  $57 \pm 8,7\%$ , respectively;  $p < 0,05$ ). Also in the necrostatin-1s group, lower diastolic intraventricular pressure was recorded, as well as

higher values of pulse intraventricular pressure and coronary flow rate than in control group and DMSO group ( $p < 0,05$ ). Left ventricular myocardium in the necrostatin-1s group demonstrated higher expression of the anti-necroptotic miRNA 223–5p and –3p as compared with the control and DMSO groups, as well as lower plasma levels of troponin I ( $p < 0,05$ ). **Conclusions.** Pharmacological inhibition of necroptosis in heterotopically transplanted donor heart is accompanied by marked cardioprotective effects and increases the expression of anti-necroptotic microRNA 223–5p and –3p.

**Key words:** MIR-223, necroptosis, intraventricular pressure, intracardial hemodynamics, pulmonary arterial hypertension, donor heart, allogenic rat heart transplantation, cardioprotection, necrostatin-1s

*For citation: Dmitriev YuV, Vasina LV, Galagudza MM. Intracardiac hemodynamics, infarct-limiting effects and myocardial expression of microRNA 223 after necroptosis inhibition in a rat model of heterotopic allogeneic heart transplantation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):710–715. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-710-715*

## Введение

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с сердечной недостаточностью. Несмотря на совершенствование медикаментозных методов лечения, для пациентов с терминальной сердечной недостаточностью единственным методом лечения, улучшающим прогноз и качество жизни, является трансплантация сердца. Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца, подавляющее большинство вмешательств — в странах Европы и Северной Америки [1]. В последние годы в России также увеличивается количество операций трансплантации донорского сердца. Хорошее морфофункциональное состояние трансплантированного донорского сердца после операции определяется в том числе и качеством защиты миокарда донорского сердца от момента изъятия сердца у донора до имплантации его реципиенту. Неадекватная защита миокарда во время таких операций ведет к ишемическому и реперфузионному повреждению миокарда, последующей дисфункции сердечного графта и ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз. С целью защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) используют консервирующие растворы. В настоящее время известно, что во время ишемии-реперфузии миокарда происходит активация различных механизмов программируемой клеточной гибели, наиболее неблагоприятным из которых является некроптоз. В работах ряда авторов продемонстрировано уменьшение ИРП миокарда при фармакологическом воздействии на сигнальные пути некроптоза [2–5]. В последние годы появился ряд публикаций, касающихся роли микроРНК, в частности, микроРНК 223–5p и –3p в подавлении некроптоза [6–8]. Однако влияние ингибиторов некроптоза на уровень экспрессии микроРНК 223–5p и –3p, а также влияние ингибиторов некроптоза на морфофункциональное состояние донорского сердца при экспериментальной гетеротопической трансплантации донорского сердца крысы до сих пор остаются неизученными.

**Цель** настоящего исследования — изучить влияние фармакологического подавления некроптоза на морфофункциональное состояние миокарда и уровень экспрессии микроРНК 223–5p и –3p в условиях аллогенной гетеротопической трансплантации донорского сердца крысы.

## Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья, США № 85–23) и были одобрены локальным этическим комитетом.

Эксперименты выполнены на 20 крысах-самках стока Wistar SPF категории (питомник «Пушино») массой 250–350 г. Использовались животные-доноры и животные-реципиенты. Животные-доноры были разделены на 3 группы: 1) контроль (Кон) ( $n = 7$ ); 2) диметилсульфоксид (ДМСО) ( $n = 6$ ); 3) некростатин-1s (Nec-1s) ( $n = 7$ ). Все животные-доноры за 1 час до эксперимента получили внутривенную инъекцию физиологического раствора (группа Кон), либо ДМСО (группа ДМСО), либо некростатина-1s в ДМСО в дозе 1,65 мг/кг (группы Кон, ДМСО, Nec-1s соответственно).

Крысы-доноры наркотизировались хлоралгидратом внутривенно из расчета 450 мг на 1 кг массы тела крысы, затем проводилось подключение к аппарату искусственной вентиляции легких. Проводились двухсторонняя торакотомия и перевязка всех вен, впадающих в камеры сердца единой лигатурой, затем сердце эксплантировалось и консервировалось *ex vivo* охлажденным до +4 °C кардиopleгическим раствором Кустодиол (НТК), который перфузировался в восходящую аорту ретроградно в течение 10 минут под давлением 80 мм рт. ст. После окончания перфузии сердце находилось в охлажденном до +4 °C растворе Кустодиол в течение двух часов до момента запуска кровотока в нем после имплантации реципиенту.



