

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

Галявич А. С. (Казань)

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

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

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

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в международную  
базу цитирования Scopus

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

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Российский  
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5000 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](http://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.: +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. S. Galyavich (Kazan)

#### SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

#### EDITORIAL BOARD

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

#### EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)  
B. B. Bondarenko (St Petersburg)  
V. A. Dobronravov (St Petersburg)  
D. V. Duplyakov (Samara)  
L. I. Gapon (Tyumen)  
P. Hamet (Canada)  
E. Lakatta (USA)  
L. B. Lazebnik (Moscow)  
C. Lenfant (USA)  
A. I. Martynov (Moscow)  
E. V. Oschepkova (Moscow)  
A. V. Panov (St Petersburg)  
S. A. Shalnova (Moscow)  
J. Shapiro (Ohio, USA)  
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)  
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:** +7(812)702-37-33.

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

## Содержание:

## Content:

- 108 Ионов М. В., Конради А. О. **Телемедицинское наблюдение пациентов с артериальной гипертензией: кому, как и как долго?**
- 126 Гайсин И. Р., Исхакова А. С., Смирнова Е. С. **Ведение артериальной гипертензии у женщин после родов (обзор литературы)**
- 147 Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Саталкина Т. С., Кныш С. В., Шекунова О. И. **Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении**
- 157 Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В., Абойан И. А. **Сосудистая кальцификация и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией**
- 167 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Дьячков С. М., Симонян А. А. **Взаимосвязь сосудистой и сердечной ригидности у больных артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктическом регионе**
- 178 Полупанов А. Г., Маматов А. У., Концевая А. В., Душшеналиева М. Т., Амелин Е. Ю., Бебезов И. Х., Ахунбаев С. М., Джишамбаев Э. Д., Джумагулова А. С. **Ассоциация абдоминального ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в когорте жителей сельской местности Кыргызской Республики: гендерные и этнические особенности**
- 188 Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н., Трофимов В. И., Власов Т. Д. **Анализ клинико-anamnestических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом**
- 108 Ionov M. V., Konradi A. O. **Telehealth in hypertensive patients: to whom, how and for how long?**
- 126 Gaisin I. R., Iskhakova A. S., Smirnova E. S. **Management of arterial hypertension in women after delivery (a literature review)**
- 147 Brodskaya T. A., Geltser B. I., Satalkina T. S., Knysh S. V., Shekunova O. I. **Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism**
- 157 Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V., Aboyan I. A. **Vascular calcification and fibroblast growth factor in resistant hypertension**
- 167 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I., Dyachkov S. M., Simonyan A. A. **Relationship of arterial and cardiac stiffness in rotating shift workers in the Arctic**
- 178 Polupanov A. G., Mamatov A. U., Kontsevaya A. V., Duishenalieva M. T., Amelin E. Y., Bebezov I. Kh., Akhunbaev S. M., Djyshambaev E. D., Dzhumagulova A. S. **Association of abdominal obesity with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in a cohort of rural residents of the Kyrgyz Republic: gender and ethnic characteristics**
- 188 Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V., Lapin S. V., Galkina O. V., Levykina E. N., Trophimov V. I., Vlasov T. D. **Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis**

**Содержание:**

- 198** Кошечая Е. Г., Данилова И. А.,  
Сидорин В. С., Моисеева О. М.,  
Митрофанова Л. Б. **Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса и иннервации легких у пациентов с легочной артериальной гипертензией**
- 211** Галявич А. С., Галеева З. М.,  
Балеева Л. В., Сабирзянова А. А.  
**Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности**

**Content:**

- 198** Koshevaya E. G., Danilova I. A.,  
Sidorin V. S., Moiseeva O. M., Mitrofanova L. B.  
**Immunohistochemical study of extracellular matrix protein expression and lung innervation in patients with pulmonary arterial hypertension**
- 211** Galyavich A. S., Galeeva Z. M.,  
Baleeva L. V., Sabirzyanova A. A.  
**Hypertension as a cause of chronic heart failure**



## Уважаемые коллеги!

Данный выпуск номера журнала «Артериальная гипертензия» посвящен практическим и теоретическим аспектам артериальной гипертензии.

Открывает номер статья о дистанционном наблюдении пациентов с артериальной гипертензией. В ней отражены наиболее важные практические аспекты данной проблемы — каких пациентов, с помощью каких устройств и как долго наблюдать. Востребованность обсуждения этой темы сегодня высока как никогда в связи с возникновением пандемии новой коронавирусной инфекции.

Проблема резистентной артериальной гипертензии и механизмы ее возникновения представлены в работе, показывающей не только роль снижения эндотелийзависимой вазодилатации, но и отложения депозитов кальция в артериальной стенке.

Легочная артериальная гипертензия относится к редким, но тяжело протекающим заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. Эффективность лечения любого заболевания зависит от прицельного воздействия на его патогенез. Представленная в данном номере журнала работа посвящена изучению одного из звеньев патогенеза легочной артериальной гипертензии — ремоделированию экс-

трацеллюлярного матрикса, в частности роли экспрессии и распределения его белков.

Завершает номер клинический случай, демонстрирующий особенности диагностики и лечения пациента с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, причиной которой была неконтролируемая АГ.

Надеемся, что предлагаемый номер журнала будет встречен читателями с интересом и послужит стимулом как для новых научных исследований, так и для дальнейшего совершенствования профессионализма врачей.

С уважением,

профессор,  
д. м. н., заведующий кафедрой  
кардиологии ФПК и  
ППС Казанского государственного  
медицинского университета,  
вице-президент Российского  
кардиологического общества  
**А. С. Галявич**

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:614.253.8

---

---

## Телемедицинское наблюдение пациентов с артериальной гипертензией: кому, как и как долго?

**М. В. Ионов, А. О. Конради**

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

**Контактная информация:**

Ионов Михаил Васильевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
21.02.22 и принята к печати 21.03.22.*

---

---

### Резюме

Телемедицинское наблюдение пациентов с повышенным артериальным давлением является одним из перспективных методов по снижению бремени неконтролируемой артериальной гипертензии. Однако широкая его имплементация ограничена несколькими неизвестными. В этом обзоре обсуждаются три основных вопроса, на которые исследователям предстоит найти ответы в планируемых или уже идущих проектах. В частности, они касаются групп пациентов-бенефициаров дистанционных вмешательств, наиболее приемлемых технических средств для их проведения, и длительности наблюдения.

**Ключевые слова:** телемедицина, телемониторинг, артериальное давление, артериальная гипертензия, предикторы, целевые группы

*Для цитирования: Ионов М. В., Конради А. О. Телемедицинское наблюдение пациентов с артериальной гипертензией: кому, как и как долго? Артериальная гипертензия. 2022;28(2):108–125. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-108-125*

---

---

## Telehealth in hypertensive patients: to whom, how and for how long?

**M. V. Ionov, A. O. Konradi**

Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg,  
Russia

**Corresponding author:**

Mikhail V. Ionov,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru

*Received 21 February 2022;  
accepted 21 March 2022.*

---

---

### Abstract

Telehealth is one of the promising methods to reduce the burden of uncontrolled hypertension. However, its wide implementation is limited by a few unknowns. In this review we discuss three key questions that ought to be answered in planned or ongoing trials. These relate to target patient populations, to the most appropriate technical features, and to the duration of follow-up.

**Key words:** telemedicine, telemonitoring, blood pressure, hypertension, predictors, target population

*For citation: Ionov MV, Konradi AO. Telehealth in hypertensive patients: to whom, how and for how long? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):108–125. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-108-125*

### Введение

Больше полутора веков прошло от первого появления сфигмоманометра и почти 120 лет с описания метода аускультативного определения периферического артериального давления (АД). До сих пор наиболее воспроизводимым и широкодоступным способом оценки АД является так называемый «офисный», выполняющийся в медицинском учреждении обученным персоналом. На результатах такого измерения в большей степени основывается диагностика артериальной гипертензии (АГ), собираются эпидемиологические данные, формируются рекомендации и руководства по лечению заболевания. При этом, несмотря на хорошо известные ограничения такого варианта измерения [1], он остается крайне распространенным, особенно в рамках первичной медицинской помощи в развивающихся странах с низким и средним уровнем дохода.

Надежным методом подтверждения АГ и отслеживания эффективности проводимого лечения стал самоконтроль АД (СКАД) [2]. От момента появления тонометров для домашнего измерения АД

в 1970-х годах до их распространения на рынке прошло более трех десятков лет [3]. Лишь в 2008 году появились первые рекомендательные документы Европейского общества специалистов по лечению АГ [4]. За последние 10 лет была накоплена внушительная доказательная база предиктивной способности СКАД по отношению к «твердым» конечным точкам и повреждению органов-мишеней [5], а также сообщения о его удобстве для пациента [6]. Несмотря на косвенные доказательства, довольно частого использования СКАД в обычной практике (до 50% пациентов по данным С. Ayala и соавторов (2017)) [7], на популяционном уровне картина не столь оптимистична: недавний анализ частоты домашнего мониторинга АД среди взрослого населения США показал, что доля пациентов с АГ 1-й степени (94,5% из них подпадают под критерии необходимости подтверждения диагноза [8]), которым врач рекомендовал выполнять домашний мониторинг — лишь 3,6%. Даже если учесть, что пациентов, которые уже выполняют СКАД без дополнительного стимула от врача, в 5 раз больше (15,4%), это количество несоразмерно требуемому

**ПОЛНОТА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЯ/ТЕЛЕКОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. АДАптировано из [85, 133]**

Тип исхода	Эффект	Доказательная база
Контроль АГ	Улучшается	Обширная
Показатели АД	Снижаются	Удовлетворительная
Количество назначаемых АГП	Увеличивается	Ограничена
Частота визитов к врачу	Снижается	Ограничена
Качество жизни или социальное благополучие	Улучшается	Ограничена
Приверженность к лечению	Улучшается	Крайне ограничена
Безопасность АГТ	Повышается	Крайне ограничена
Экономическая эффективность	Повышается	Крайне ограничена
«Твердые» конечные точки (смертность/заболеваемость/госпитализации)	Снижается	Крайне ограничена

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АГП — антигипертензивные препараты; АГТ — антигипертензивная терапия.

[9]. Можно опустить тот факт, что в США диагностический уровень АД одновременно понизился на 10 мм рт. ст. в 2017 году (увеличив количество заболевших на несколько миллионов), так как масштаб проблемы схож в европейских странах и в России даже при сохранении *status quo* у прежней классификации АГ.

Предлагаются разнообразные варианты популяризации СКАД, от снижения стоимости валидированных приборов до бесплатного обучения их использованию [10]. Последнее наряду с применением валидных приборов особенно важно [11], если учесть, что для правильного выполнения СКАД должно быть выполнено в среднем 5 отдельных условий [2]. Однако при выполнении измерений и/или переносе их в дневник самоконтроля остается высокий риск возникновения ошибок. Интересно, что даже в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) график выполнения СКАД сильно отличается от рекомендованных экспертными сообществами [11].

Как упростить задачу пациенту и повысить доверие врача к получаемым данным? Одно из наиболее жизнеспособных и осуществимых решений в условиях технологического прорыва последних десятилетий — телемониторинг АД (ТМАД), с/без дополнительного дистанционного консультирования (ТМДК). Точной информации об объемах телемедицинской помощи пациентам с АГ нет, но недавние статистические данные дают основание предполагать, что приблизительно 7 миллионов пациентов используют те или иные телемедицинские сервисы, и АГ является одним из наиболее популярных направлений [12]. Преимущества телемедицинских программ очевидны: способствуют построению и поддержанию взаимоотношений между врачом

и пациентом, упрощают СКАД, повышают приверженность к выполнению рекомендаций [13].

В актуальных рекомендательных документах Европейского общества кардиологов [14], Американского колледжа кардиологии [8] и Минздрава РФ [15], касающихся АГ, упоминаются и телемедицинские вмешательства. Однако упоминания эти носят общий характер и не конкретизируют целевую аудиторию, предпочтительные технические варианты ТМАД, и, что важно, сколь длительным должно быть дистанционное наблюдение. Документы же Международного общества специалистов по АГ [16] и Всемирной организации здравоохранения и вовсе не затрагивают тему телемедицины в формате диагностики и лечения АГ (вероятно, из-за акцентуации на страны с малым или доходом ниже среднего) [17], как и другие рекомендации, к примеру, Японского и Канадского сообществ экспертов [18, 19]. Разрыв между количеством проводимых клинических исследований (КИ), метаанализов и скудостью рекомендаций говорит лишь о сохраняющихся ограничениях доказательной базы в отношении большинства исходов, которые связаны с ТМАД (табл.), следовательно, необходимостью активно изучать те аспекты, которые остаются неизвестными или малоизученными.

В наших более ранних обзорных публикациях через призму основных препятствий для диагностики и лечения пациентов с АГ (неприверженность, особые формы заболевания) мы обсуждали (а) точки приложения ТМАД, и (б) критические замечания к доказательной базе, которые на данном этапе мешают широкой его имплементации [20, 21].

В данном же обзоре мы вновь актуализируем научные данные, но уже для ответа на важные вопросы, которые встанут перед исследователями и прак-

тическими врачами, если они только планируют внедрять ТМАД/ТМДК или масштабируют уже запущенные проекты.

### Кому?

Достоинства ТМАД/ТМДК перед стандартным наблюдением (обычная практика регулярных визитов к врачу в очном порядке) были продемонстрированы в ряде систематических обзоров и метаанализов, опубликованных в 2010-х годах [22–24]. В этих и иных публикациях можно подчеркнуть высокую степень согласованности в отношении того, что касается снижения офисного и мониторного систолического АД (САД), в меньшей степени — диастолического АД (ДАД) у пациентов, которые попадали в активные «рукава» КИ (то есть использовавших те или иные варианты ТМАД) [25, 26], и также увеличение доли пациентов с контролируемой АГ [27]. Современные «зонтичные» обзоры ТМАД подтверждают ранее выдвинутые гипотезы, хотя клинический эффект скромнее [28, 29]. В целом можно предположить, что величина эффекта от применения ТМАД примерно соответствует назначению одного антигипертензивного препарата. Следует, однако, заметить, что размер эффекта достаточно широкий, так же, как и базовый уровень АД пациентов, включаемых в КИ. В метаанализе 11 исследований X. Lu и соавторов (2019) показатели САД ранжировались от 127 до 157 мм рт. ст., а ДАД — от 77 до 89 мм рт. ст. [30], подчеркивая разнородность. Поэтому в этом разделе мы обозначим ключевые целевые группы пациентов, среди которых ТМАД либо изучен хорошо, либо будет изучаться прицельно в ближайшее время.

### Пациенты высокого риска

В рамках этого обзора можно выделить больных с трудноконтролируемой и/или резистентной АГ. Особенный интерес представляет ТМАД в первые недели и после контакта с пациентом для оценки истинного домашнего профиля АД, подтверждения устойчивости к проводимой терапии. К. Santo и соавторы (2019) упоминали об особой роли мобильных (*m-Health*) приложений в дифференциальной диагностике истинной и псевдорезистентной АГ [31]. Для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) особенно важно стремительное достижение целевых показателей АД. В РКИ TANSMINH4 (*Telemonitoring and Self-Management in the Control of Hypertension 4*), которое считается если не отрицательным, то нейтральным (за счет того, что группы ТМАД и СКАД не отличались по ДАД спустя 1 год), можно наблюдать достаточно выраженный гипотензивный эффект ТМАД в течение первых 6 месяцев по сравнению с другими

двумя группами пациентов [32]. В нескольких систематических обзорах описан наибольший антигипертензивный эффект ТМАД среди пациентов с более высокими базовыми показателями АД, что косвенным образом указывает именно на страты больных с неконтролируемой АГ [30, 33]. Наши проекты ТМАД подчеркивают справедливость этих суждений: в одном РКИ среди 240 пациентов с неконтролируемой АГ гибридная система ТМАД (мобильное приложение и веб-платформа для врача) оказалась крайне эффективной: офисные и суточные показатели АД были значительно ниже в активной группе пациентов через 3 месяца [34]; однако среди пациентов с более низкими показателями АГ (часть из которых находились в целевом диапазоне значений) и которые ранее перенесли острый коронарный синдром, дальнейшего снижения показателей АД не произошло [35].