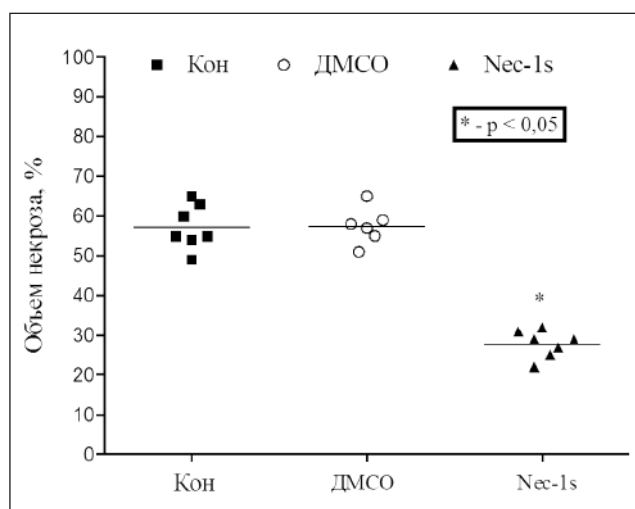
Животных-реципиентов наркотизировали изофлюраном (1,5–1,8%) масочно на спонтанном дыхании. Выполнялась срединная продольная лапаротомия, выделялись инфраренальный сегмент аорты и задняя полая вена. Накладывался артериальный анастомоз между аортой крысы-реципиента и восходящей аортой донорского сердца, а также венозный анастомоз между стволом легочной артерии донорского сердца и задней полую веной крысы-реципиента. Далее производилось ушивание лапаротомной раны, и крыса-реципиент оставалась под анестезией в течение 3 часов. Затем для оценки функционального состояния миокарда донорское сердце эксплантировалось и подключалось к аппарату Лангендорфа, где проводилась регистрация пульсового внутрижелудочкового давления (ПВЖД) и диастолического внутрижелудочкового давления (ДВЖД), а также скорости коронарного потока (СКП). Непосредственно перед эксплантацией проводился забор крови для определения уровня тропонина I (Tn I). Уровень тропонина I в плазме крови оценивался методом иммуноферментного анализа. Верхушку эксплантированного сердца помещали в жидкий азот для последующего анализа относительного уровня нитей микроРНК 223–5p и –3p методом полимеразной цепной реакции. Объем некроза миокарда оценивали непосредственно после эксперимента путем окраски срезов 1-процентным раствором трифенилтетразолия хлорида. Результаты представлены в виде «среднее  $\pm$  среднеквадратическое отклонение». Значимость различий в размере некроза миокарда, а также уровня Tn I и микроРНК 223–5p и –3p оценивали с помощью

U-критерия Манна–Уитни с использованием программы Statistica 10.0. Различия между группами по внутрисердечной гемодинамике оценивали с помощью ANOVA теста с использованием критерия Тьюки в программе SPSS 24 (IBM Inc.). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

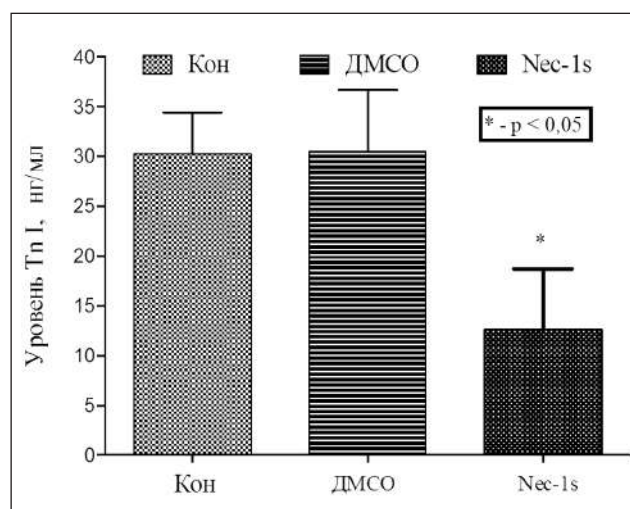
По результатам проведенного исследования можно утверждать, что некростатин-1s оказывал выраженный кардиопротективный эффект, о чем свидетельствует как значительно меньший размер некроза миокарда, так и лучшие параметры внутрисердечной гемодинамики и меньший уровень тропонина I в плазме крови в группе некростатина-1s, по сравнению с группами контроля и ДМСО. Так, в группе некростатина-1s размер некроза миокарда составил  $25 \pm 8,7\%$ , тогда как в группах контроля и ДМСО  $56 \pm 9,5$  и  $57 \pm 8,7\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Также в группе некростатина-1s в период реперфузии регистрировалось более низкое ДВЖД, а также более высокие значения ПВЖД и СКП, чем в группах контроля и ДМСО ( $p < 0,05$ ). Различия по уровню тропонина I в плазме крови экспериментальных животных представлены на рисунке 2 и были более низкими в группе некростатина-1s по сравнению с группами контроля и ДМСО ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что лучшим параметрам внутрисердечной гемодинамики, меньшему объему некроза миокарда и уровня Tn I в группе некростатина-1s, по сравнению с группами контроля и ДМСО, сопутствовал значительно более высокий уровень экспрессии микроРНК 223–5p и –3p ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