Интересным представляется исследование В. В. Green и соавторов (2008), где половина из 778 пациентов с АГ и различными уровнями риска ССО и степени коморбидности были распределены в 3 группы (СКАД, веб-сервис и веб-сервис с поддержкой врачом). Только в группе с поддержкой показатели АД оказались значимо ниже остальных, и у 56% пациентов в этой группе к концу наблюдения регистрировались целевые показатели АД ( $p_{\text{межгрупповая}} < 0,001$ ) [36]. Авторы заключили, что у пациентов с высоким риском ССО намного эффективнее оказались именно комбинированные вмешательства.

До сих пор нет убедительных данных о наиболее «выгодном» возрасте пациентов в проектах ТМАД. Мы предполагаем, что в рамках *m-Health* вмешательств (особенно в современном их формате мобильных приложений) более молодой возраст участников имеет значение. Отчасти у нас есть собственный опыт проведения исследований среди пациентов с неосложненной и осложненной формами АГ, в которых возраст варьировался от 49 до 57 лет соответственно [34, 35]. В недавних метаанализах S.-H. Park и соавторов (32 КИ) и E. C. Khoong и соавторов (29 КИ), опубликованных в 2021 году, средний возраст участников также не был пожилым, составляя 52 и 58 лет соответственно [28, 37]. В противовес этому стоит отметить 15-месячное неРКИ J. Yue и соавторов (2021), которое было нацелено на изучение ТМАД или стандартной практики очных визитов у пациентов более зрелого возраста (от 60 до 79 лет). В целом результаты трайла положительные ( $\Delta$  САД от  $-6,7$  до  $5,8$  мм рт. ст. через 3 и 15 месяцев соответственно, по сравнению с группой контроля), однако стоит обратить внимание на то, что средний возраст участников в обеих группах все

равно составлял 65 лет, и даже 70-летние участники были редкостью. А результаты подгруппового анализа дают основания предполагать, что более «молодые» участники (< 65 лет) оказались «респондерами» [38]. Планирование КИ с использованием более инклюзивных методик, технических приспособлений и привлечение родственников/опекунов, вероятно, позволит лучше изучить влияние ТМАД в этой когорте больных АГ.

#### *Коморбидные пациенты*

Лечение АГ является лишь частью стратегии по снижению общего сердечно-сосудистого риска, и в этом контексте *m-Health* вмешательства могут быть полезны. Поощрение и внедрение здорового образа жизни, лечение дислипидемии, сахарного диабета (СД), ожирения, оптимизация терапевтических вмешательств у коморбидных пациентов — возможные точки приложения телемедицины в мобильном формате [39].

В нескольких работах оценивали эффективность *m-Health* среди пациентов с АГ и СД. В 4 РКИ (734 пациента) показано значительное снижение АД, гликированного гемоглобина, холестерина липопротеинов низкой плотности. При этом большая доля пациентов достигала целевого АД через 6–12 месяцев [40–44]. У пациентов, достигших более жесткого контроля САД (< 120 мм рт. ст.), показатели гликированного гемоглобина также оказались ниже, что может быть косвенным признаком эффективности интенсивных *m-Health* вмешательств у этой группы пациентов. В КИ К. Earle и соавторов (2010), которое продолжалось 6 месяцев, было показано, что пациенты с более низким изначальным уровнем гликемии быстрее достигали целевого САД [40], что может свидетельствовать в пользу применения ТМАД на ранних сроках после установления диагноза. Дополнительно в другом КИ среди 156 пациентов с АГ, которые наблюдались 3 месяца фармацевтом и коучем, только лица с СД и/или клинически определяемой депрессией хуже остальных достигали поставленных терапевтических целей [45]. Необходимы комбинированные клинико-экономические исследования в перечисленных когортах больных, так как, в частности, экономическая эффективность ТМАД у пациентов с АГ доказана лучше, нежели для пациентов с СД [46].

У пациентов с ожирением ТМАД тоже может быть полезен. В одном из недавних обсервационных КИ в США более чем 3300 пациентов с АГ использовали мобильное приложение с мотивационными и образовательными материалами: спустя год показатели АД и индекса массы тела были значительно ниже начальных, и размер эффекта зависел от уровня

вовлеченности в процесс самонаблюдения [47]. Однако учитывая необходимость предпринимать сразу несколько лечебных воздействий у одного пациента с коморбидностью, мультидисциплинарный подход (с участием врача) намного эффективнее. Следуя модели *внутренней картины здоровья* I. M. Rosenstock и соавторов 1988 года, которая отражает целостное представление человека о здоровье, его ценности, путях его достижения и поддержания, можно предположить, что определенные сигналы или «подсказки» повысят готовность индивида изменить поведение в отношении здоровья или обратиться за медицинской помощью [48]. Ключевыми медиаторами служат не только СКАД, но и обучение пациента, и алгоритмы действий при отклонениях состояния, в том числе и среднего медицинского персонала [49]. И действительно, в 5 КИ, систематизированных S. Omboni и соавторами в 2018 году, в которых к лечебному процессу были привлечены медсестры и/или фармацевты, было продемонстрировано выраженное снижение АД и достижение целевых показателей спустя 6–12 месяцев, но не 18 и 24 месяца [50]. Использование СКАД (и также ТМАД), обучение и просветительская работа с пациентами (и их опекунами), разделение задач между разными участниками процесса лечения вошли в состав дорожной карты 2021 года для улучшения диагностики и лечения АГ Международной федерации сердца [51]. В рамках традиции оказания медицинской помощи (особенно амбулаторной) в России трудно представить себе совместное ведение пациента врачом и клиническим фармакологом (или провизором), поэтому при переносе зарубежной практики на отечественные реалии следует рассматривать именно врача как основного консультирующего удаленно специалиста.

Можно предположить, что для пациентов с другими более серьезными сопутствующими заболеваниями ТМАД может с успехом применяться. Эффективность изучалась в некоторых КИ. Метаанализ трех таких рандомизированных проектов (680 пациентов с АГ и хронической болезнью почек как минимум С3 градации) продемонстрировал снижение АД в группе ТМАД через 1 и 2 года, однако различия не были значимыми по сравнению с группой контроля; различий в уровне расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина не наблюдалось [52]. С другой стороны, в РКИ *Heart-360*, проведенном в 10 клиниках США в 2013 году, выраженный эффект ТМАД + ТМДК наблюдался как раз у пациентов с АГ, СД и хронической болезнью почек [53]. А в исследовании *HyperLink* было показано, что только молодые и сравнительно «здоровые» пациенты с АГ лучше «ответили» на вмешательство,

чем другие участники [54], что вновь возвращает нас к мысли о необходимости раннего вмешательства. Возможно, в этом ключе стоит рассматривать и результаты метаанализа индивидуальных данных 6522 пациентов, участвовавших в 22 РКИ с использованием различных методик самоконтроля состояния здоровья и ТМАД. В нем J. P. Sheppard и соавторы (2020) пришли к выводу, что ТМАД может быть особенно полезен в лечении пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (10 КИ), у пациентов с ожирением (16 КИ), но не у пациентов с ишемической болезнью сердца (10 КИ). Хотя эффект ТМАД и ослабевает с присоединением других сердечно-сосудистых заболеваний, но не достигает статистической значимости между группами ( $p_{\text{межгрупповая для 1, 2 или 3 сопутствующих заболеваний}} = 0,61$ ) [55].

С учетом отсутствия надежных данных о применении ТМАД среди пациентов с АГ и другими патологиями мы ограничимся уже упомянутыми. Несомненно, требуется дальнейшее изучение ТМАД и других форм телемедицинского сопровождения у коморбидных пациентов с АГ.

#### *Беременные пациентки*

Несмотря на сравнительно небольшую частоту хронической АГ (лишь 0,9–1,5% случаев нормально текущей беременности), это одна из самых грозных патологий по частоте ССО и почечных осложнений, о чем свидетельствуют результаты популяционных исследований [56]. Присоединение преэклампсии к хронической АГ или к гестационной АГ приводит к увеличению материнской смертности более чем вдвое [57]. Зачастую большинство перинатальных осложнений может быть предотвращено на ранних сроках беременности. Хорошо зарекомендовали себя такие доступные вмешательства, как увеличение физической активности, изменение рациона питания, низкодозовая терапия ацетилсалициловой кислотой. Однако ключевым фактором успеха этих и более сложных мероприятий становятся правильная диагностика и последующий контроль АД. Здесь ТМАД может быть одним из возможных решений [58].

В некоторых обсервационных КИ по типу случай-контроль была показана применимость удаленной передачи данных СКАД, снижение количества внеочередных визитов к врачу и вызовов скорой медицинской помощи [59, 60]. При этом некоторыми исследовательскими группами методика была признана столь же безопасной, сколь и традиционная форма регулярных очных визитов [61]. На данный момент нет ни одного крупного РКИ, показавшего улучшение показателей АД и/или более серьезных

конечных точек, но два планируется завершить уже в 2022 году [62]. Это крупные проекты из Великобритании: *BUMP 1* среди беременных с риском возникновения гестационной АГ и *BUMP 2* среди беременных пациенток с уже установленной хронической и гестационной АГ. В России также запланировано крупное многоцентровое РКИ для беременных пациенток с АГ, в которое планируется включить до 1000 участников, половина из которых будут распределены в группу ТМАД/ТМДК с удаленной и автоматической передачей результатов СКАД. Испанские исследователи разрабатывают отдельный чат-бот *GestaBot* для телемедицинской поддержки беременных с АГ, однако включение пациенток в соответствующий проект еще не начато [63].

#### *COVID-19*

Чрезвычайная ситуация в области здравоохранения, которой стала пандемия COVID-19, создала условия для активнейшего использования телемедицинских решений на всех континентах. Дистанционные консультации и телемониторинг стали крайне важными ресурсами по сдерживанию инфекции, способствуя раннему ее выявлению, лечению инфицированных, включая лиц с АГ [64, 65]. Особенной популярностью пользовались как раз мобильные приложения. Переход к телемониторингу был положительно воспринят пациентами, большинство из них сообщали, что хотели бы продолжить удаленное наблюдение и после снятия ограничений [66, 67]. В Азии *m-Health* использовался в основном для отслеживания контактов между инфицированными, в западных странах приложения носят в основном функцию информирования и отслеживания симптоматики [68].

Однако же COVID-19 отнюдь не стал дебютом для ТМАД. В Японии уже есть пример использования телемедицины для помощи пациентам в условиях стихийного бедствия. К примеру, облачная система *Disaster Cardiovascular Prevention* (DCAP) во время Великого восточно-японского землетрясения, которое произошло 11 марта 2011 года, позволила обеспечить строгий контроль АД в домашних условиях и свести к минимуму лабильность АД у местных жителей (проявления, которые в дальнейшем получили название «АГ чрезвычайной ситуации», *disaster hypertension*) [69–71]. В стабильной ситуации эта система остается эффективной мерой активного контроля АД [72]. В разгар пандемии в Японии также вернулись к обсуждению направления «цифровая гипертензия» в рамках государственной программы «Медицина будущего». По задумке экспертов Японского общества специалистов по АГ, цифровые технологии повысят точность диагностики заболевания

и будут активно использоваться при длительном наблюдении пациентов [73].

В Шотландии система ТМАД, внедренная в последние несколько лет в масштабах 75 амбулаторных практик и используемая среди более чем 3200 пациентов, стала активно применяться после наступления локдауна [74]. Реальные результаты использования ТМАД мало чем отличаются от полученных в РКИ: среди 905 пациентов, которые в течение 6–12 месяцев наблюдались с применением ТМАД, САД снизилось на 6,6 мм рт. ст., количество визитов к врачу уменьшилось на 19% (и на 8% меньше, чем в группе контроля), время визитов сократилось на 15 минут. Эти результаты, по мнению исследователей, свидетельствуют о том, что масштабное внедрение ТМАД в рутинную практику применимо, не увеличивает рабочую нагрузку и вполне эффективно. С другой стороны, более выраженный гипотензивный эффект ТМАД наблюдался в КИ, проведенных лишь в условиях крупных медицинских центров 3-го уровня, а не в рамках первичной медицинской помощи (–6,3 против –2,9 мм рт. ст. соответственно) [28], что подчеркивает разнородность оказания помощи в разных странах и готовность систем здравоохранения к систематическому внедрению телемедицинских технологий.

В России телемедицинские сервисы предоставляются в основном немедицинскими организациями, такими как Сбербанк или Ростелеком. Количество телемедицинских консультаций увеличилось в некоторых регионах к концу 2021 года более чем в 3 раза по сравнению с 2020 годом [75]. Большинство пациентов с хроническими заболеваниями (в том числе с АГ) предпочитают использовать текстовый формат диалога с врачом в рамках ТМДК. В некоторых регионах запущены проекты по ТМАД у пациентов с COVID-19 с использованием специально разработанного приложения, которые демонстрируют высокий уровень популярности [76].

В целом, несмотря на гетерогенность данных, за время нескольких волн пандемии был достигнут определенный прогресс, по крайней мере в плане юридических послаблений. В частности, в ряде стран законодательная база была упрощена, в некоторых были выпущены рекомендательные документы и руководства. Опыт, полученный во время COVID-19, должен повысить цифровую грамотность среди пациентов и врачей, способствовать быстрому внедрению надежных девайсов и программ наблюдения [77]. Основными глобальными ограничивающими факторами остаются низкая общая степень использования ТМАД, отсутствие структурированной юридической базы и системы финансирования.

В этом обзоре мы не касаемся вопросов, связанных с применением и эффективностью ТМАД/ТМДК среди отдельных этнических групп и условий предоставления медицинской помощи (среда и уровень дохода).

### Как?

Мы ранее перечисляли информационно-коммуникационные технологии, которые использовались в различных клинических проектах в 2000-х и в начале 2010-х годов [20]. В пилотных проектах «досотовой» эры в основном использовали телефонную связь [78]. Несмотря на вполне достойные результаты с клинической точки зрения [30, 79], с позиции удобства такая форма представляется архаичной, так как отсутствует возможность продолжительного мониторинга физиологических параметров. С другой стороны, телемедицинская поддержка в виде телефонных контактов заняла свою нишу во время пандемии COVID-19 [80] и используется для отслеживания физического состояния и опасной симптоматики у амбулаторных пациентов [81].

В большинстве документов экспертных сообществ не сообщается о том, какие технические средства стоит использовать для ТМАД и/или ТМДК. В документе ESC эксперты сообщают о том, что мобильные приложения обладают определенным спектром преимуществ по сравнению с остальными вариантами ТМАД [14, 82], особенно если есть дополнительная поддержка в виде ТМДК или коучинга [83]. В североамериканском руководстве эксперты хотя и более развернуто описывают применение телемедицины, но с осторожностью подходят к рекомендациям насчет оптимального способа дистанционного взаимодействия [8]. Эксперты Минздрава РФ рекомендуют лишь осуществлять передачу сведений об АД в медицинское учреждение, не уточняя технических подробностей [15].