**Рисунок 1. Объем некроза миокарда в экспериментальных группах**



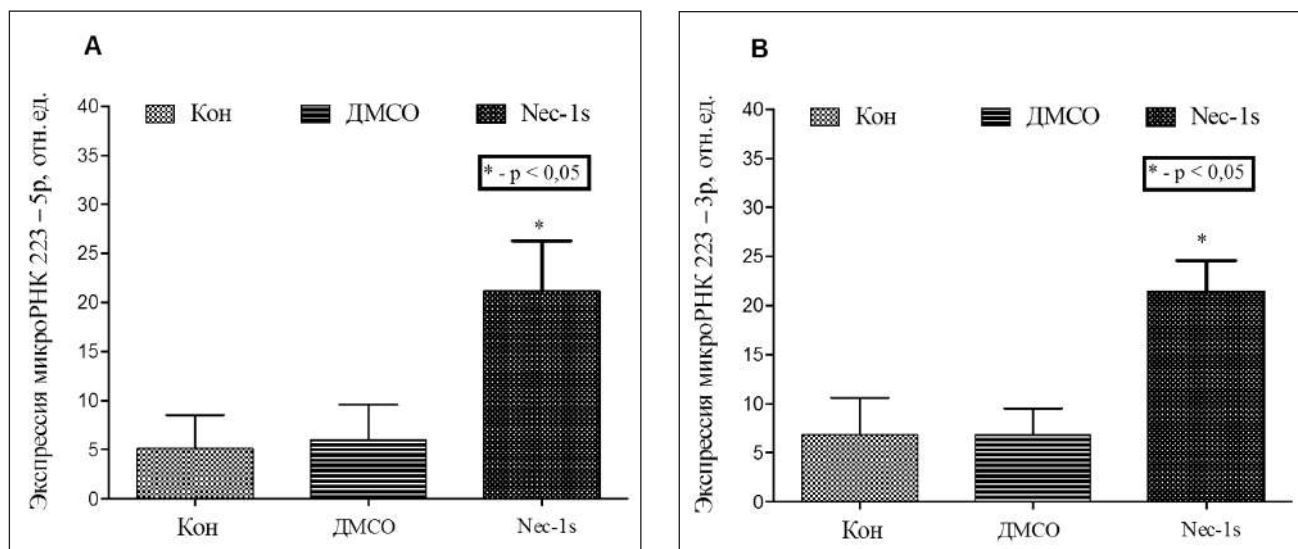
**Примечание:** Кон — контроль; ДМСО — диметилсульфоксид; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем и диметилсульфоксидом.

**Рисунок 2. Уровень тропонина I (Tn I) в экспериментальных группах**



**Примечание:** Кон — контроль; ДМСО — диметилсульфоксид; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем и диметилсульфоксидом.

**Рисунок 3. А. Уровень экспрессии микроРНК 223–5р в миокарде в экспериментальных группах. В. Уровень экспрессии микроРНК 223–3р в миокарде в экспериментальных группах**



**Примечание:** Кон — контроль; ДМСО — диметилсульфоксид; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем и диметилсульфоксидом.