В последние 5–10 лет практически все программы телемедицинского наблюдения пациентов с АГ перешли на мобильные технологии. Так называемое мобильное здравоохранение (*m-Health*) теперь широко распространено и постепенно вытесняет другие варианты [12]. Позиция рабочей группы ESC по электронному здравоохранению четкая — *m-Health* должен в основном быть представлен мобильными приложениями [84]. Данные о физиологических параметрах (в том числе и АД) могут также собираться с сенсоров, носимых гаджетов, встроенных фото/видеокамер, а также с совместимых аксессуаров. Такой континуум из регистрации, передачи и анализа медицинской информации с минимальным человеческим участием получил название «интернет медицинских вещей» (*Internet of Medical Things, IoMT*)

[85]. С одной стороны, сбор больших данных с разных гаджетов, формирование параллельных и всеобъемлющих трендов за счет машинного обучения и анализа витальных и географических характеристик на протяжении длительного времени способствует более четкому пониманию развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяционном масштабе [86]. С другой стороны, практическая сторона «мультисенсорного окружения» рядовых пациентов с АГ еще не нашла подкрепления в КИ. Вполне возможно, новое направление «предиктивная медицина» (*anticipation medicine*) на основе IoMT появится уже в ближайшем будущем [87]. На данный момент ни один из регуляторов медицинских изделий за рубежом или в России не дал разрешения на рутинное использование носимых устройств из масс-маркета и безманжеточных устройств для СКАД [88].

Сейчас трудно представить себе жизнь без смартфона, хотя в начале века вопрос о воздействииотовой связи на организм был достаточно актуален [89]. Интересен в этой связи анализ данных более 21 тысячи пользователей мобильных телефонов в США, в котором продемонстрирован протективный эффект использования гаджета в отношении развития АГ, что, по мнению авторов, может быть связано с улучшением функции вегетативной нервной системы за счет регулярного общения, поддержания социального контакта [90]. Рядовые пользователи стали проще относиться к мобильным телефонам, приложениям, это повлияло на принятие *m-Health*, росту популярности, плавному и повсеместному его внедрению [91].

Лавинообразное увеличение сервисов и мобильных приложений привело к потере контроля над их качеством. Подавляющее большинство мобильных приложений, программ и готовых устройств не прошли сертификацию, а разработчики редко привлекают медицинских работников к процессу их создания [92, 93]. В последние годы в западных странах и в России телемедицинские сервисы, которые используются для диагностики и/или лечения, должны проходить эту процедуру, так как классифицируются как медицинские устройства [94, 95]. Сертификация — длительный и трудоемкий процесс, однако в дальнейшем такие мобильные программы часто используются в крупных наблюдательных исследованиях и РКИ, разработчики получают дополнительное финансирование и другие дотации как надежные партнеры.

У *m-Health* технологий широкий спектр применения: от напоминаний о предстоящем визите к врачу [96] и приеме рекомендованных препаратов [97] до собственно обеспечения ТМАД. Недавний обзор онлайн-маркетов мобильных приложений основных

операционных систем показал, что среди 186 из них преобладают те, которые используются для отслеживания АД с ручным вводом данных, при этом популярны у разработчиков отнюдь не приложения «все в одном», а как раз программы, выполняющие 1–2 функции [92]. Со стороны пользователей ситуация противоположная: N. Kumar и соавторы (2015) в своем обзоре контента мобильных приложений для пациентов с АГ пришли к выводу, что с увеличением функционала приложения увеличивается рейтинг пользователей и количество скачиваний [98].

В двух недавних систематических обзорах прицельно изучались *m-Health* технологии в рамках ведения пациентов с АГ. T. Alessa и соавторы (2019) продемонстрировали, что в 10 из 14 КИ применение мобильных приложений способствовало снижению АД, а пациенты сообщали об удобстве пользования, присваивая им оценки от 7 и более по десятибалльной шкале [92]. В другом обзоре 13 КИ R. Mohammadi и соавторы (2018) также подтвердили антигипертензивный эффект дополнительного использования мобильных приложений у пациентов с АГ и высоким риском ССО, особенно указав на повышение приверженности к лечению у пациентов в группах вмешательства [99]. Улучшение комплайенса отмечали S. Xiong и соавторы (2018) в 12 КИ, посвященных *m-Health*, из 21 проанализированных [100]. Что касается клинической эффективности, стоит также обратиться к актуальным данным сетевого метаанализа I. Cavero-Redondo и соавторов (2021), в котором выявлен наибольший эффект по снижению значений АД при внедрении 2 методик — телефонных звонков и мобильных приложений; кроме этого, при использовании последних снижался риск неприверженности на 45 % [101]. Одним из оптимальных мобильных решений для массового потребителя (и в особенности жителя Евросоюза) стало приложение *ESH CARE APP* с обучающими материалами, возможностью вносить данные СКАД вручную или автоматически по *Bluetooth* с домашних тонометров, а также при желании передавать данные об измерениях врачу. Оно хорошо воспринято пациентами с АГ, оказалось эффективным в проведенном КИ [102]. В Российской Федерации недавно завершился 6-месячный проект, ограниченный амбулаторной помощью, среди пациентов с неконтролируемой АГ. Использование личного кабинета для внесения данных СКАД, структурированное наблюдение с внедрением специального модуля в медицинские информационные системы (МИС) привело к значительному снижению офисного АД, повышению приверженности пациентов и уменьшению вызовов скорой медицинской помощи по поводу гипертензивных реакций [103].

В свете усложняющихся и строгих критериев кибербезопасности, особенно в медицинской сфере [104], использование мобильных приложений представляется возможным только со стороны пациента. Интеграция с электронными медицинскими картами и МИС, подробная аналитика передаваемых данных требует использования врачом стационарного компьютера на рабочем месте. Такой гибридный подход с приложением для пациента и стационарным компьютером для врача становится адекватен цели и задачам *m-Health* ТМАД. Успешным примером описанной цифровой экосистемы можно считать *WellDoc*<sup>™</sup>, которая активно используется в США. Она была одной из первых, получивших одобрение от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в качестве медицинского прибора (*software as medical device, SaMD*), который может быть использован у пациентов с СД. Одобрение обусловлено широким арсеналом мониторируемых параметров (от гликемии до количества шагов и съеденных калорий), комплексностью и совместимостью с МИС [105]. У нас также имеется опыт применения гибридной системы ТМАД и ТМДК для пациентов с неконтролируемой АГ, а также для пациентов с крайне высоким сердечно-сосудистым риском, перенесших острый коронарный синдром [34, 35]. Большинство пациентов в последнем случае находят систему удобной в использовании спустя 3 и 6 месяцев использования. Поэтому в первую очередь *m-Health* совершенствует сектор первичной медицинской помощи, а своевременная диагностика, выявление признаков прогрессирования заболеваний и оптимизация терапии приводят к экономической выгоде и снижению нагрузки на всю систему здравоохранения [106].

Вполне возможным оказалось ведение пациентов с *m-Health* решениями без участия врача: американские проспективные наблюдательные КИ с Bluetooth-тонометром и приложением для смартфона (программа ТМАД и коучинга *Hello Heart* с элементами игры, напоминаниями, информационным блоком) оказались эффективными в краткосрочной (22 недели) и в долгосрочной (до 3 лет) перспективе среди тысяч пациентов [107, 108]. При этом, чем активнее показатели взаимодействовали с приложением, тем ниже были показатели домашнего АД [108]. Активность пациентов, несомненно, важна, как и частота передачи данных о СКАД прочно связана со снижением АД: в КИ, где пациенты передавали данные ежедневно, САД снизилось в среднем на 5,9 мм рт. ст., но только на 1,8 мм рт. ст., если сведения передавались 1 раз в месяц [28]. Популяризация мобильных приложений для пациентов

с АГ важна с целью повышения активности и частоты использования их функционалом. Ведь, как показывают опросы, в реальности пациенты с АГ на 11 % реже, чем в общей популяции, вообще используют смартфон, и, что удивительно, на 15 % реже устанавливают и пользуются приложениями для поддержания здоровья [109].

Важно упомянуть о двух типах событийного реагирования (то есть реакции кейс-менеджера или самой системы на передаваемые показатели пациента): немедленный (синхронное) и периодический (асинхронное). Примером первого может служить видеосвязь или телефонный звонок, второго — большинство *m-Health* приложений с текстовыми чатами или СМС (более примитивный вариант). Асинхронное взаимодействие особенно полезно в случае, если одновременно наблюдается несколько пациентов, при этом следует оставлять возможность немедленной связи в особых случаях (резкий выход показателей за установленные пределы) [12].

Проблемы СКАД зачастую касаются регулярности и точности ведения дневников, потери исходных бумажных данных [21]. С практически повсеместным доступом в сеть Интернет и относительной дешевизной передачи данных большинство пользователей предпочитают мессенджеры, такие как *WhatsApp* или *Telegram*. Более того, мессенджерами и социальными сетями, как и смартфонами, стали в последние годы активно пользоваться и пожилые люди, так называемые поздние последователи (*late adopters*). К примеру, в 2021 году 13 % людей в возрасте 56 лет и старше в США активно общались в электронном формате [110]. В этой связи можно предположить, что пожилым пациентам с АГ будет проще использовать привычный функционал мессенджеров, нежели проходить заново обучение использованию мобильных приложений. Но не стоит исключать, что систематизированное обучение пациентов на этапе планирования проекта может помочь сократить излишний отсев включенных пациентов [111].

Одним из нововведений некоторых мессенджеров стали чат-боты (виртуальные собеседники). Последние достижения в области искусственного интеллекта и понимания естественного языка положили путь к внедрению виртуальных помощников, эта область здравоохранения активно развивается. В одном из двухгодичных КИ, проведенных в Испании (112 пациентов, рандомизация 1:1), было показано следующее. Во-первых, офисные и домашние показатели АД стали значительно ниже в группе пользователей *TensioBot* (ведение дневника СКАД, подсказки, напоминания и видеoinформационные материалы), а во-вторых, пациенты сообщали, что

с использованием виртуального помощника у них появилось осознание важности СКАД, они лучше понимали, как правильно выполнять домашние измерения, нежели пациенты в группе контроля ( $p = 0,037$ ). При этом подавляющее большинство пациентов (85%) продолжили использование *TensioBot* и после завершения экспериментальной части проекта [63].

Сектор голосовых помощников также является перспективным направлением разработок [112]. Сама идея использования голоса без необходимости прямого взаимодействия с девайсом — это интуитивно и естественно; цифровое неравенство становится менее выраженным [113]. Голосовые помощники, например, встроенные в умные колонки или домашние станции, могут выступать посредниками для ТМАД/ТМДК. Главное, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями готовы использовать их. В исследовании М. Kowalska и соавторов (2020) 71% и 68% из 249 пациентов воспользовались бы голосовым помощником для удаленного контакта с кардиологом и ТМАД, соответственно. Пациенты, которые до этого сталкивались с длительным ожиданием плановой помощи, в 3 раза охотнее других согласились использовать ТМАД [114]. Идут и другие КИ с голосовыми помощниками в когортах пациентов с АГ [115]; в то же время крупные игроки рынка сообщают о появлении интегративных решений: например, бесшовная связь тонометров *Omron* с устройствами *Alexa™* от *Amazon* или *Google Assistant* [116, 117]. В рамках этого обзора мы не касаемся машинного обучения, «умных» носимых устройств и блокчейн технологий, каждая из которых потенциально может применяться для ТМАД [85], так как они пока что изучаются лишь в рамках *feasibility*-исследований.

### Как долго?

В актуальном на данный момент рекомендательном документе ESC 2018 года сообщается о том, что ТМАД может быть использован в процессе регулярного наблюдения стабильных пациентов после первичного визита и после достижения целевых показателей АД [14], а в документе ACC 2017 года указывается на возможность присоединения ТМДК к СКАД или другим вариантам изменения АД вне медицинского учреждения в процессе лечения [8]. В отечественных рекомендациях 2020 года указывается лишь на возможность удаленной передачи показателей АД в медицинское учреждение для повышения эффективности и приверженности к проводимой терапии, без уточнения того, когда и в течение какого срока эти действия максимально эффективны [15].

В то же время российские эксперты [15] и рабочие группы исследователей за рубежом [8, 14] рекомендуют выбрать 3-месячный интервал, в течение которого следует приложить максимальные усилия для достижения целевых показателей АД, так как этот срок имеет значение в дальнейшем [118]. После достижения цели регулярное наблюдение пациентов не ограничено строгими временными рамками и может происходить каждые 3 или 6 месяцев без увеличения риска нежелательных явлений [119]. При этом у некоторых групп пациентов (например, высокий риск ССО) рекомендовано проводить регулярные повторные визиты в течение 1 (американские эксперты) или 2 месяцев (европейские эксперты) после назначения терапии, что далеко не всегда возможно в условиях текущей амбулаторной практики. Ввиду этого обосновано наиболее активное ТМАД в первый критический промежуток времени, а затем — переход к более либеральному использованию сервиса.

Большинство ранних проектов по ТМАД продолжались как раз от 2 до 6 месяцев. В этих КИ был продемонстрирован значительный положительный эффект по снижению АД. В одном из пилотных метаанализов S. Omboni и A. Guarda (2011) [24], как раз КИ, длительность которых не превышала 3 месяцев, показали исключительную эффективность:  $\Delta$  офисного САД составила в среднем от  $-26$  до  $-12$  мм рт. ст. на момент завершения проекта в группах вмешательств, в то время как для проектов, продолжающихся 9–12 месяцев, эта динамика была более скромной (до  $-6$  мм рт. ст.). Такой же вывод можно сделать на основании других метаанализов: S. Omboni и T. Gazzola в 2013 году (23 РКИ, 7000 пациентов) [23] и R. Li и соавторов 2020 года (24 КИ, ~8900 пациентов) [120]. Один из наиболее актуальных метаанализов S.-H. Park и соавторов 2021 года (32 КИ, ~11400 пациентов) подтверждает данные предыдущих: взвешенная разность среднего САД варьировалась от  $-6,2$  мм рт. ст. в КИ длительностью до 3 месяцев до незначимых статистически  $-3,5$  мм рт. ст. к 12 месяцам; схожая динамика наблюдалась и в отношении вероятности контроля АГ (вероятность достижения целевого АД от 54% до 17% через 3 и 12 месяцев соответственно) [28]. Выбор небольшого временного интервала для начала вмешательства обусловлен разными факторами: от психологических (быстрая потеря интереса, «мониторинговая усталость») до клинических (рабочая нагрузка) и финансовых (стоимость оборудования и оплата часов работы специалистов) [121]. В одном из наших проектов была показана клиническая и пациент-ориентированная эффективность ТМАД и ТМДК у пациентов с АГ как раз в течение 3 меся-

цев, при этом основное количество удаленных бесед с врачом, индуцированных пациентом, происходило в течение первого месяца, драматически снижаясь в дальнейшем [122].