В настоящее время в научной литературе появляется большое количество публикаций, проливающих свет на механизмы развития некроптоза при ишемии-реперфузии миокарда. Особенно интересными представляются данные, касающиеся роли микроРНК в развитии некроптотического поражения органов и тканей. Так, выявлено значение микроРНК223–5р и –3р и микроРНК 103/107 в регулировании некроптоза миокарда в условиях ишемии-реперфузии, в особенности в регуляции постинфарктного ремоделирования миокарда [6–8]. Установлена роль антинекроптотической микроРНК 223 и при легочной гипертензии. Показано, что в условиях гипоксии нарушение регуляции уровня экспрессии микроРНК 223 приводит к гипертрофии миокарда, преимущественно правого желудочка и структурным нарушениям в легочных артериях и легочной гипертензии [9]. Вместе с тем значение микроРНК 223 и некроптоза в развитии повреждения сердечного графта и его дисфункции при трансплантации донорского сердца остается практически неизученным. Единственной работой, указывающей на роль некроптоза в морфофункциональном состоянии сердечного аллогraftа, является исследование А. Pavlovsky и соавторов (2014), в котором подавление некроптоза приводило к лучшей выживаемости клеток сердечного трансплантата, лучшему морфофункциональному состоянию миокарда и меньшей лейкоцитарной инфильтрации при экспериментальной трансплантации сердца [10]. Однако работ, касающихся влияния подавления некроптоза на морфофункциональное состояние миокарда и экспрессию микроРНК 223–5р и –3р

в условиях аллогенной гетеротопической трансплантации донорского сердца крысы, до сих пор не проводилось.

### Выводы

Таким образом, в данном исследовании впервые выявлено благоприятное влияние фармакологического подавления некроптоза с помощью некростатина-1s на морфофункциональное состояние миокарда и уровень экспрессии в нем противонекроптотической микроРНК 223–5р и –3р при экспериментальной аллогенной гетеротопической трансплантации донорского сердца крысы.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17–04–02061 «МикроРНК-223–5р и –3р-зависимые механизмы некроптоза в миокарде сердечного аллогraftа при трансплантации донорского сердца».

The study was supported by the scientific grant of the Russian Foundation of the Basic Studies № 17–04–02061 “MicroRNA 223–5p and –3p-dependent mechanisms of necroptosis in the allograft myocardium in heart transplantation”.

### Список литературы / References

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S et al. The Registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult heart

transplantation report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1244–1254. doi:10.1016/j.healun.2015.08.003

2. Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Демченко Е. А., Байрашева В. К., Галагудза М. М. Кардиопротективные эффекты некростатина-1s и некросульфонида на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):468–471. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471 [Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, Bayrasheva VK, Galagudza MM. Cardioprotective effects of necrostatin-1s and necrosulfonamide in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):468–471. doi:doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471 In Russian].

3. Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Байрашева В. К., Демченко Е. А., Галагудза М. М. Прямое сравнение кардиопротективных свойств ингибиторов некроптоза на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. Бюлл. сибирской медицины. 2017;17(4):126–133. doi:doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-126-133 [Dmitriev YV, Minasian SM, Bayrasheva VK, Demchenko EA, Galagudza MM. Direct comparison of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors against global ischemia-reperfusion in the isolated rat heart. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):126–133. doi:10.20538/1682-0363-2017-4-126-133 In Russian].

4. Koshinuma S, Miyamae M, Kaneda K, Kotani J, Figueredo VM. Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Anesth*. 2014;28(2):235–241. doi:10.1007/s00540-013-1716-3

5. Smith C, Davidson S, Lim S, Simpkin J, Hothersall J, Yellon D. Necrostatin: a potentially novel cardioprotective agent? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):227–233. doi:10.1007/s10557-007-6035-1

6. Zhu H, Fan GC. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post-infarct remodeling. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):284–292. doi:10.1093/cvr/cvr291

7. Wang JX, Zhang XJ, Li Q, Wang K, Wang Y, Jiao JQ et al. MicroRNA-103/107 regulate programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through targeting FADD. *Circ Res*. 2015;117(4):352–363. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305781

8. Qin D, Wang X, Li Y, Yang L, Wang R, Peng J et al. MicroRNA-223-5p and -3p cooperatively suppress necroptosis in ischemic/reperfused hearts. *J Biol Chem*. 2016;291(38):20247–20259. doi:10.1074/jbc.M116.732735

9. Elia L, Condorelli G. MicroRNAs and pulmonary hypertension: a tight link. *Cardiovasc Res*. 2016;111(3):163–164.

10. Pavlovsky A, Lian D, Huang X, Yin Z, Haig A, Jevnikar A et al. RIPK3-mediated necroptosis regulates cardiac allograft rejection. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1778–1790. doi:10.1111/ajt.12779

#### Информация об авторах

Дмитриев Юрий Валерьевич — научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васина Любовь Васильевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биохимии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

#### Author information

Yuriy V. Dmitriev, MD, Research Fellow, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Lubov V. Vasina, MD, PhD, DSc, Head, Department of Biochemistry, First Pavlov Medical University of St. Petersburg;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, DSc, Professor; Department of Pathophysiology, First Pavlov Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:615

## Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года

**А. О. Конради**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения

<sup>2</sup> Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Конради Александра Олеговна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702–37–33.  
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
01.12.18 и принята к печати 20.12.18.*

### Резюме

Необходимость комбинированной терапии у подавляющего большинства пациентов со стойкой артериальной гипертензией уже давно стала очевидной, а понижение целевого уровня артериального давления до 130 и 80 мм рт. ст. диктует необходимость применения еще большего абсолютного числа препаратов у одного и того же пациента для достижения требуемого эффекта. В связи с этим все чаще возникает необходимость не только в двойной, но и в тройной терапии, и создание тройных рациональных фиксированных комбинаций становится крайне актуальным. Их потенциально широкое применение подтверждается и позицией европейских экспертов, отраженной в новой редакции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов. В статье рассматриваются основные вопросы, касающиеся тактики перевода пациентов на фиксированные комбинации и их рационального выбора.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, тройная терапия, органопротекция, периндоприл, индапамид, амлодипин

*Для цитирования:* Конради А. О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722



## Triple fixed combination for hypertension treatment — a green light in the new European Guidelines 2018

A. O. Konradi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ITMO University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Aleksandra O. Konradi,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone.: +7(812)702–37–33.  
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Received 1 December 2018;  
accepted 20 December 2018.*

### Abstract

The majority of patients with stable arterial hypertension require combination therapy which is supported by the clinical evidence. The established target levels of blood pressure below 130/80 mmHg are challenging and demand multiple drug combinations in a single patient. Therefore, the use of dual and triple combination therapy is getting wider, and rational triple fixed combinations are highly relevant. The updated guidelines on the diagnostics, management and treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology confirm and recommend early and wider use of the fixed-dose drug combinations. The paper reviews the main practical issues of the use of combination therapy, including key questions of the change from free dose to fixed dose combinations and their rational choice.

**Key words:** hypertension, combination therapy, triple combination, organoprotection, perindopril, indapamide, amlodipine

*For citation: Konradi AO. Triple fixed combination for hypertension treatment — a green light in the new European Guidelines 2018. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722*

### Введение

Идеология применения фиксированных комбинаций препаратов стала одним из основных трендов современной антигипертензивной терапии уже в течение двух десятилетий. Необходимость комбинированной терапии у подавляющего большинства пациентов со стойкой артериальной гипертензией (АГ) уже давно стала очевидной, а понижение целевого уровня артериального давления (АД) до 130 и 80 мм рт. ст. диктует необходимость применения еще большего абсолютного числа препаратов у одного и того же пациента для достижения требуемого эффекта. Поэтому неудивительно, что, наряду с двойными комбинациями, широкое применение которых уже стало рутинным в практике, все чаще возникает необходимость в тройной

терапии, что также может быть реализовано в виде рациональных фиксированных комбинаций. Позиции таких препаратов крепко закреплены в новой редакции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, что в ближайшее время приведет к более широкому распространению таких препаратов. Сегодня перед практическим врачом встает ряд вопросов, касающихся тактики перевода пациентов на фиксированные комбинации и их рационального выбора.

### 1. Позиция Европейских рекомендаций по АГ в отношении использования тройных фиксированных комбинаций

Формальный алгоритм лекарственной терапии АГ 2018 года выглядит следующим образом (рис.) [1].

Рисунок. Алгоритм назначения антигипертензивной терапии



**Примечание:** иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; БКК — блокатор кальциевых каналов; АГП — антигипертензивный препарат; АБ — адреноблокатор; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление.

1) У большинства больных лечение следует начинать с назначения фиксированных комбинаций двух препаратов для улучшения скорости, эффективности и предсказуемости снижения АД.

2) Предпочтительными двойными комбинациями являются сочетание блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком.

3) Монотерапия может использоваться у пациентов низкого риска с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД (САД) < 150 мм рт. ст., а также у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным АД или у ослабленных пожилых больных.

4) Если АД не контролируется на фоне приема фиксированной комбинации двух препаратов, следует использовать комбинацию трех препаратов (блокатора РАС, БКК и диуретика) в одной таблетке.

5) Добавить спиронолактон для лечения резистентной АГ при отсутствии противопоказаний.

6) Использовать другие классы антигипертензивных средств в редких клинических ситуациях, когда не удастся достичь контроля АД с помощью вышеперечисленных групп препаратов.