Небольшая длительность ТМАД сопряжена с высоким уровнем удовлетворенности и приверженности: в 13 РКИ с участием 1662 пациентов практически 80% из них демонстрировали значительную приверженность к мониторингу, а 87% из них посчитали такой вариант наблюдения полезным и удобным [123]. Можно предположить, что столь кратковременная эффективность связана с тем, что пациенты активно используют приложения самостоятельно без дополнительного стимула. Упомянутое наблюдательное КИ с программой *Hello Heart* — показательный пример: начиная с 3 месяцев до года около половины пациентов прекратили вносить данные в электронный дневник СКАД [108]. Как мы уже упоминали, КИ, где инициатива исходит от врача (или другого специалиста), оказываются успешными и продолжительными. В подобных проектах мобильные приложения являются лишь дополнением и интегрированы в сам процесс наблюдения за пациентом, предоставляя возможность упростить самоконтроль, прием препаратов, давая предварительную аналитику внесенных данных. Об этом сообщают N. Postel-Vinay и соавторы, которые в 2020 году беседовали с пациентами с АГ и врачами, использовавшими приложение *Hy-Result*. Пациенты в основном хорошо воспринимали этот технический продукт, так как он не нарушал отношений «врач–пациент», не вызывал тревожность и *киберхондрию* [124, 125]. В наших недавних проектах в 44–58% случаях врачу требуется начать диалог с пациентом, в большинстве случаев требуется дополнительное напоминание о ТМАД или мониторинге иных показателей [35].

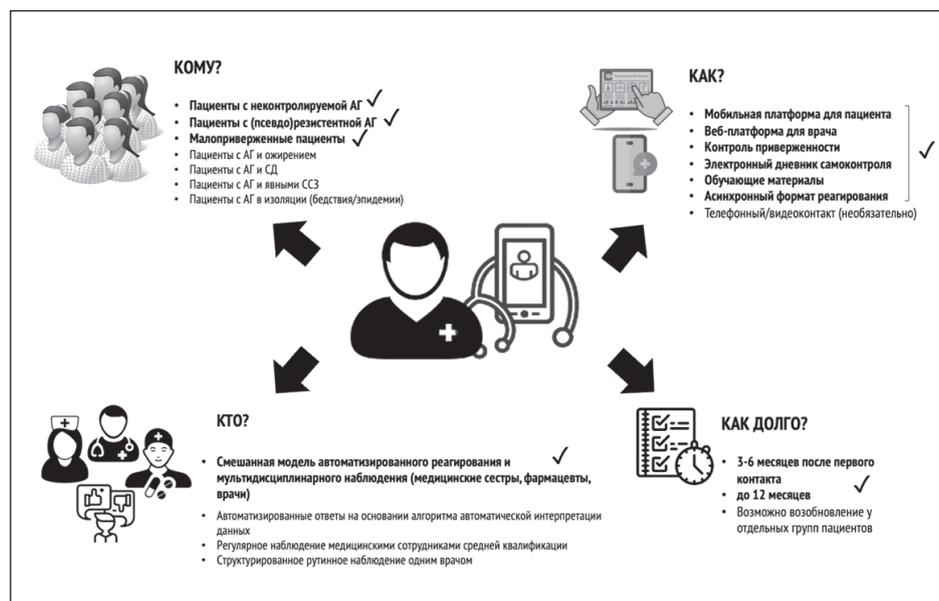
Ввиду также природы АГ (длительно текущее и достаточно доброкачественное на первых этапах) научно-клинические проекты по ТМАД в редких случаях продолжаются долго. Даже сами пациенты в процессе полуструктурированных бесед сообщают о сомнительной необходимости проводить ТМАД в течение длительного срока [126]. С другой стороны, в одном из крупнейших на данный момент метаанализов Y. Duan и соавторов (2017) (более 13000 пациентов) было высказано предположение о том, что длительность телемедицинской поддержки от 6 до 12 месяцев более эффективна, нежели ТМАД в течение < 6 месяцев; но опять же преимуществ при продлении ТМАД свыше 1 года не наблюдалось [33].

Результаты этой работы нужно воспринимать с осторожностью, так как уровень гетерогенности при анализе отдельных КИ был крайне высо-

ким (что говорит о возможно большом количестве ошибок в их отборе и интерпретации). Устойчивость и долгосрочная клиническая эффективность ТМАД по-прежнему остаются неясными, и лишь в нескольких КИ рассматриваются долгосрочные преимущества вмешательств свыше 12 месяцев. В своих работах K. Uhlig и соавторы (2013) [127] и K. L. Tucker и соавторы (2017) [83] предположили, что ТМАД с дополнительными вмешательствами (напоминания о приеме препаратов, работа с фармацевтом и другие) приводят к значительно более низким показателям офисного САД, сохраняющимися приблизительно на том же уровне спустя 12 месяцев. Яркой иллюстрацией справедливости этого предположения можно считать исследование *Hyperlink* среди 326 пациентов, активная часть которого (ТМАД и ТМДК с фармакологом) продолжалась в течение 12 месяцев; по истечении этого срока показатели офисного САД были в среднем на 9,7 мм рт. ст. ниже у пациентов в активной группе [54]. *Post-hoc* анализ показал, что различия САД остаются значимыми вплоть до 24 месяцев, но не спустя 54 месяца [121, 128], что дает основания предположить, что ТМАД необходимо периодически возобновлять у лиц с артериальной гипертензией. Иные научные данные свидетельствуют об *эффекте наследия* даже после завершения эксперимента, хотя оптимальные графики возобновления ТМАД неясны [129]. M. L. Maciejewski и соавторы (2014) [130] провели повторный анализ 18-месячного исследования ТМАД для оценки отдаленных клинических и экономических исходов. Результаты показали, что улучшение показателей АД, наблюдавшееся в первые месяцы после включения больных, сохранялось по крайней мере на протяжении следующих 18 месяцев (в основном за счет постепенного повышения АД в группе контроля), но при этом медицинские расходы не снизились. В упомянутом метаанализе I. Caverio-Redondo и соавторов (47 РКИ и 4 КИ) 2021 года в рамках подгруппового анализа эксперты пришли к выводу, что ТМАД с помощью мобильных приложений, веб-сервисов эффективнее всего способствует снижению АД в течение 4–6 месяцев, а телефонная связь — при продолжительности наблюдения только до 3 месяцев [101].

Таким образом, в проведенных систематических обзорах и оригинальных статьях были найдены определенные закономерности: (а) эффект от ТМАД/ТМДК наиболее выражен в первые месяцы и затем остается прежним или даже уменьшается, (б) после завершения активной фазы или исследования полностью антигипертензивный эффект постепенно уменьшается или исчезает [85]. Нужно заметить, что, даже принимая во внимание в среднем

**Рисунок. Основные аспекты ведения пациентов с артериальной гипертензией с помощью телемедицинских технологий и предлагаемые варианты организации процесса. Адаптировано из [133] с изменениями**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

13–20-процентное повышение контролируемости заболевания в условиях, когда < 40% пациентов эффективно лечатся [131], это, несомненно, является значительным достижением для немедикаментозного вмешательства.

### Ключевые положения

В этом разделе мы собрали итоговые замечания по каждому вопросу и основные направления по развитию ТМАД и ТМДК в ближайшем будущем (рис.).

1. ТМАД/ТМДК следует рассматривать как максимально инклюзивную методику, направленную на повышение осведомленности и приверженности к лечению у разнообразных страт пациентов с АГ. На основании проведенных КИ можно предположить, что ТМАД имеет наибольший эффект среди пациентов с неконтролируемой АГ умеренного-высокого риска ССО более молодого возраста. Однако некоторые группы пациентов должны включаться в такие проекты с осторожностью из-за недостатка доказательной базы (беременные, пациенты со значимой коморбидностью). Требуется больше структурированных и узконаправленных КИ с проработанным дизайном, возможно, с дополнительной оценкой клинико-экономической и пациент-ориентированной составляющих.