Кроме этого, рекомендации отмечают, что «исходя из результатов клинических исследований, можно предположить, что двойная комбинация антигипертензивных препаратов позволит достичь контроля АД приблизительно у двух третей пациентов [3]. При отсутствии адекватного снижения АД на фоне двойной комбинации логичным будет усилить лечение с назначением трех антигипертензивных препаратов: как правило, блокатора РАС, БКК и диуретика. По данным исследований, тройная комбинация должна обеспечить контроль АД

у > 80 % больных [4,5]. Начинать терапию с тройной комбинации не рекомендуется».

## 2. Каковы причины, которые привели к формированию столь однозначной рекомендации использовать именно фиксированные лекарственные комбинации?

Хорошо известно, что применение фиксированных комбинаций повышает приверженность пациентов к лечению и увеличивает частоту достижения целевого уровня АД [6–10]. Проведенные исследования с применением различных технологий оценки приверженности однозначно продемонстрировали наличие обратной зависимости между количеством принимаемых пациентом таблеток и степенью приверженности.

Сформулировать рекомендацию об использовании преимущественно сочетания препаратов в одной таблетке стало возможно также и за счет того, что на рынке антигипертензивных препаратов появилось достаточное количество таких комбинаций, которые позволяют преодолеть типичный недостаток стратегии «одной таблетки» — отсутствие гибкости дозирования (например, невозможность увеличения дозы одного препарата без изменения дозы другого). Широкодоступные фиксированные комбинации сегодня содержат основные классы антигипертензивных препаратов, рекомендуемые для первой и второй ступеней терапии. Основным преимуществом фиксированных комбинаций является возможность сохранить простой режим лечения с приемом одной таблетки при прогрессировании заболевания и необходимости приема 3 лекарственных препаратов, увеличивая

тем самым приверженность к терапии и вероятность контроля АД. В рекомендациях также отмечено, что исследования биоэквивалентности подтвердили, что при комбинации в одной таблетке препараты сохраняют все или большинство своих эффектов [11].

### **3. Есть ли доказательная база в отношении влияния применения тройных фиксированных комбинаций на прогноз?**

В настоящее время прямых сопоставлений в отношении влияния на конечные точки назначения тройной фиксированной комбинации в сравнении со свободной комбинацией трех препаратов не проводилось. Однако существует множество исследований и их метаанализов [6–8], которые доказывают повышение приверженности к терапии при применении фиксированных комбинаций и, соответственно, более выраженное снижение АД на фоне такой терапии. При этом прослеживается четкая связь между приверженностью к терапии и риском развития осложнений АГ. В связи с этим, несмотря на отсутствие прямых сопоставлений, назначение фиксированных комбинаций — как двойных, так и тройных — признано предпочтительным в лечении большинства пациентов с АГ. Рекомендации 2018 года отмечают, что упрощение режимов лечения и повышение приверженности дают возможность предполагать, что фиксированными комбинациями можно заменять терапию у пациентов с АГ, когда необходимость и эффективность каждого из компонентов этой комбинации были ранее подтверждены при назначении в виде отдельных таблеток [11].

### **4. Если больной уже получает двойную фиксированную комбинацию и целевой уровень АД не достигнут, что правильно сделать?**

Рекомендации и 2013, и 2018 года однозначно рекомендуют в данном случае добавление третьего препарата [1,2]. Если ранее вопрос о применении фиксированных комбинаций рассматривался как логичная тенденция, то сегодня это уже четкая позиция экспертов. В связи с этим, если нет специальных условий для выбора альтернативных решений, больного следует перевести на тройную фиксированную комбинацию. Поскольку большинство пациентов в качестве двойных комбинаций получает сочетание блокаторов РАС с БКК или диуретиком, то следует перевести его на тройную фиксированную комбинацию вышеуказанными классами антигипертензивных препаратов. Данная рекомендация основывается прежде всего на том, что пациент в итоге будет получать всего одну таблетку в день для лечения

АГ, что ожидаемо будет сопровождаться лучшей приверженностью и лучшим эффектом.

Безусловно, при таком переводе с одного лечения на другое искусство врача состоит в том, чтобы объяснить пациенту, что на самом деле происходит не смена лечения, а просто его усиление и оптимизация числа принимаемых препаратов. В индивидуальных случаях при наличии предпочтения пациента и его личной «привязанности» к какой-либо лекарственной форме можно оставить его на свободных комбинациях. Основанием для такого решения могут быть и организационные вопросы, связанные с льготным лекарственным обеспечением. Конечно, если пациент нуждается по его сопутствующим заболеваниям в сочетании препаратов, которые недоступны в виде фиксированных тройных комбинаций (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокатор и БКК), то могут быть использованы свободные комбинации или фиксированная комбинация двух препаратов и добавление третьего. Основной идеологией должно быть стремление всегда максимально упростить схему лечения и уменьшить число постоянно принимаемых препаратов, особенно при наличии коморбидности. В конечном итоге, назначение терапии всегда проводится согласно рекомендациям, но на усмотрение лечащего врача при участии пациента, поскольку именно готовность пациента следовать данным ему рекомендациям определяет успех.

### **5. Если пациент уже получает три препарата в виде свободной комбинации, нужно ли менять ему терапию на тройную фиксированную комбинацию?**

В данном случае решение должно быть индивидуальным. Если у пациента есть подозрение на резистентность к терапии, то, прежде чем принять решение о назначении четвертого препарата, необходимо убедиться в хорошей приверженности к лечению, а также в том, что препараты назначены в рациональных комбинациях и в адекватных дозах. Для большинства пациентов это означает прием блокатора РАС, диуретика и БКК. Если целевой уровень АД не достигнут, то имеет смысл перевести пациента на фиксированную лекарственную форму, в состав которой будут входить все три компонента. За счет улучшения приверженности возможно значительное снижение уровня АД. Только после этого целесообразно дальнейшее усиление терапии. Если свободная комбинированная терапия тремя препаратами обеспечивает должный контроль АД до целевого уровня 130 и 80 мм рт. ст, то все равно следует рассмотреть вопрос о переводе на фиксированную







солютно эквивалентными лекарствами. Примером рациональной тройной фиксированной комбинации может служить препарат Трипликсам — фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла (компания Сервье, Франция). Все компоненты этой комбинации, а также их двойные комбинации продемонстрировали высокую клиническую эффективность как в отношении контроля АД, так и в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений, включая снижение общей смерти на 28 %, что было показано в исследовании ADVANCE CCB [12]. Трипликсам представлен на российском фармацевтическом рынке в виде линейки дозировок, что позволяет его использовать для лечения широкого круга пациентов с разными уровнями АД и переносимостью препаратов.

### 7. Будущие стратегии в создании фиксированных комбинаций при лечении АГ

Будущее в лечении пациентов с АГ представляется в виде перехода от подбора индивидуальных препаратов и их комбинаций к созданию персонифицированного алгоритма лечения на основе расширения доступности различного рода комбинаций на рынке, а, возможно, за счет технологического прогресса и возможности быстрого и дешевого изготовления индивидуальных полипилюль для лечения сердечно-сосудистой патологии. Безусловно, есть пациенты, которым необходимы не совсем стандартные комбинации. Сегодня они остаются за рамками имеющихся возможностей, поскольку арсенал фиксированных комбинаций сосредоточен на наиболее рациональных и часто используемых. Очевидно, «напрашивается» создание комбинаций, включающих более 3 препаратов, в частности, содержащих антагонисты минералокортикоидных рецепторов для лечения резистентной АГ. Необходимы комбинации трех препаратов, в составе которых есть бета-блокатор, потому что показаний к применению бета-блокаторов достаточно много, и такая комбинация будет востребована.

Уже сегодня в практику вошли препараты, в которых используется сочетание со статинами, аспирином. На пороге включения в состав полипилюль клопидогрела, тикагрелора, метаболических, сахароснижающих препаратов и других. В конечном итоге, должны получить распространение препараты, которые покроют собой потребность в хронической терапии сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с каждой моделью пациента, что должно будет способствовать глобальному повышению приверженности пациентов к лечению.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция). / The paper is supported by the pharmaceutical company Servier (France).

### Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehy151
3. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
4. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaaee A et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):404–412. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x
5. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32(10):649–664. doi:10.2165/11636320-000000000-0000
6. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
8. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e228
9. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
10. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(12):89.
11. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective — position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1546–1553. doi:10.1097/HJH.0000000000001390
12. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252

**Информация об авторе**

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

**Author information**

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS; the Deputy Director General of Science; Almazov National Medical Research Centre; Head, Translational Medicine Institute; ITMO University.