2. Использование гибридных систем с асинхронной обратной связью для «классического» ТМАД/ТМДК с участием врача (и других медицинских специалистов при необходимости) является, по нашему мнению, наиболее выигрышным вариантом в рамках проведения научно-клинических проек-

тов. Такой формат осуществим и при трансляции в обычную практику при условии правильного распределения нагрузки на персонал, с учетом квалификации и количества мониторируемых одновременно пациентов. В рамках предварительной (само)диагностики, консьюержинга для упрощения СКАД и повышения приверженности к изменению образа жизни в процессе длительного наблюдения могут использоваться чат-боты или голосовые помощники с разнообразным функционалом (регистрация и представление данных об АД, информационный блок, оценка естественного языка с помощью искусственного интеллекта). Привлечение экспертных групп, врачей соответствующих специальностей строго рекомендовано при разработке и тестировании программного обеспечения в особенности немедицинскими организациями для повышения безопасности систем для конечного пользователя.

3. Применение ТМАД/ТМДК и отдельного функционала программных платформ следует проводить в максимально интенсивном формате в течение ближайших 3–6 месяцев после первого визита пациента (или после интенсификации терапии) и в более либеральном формате вплоть до 12 месяцев. По нашему мнению, длительное (свыше 12 месяцев) и непрерывное мониторирование нецелесообразно. Однако среди некоторых групп пациентов (высокий риск ССО и/или недостаточная приверженность) можно ожидать дополнительного эффекта от повторного включения в программы ТМАД/ТМДК в процессе длительного наблюдения.

Обозначим и основные проблемы, на которые необходимо обратить внимание в ближайшем будущем для того, чтобы облегчить полномасштабное внедрение ТМАД [21, 85, 132]:

- крайняя ограниченность доказательной базы по отношению к долгосрочным исходам;
- неоднородность решений и технологий, зачастую отсутствие совместимости с электронными медицинскими картами и МИС;
- зачастую программы и приложения сложны и неудобны для пациентов;
- недостаточное развитие инфраструктуры (широкополосный выход в сеть Интернет);
- высокие первоначальные затраты на разработку и внедрение ТМАД, отсутствие или небольшие дотации;
- нормативные (юридические и этические) препятствия;
- безопасность и конфиденциальность передаваемых данных;
- низкая цифровая грамотность медицинских работников и пациентов (цифровое неравенство); неприятие ТМАД врачами (часть врачебной инерции).

### Заключение

Телемедицинское сопровождение пациентов с АГ отчетливо повышает эффективность проводимого лечения, по крайней мере, в течение небольшого промежутка времени, что, однако, является важным с эпидемиологической и социальной точек зрения. Использование мобильных приложений с хорошо продуманным функционалом, активное, но периодическое участие врача в наблюдении отдельных групп гипертензивных больных — оптимальный на данный момент вариант телемониторинга и консультирования. Бесшовная интеграция валидных приборов между собой, а также с МИС — следующий важный шаг для формирования безопасной цифровой среды и персонализированной, преемственной и «когда и где угодно» медицины.

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2020–901 от 13.11.2020). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2020–901 dated 13.11.2020).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Muntner P, Shimbo D, Carey R, Charleston J, Gaillard T, Misra S et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35–e66. doi:10.1161/HYP.0000000000000087
2. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–1302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843
3. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit*. 2008;13(6):352–365. doi:10.1097/MBP.0b013e3283108f93
4. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505–1526. doi:10.1097/HJH.0b013e328308da66
5. Mancia G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Corrao G, Grassi G. Adding home and/or ambulatory blood pressure to office blood pressure for cardiovascular risk prediction. *Hypertension*. 2021;77(2):640–649. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16303
6. Tang O, Foti K, Miller ER, Appel LJ, Juraschek SP. Factors associated with physician recommendation of home blood pressure monitoring and blood pressure in the US population. *Am J Hypertens*. 2020;33(9):852–859. doi:10.1093/ajh/hpaa093
7. Ayala C, Tong X, Neeley E, Lane R, Robb K, Loustalot F. Home blood pressure monitoring among adults — American Heart Association Cardiovascular Health Consumer Survey, 2012. *J Clin Hypertens*. 2017;19(6):584–591. doi:10.1111/jch.12983
8. 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):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
9. Bryant KB, Green MB, Shimbo D, Schwartz JE, Kronish IM, Zhang Y et al. Home blood pressure monitoring for hypertension diagnosis by current recommendations: a long way to go. *Hypertension*. 2022;79(2):e15–e17. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18463
10. Shimbo D, Artinian Nancy T, Basile J, Krakoff L, Margolis K, Rakotz M et al. Self-measured blood pressure monitoring at home: a joint policy statement from the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation*. 2020;142(4):e42–e63. doi:10.1161/CIR.0000000000000803
11. Andraos J, Munjy L, Kelly MS. Home blood pressure monitoring to improve hypertension control: a narrative review of international guideline recommendations. *Blood Press*. 2021;30(4):220–229. doi:10.1080/08037051.2021.1911622
12. Omboni S. Connected health in hypertension management. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:76. doi:10.3389/fcvm.2019.00076
13. McLean G, Band R, Saunderson K, Hanlon P, Murray E, Little P et al. Digital interventions to promote self-management in adults with hypertension systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(4):600–612. doi:10.1097/HJH.0000000000000859
14. 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

15. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
16. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982–1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453
17. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: a World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension.* 2022;79(1):293–301. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18192
18. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y et al. The Japanese Society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 2019;42(9):1235–481. doi:10.1038/s41440-019-0284-9
19. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596–624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086
20. Ионов М. В., Звартау Н. Э., Емельянов И. В., Конради А. О. Телемедицинское наблюдение и консультирование пациентов с артериальной гипертензией. Старые проблемы — новые возможности. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):337–356. [Ionov MV, Zvartau NE, Emelyanov IV, Konradi AO. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. Looking for new ways to do old jobs. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(4):337–356. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-337-356
21. Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Шляхто Е. В. Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: «за» и «против». Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4066. doi:10.15829/1560-4071-2020-4066 [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO, Shlyakhto EV. Blood pressure telemonitoring and remote counseling of hypertensive patients: pros and cons. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4066. doi:10.15829/1560-4071-2020-4066. In Russian].
22. Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: the role of blood pressure monitoring and telemonitoring. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(2):209–221. doi:10.1586/14779072.2015.1001368
23. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):455–467. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd
24. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens.* 2011;24(9):989–998. doi:10.1038/ajh.2011.100
25. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2011;57(1):29–38. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160911
26. Verberk WJ, Kessels AGH, Thien T. Telecare is a valuable tool for hypertension management, a systematic review and meta-analysis. *Blood Press Monit.* 2011;16(3):149–155. doi:10.1097/MBP.0b013e328346e092
27. Liu S, Dunford SD, Leung YW, Brooks D, Thomas SG, Eysenbach G et al. Reducing blood pressure with Internet-based interventions: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013;29(5):613–621. doi:10.1016/j.cjca.2013.02.007
28. Park S-H, Shin J-H, Park J, Choi W-S. An updated meta-analysis of remote blood pressure monitoring in urban-dwelling patients with hypertension. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):10583. doi:10.3390/ijerph182010583
29. Choi WS, Choi JH, Oh J, Shin I-S, Yang J-S. Effects of remote monitoring of blood pressure in management of urban hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Telemed J E Health.* 2020;26(6):744–759. doi:10.1089/tmj.2019.0028
30. Lu X, Yang H, Xia X, Lu X, Lin J, Liu F et al. Interactive mobile health intervention and blood pressure management in adults. *Hypertension.* 2019;74(3):697–704. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13273
31. Santo K, Redfern J. The potential of mHealth applications in improving resistant hypertension self-assessment, treatment and control. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(10):81. doi:10.1007/s11906-019-0986-z
32. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10124):949–959. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X
33. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens.* 2017;31(7):427–437. doi:10.1038/jhh.2016.99
34. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press.* 2021;30(1):20