## Исправление обнаруженных опечаток

| Статья (ссылка)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Страница | Строка                                           | Напечатано | Следует читать                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–358.<br><a href="https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358">https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358</a> | 353      | Таблица 1, 5-я строка                            | 140–149    | 140–159<br>(Прилагается исправленная версия указанной таблицы.) |
| А. Н. Калягин, В. А. Белобородов, Т. М. Максикова. Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):224–230.<br><a href="https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230">https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230</a>                                     | 225      | 3-я строка                                       | Maxikova   | Maksikova                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 225      | For citation                                     | Maxikova   | Maksikova                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 230      | Правая колонка, 36-я строка (author information) | Maxikova   | Maksikova                                                       |

Таблица 1

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

| Категория                      | Систолическое АД<br>(мм рт. ст.) |       | Диастолическое АД<br>(мм рт. ст.) |
|--------------------------------|----------------------------------|-------|-----------------------------------|
| Оптимальное АД                 | < 120                            | и     | < 80                              |
| Нормальное АД                  | 120–129                          | и/или | 80–84                             |
| Высокое нормальное АД          | 130–139                          | и/или | 85–89                             |
| 1-я степень АГ                 | 140–159                          | и/или | 90–99                             |
| 2-я степень АГ                 | 160–179                          | и/или | 100–109                           |
| 3-я степень АГ                 | ≥ 180                            | и/или | ≥ 110                             |
| Изолированная систолическая АГ | ≥ 140                            | и/или | < 90                              |

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

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»  
в агентстве «Роспечать» на 2019 год  
на персональный адрес или подписаться коллективно  
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).  
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|---|-----------------------|---|----|----|----|--|--|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|--|----|-------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|----------|--|------|--|------|--|-----------------------|--|--|--|--|--|---------------|--|------|--|------|--|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Ф.СП-1                                                                     | <div style="text-align: center;">Министерство связи РФ</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div> <b>АБОНЕМЕНТ</b> на _____ журнал                 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; text-align: center;"> <b>36876</b> </div> </div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Индекс издания</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="width: 60%;"> <b>«Артериальная гипертензия»</b><br/> <small>(наименование издания)</small> </div> <div style="width: 35%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Количество комплектов</div> <div></div> </div> </div> </div> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">на 201__ год по месяцам</div> <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Куда</div> <div></div> </div> <div style="text-align: center; font-size: x-small;">(почтовый индекс) (адрес)</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Кому</div> <div></div> </div> <div style="text-align: center; font-size: x-small;">(фамилия, инициалы)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  | 1 | 2 | 3  | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1                                                                          | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3    | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 | 6    | 7 | 8                     | 9 | 10 | 11 | 12 |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            | <div style="text-align: right; font-weight: bold;">ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; text-align: center;">СП</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">ПВ</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">место</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">тер.</td> <td colspan="10"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div>на _____ журнал</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; text-align: center;"> <b>36876</b> </div> </div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Индекс издания</div> </td> </tr> <tr> <td colspan="13"> <b>«Артериальная гипертензия»</b><br/> <small>(наименование издания)</small> </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">стои-<br/>мость</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">подписки</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">руб.</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">коп.</td> <td colspan="2" rowspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">Количество комплектов</td> <td colspan="4" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">переадресовки</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">руб.</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: x-small;">коп.</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center; font-weight: bold;">на 201__ год по месяцам</td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Куда</div> <div></div> </div> <div style="text-align: center; font-size: x-small;">(почтовый индекс) (адрес)</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>Кому</div> <div></div> </div> <div style="text-align: center; font-size: x-small;">(фамилия, инициалы)</div> |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   | СП |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  | ПВ | место | тер. | <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div>на _____ журнал</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; text-align: center;"> <b>36876</b> </div> </div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Индекс издания</div> |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <b>«Артериальная гипертензия»</b><br><small>(наименование издания)</small> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | стои-<br>мость | подписки |  | руб. |  | коп. |  | Количество комплектов |  |  |  |  |  | переадресовки |  | руб. |  | коп. |  | на 201__ год по месяцам |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | СП   |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ПВ                                                                         | место                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | тер. | <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div>на _____ журнал</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; text-align: center;"> <b>36876</b> </div> </div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Индекс издания</div> |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>«Артериальная гипертензия»</b><br><small>(наименование издания)</small> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| стои-<br>мость                                                             | подписки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      | руб.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   | коп. |   | Количество комплектов |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            | переадресовки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      | руб.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   | коп. |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| на 201__ год по месяцам                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1                                                                          | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3    | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 | 6    | 7 | 8                     | 9 | 10 | 11 | 12 |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |      |   |                       |   |    |    |    |  |  |   |   |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |    |       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |          |  |      |  |      |  |                       |  |  |  |  |  |               |  |      |  |      |  |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |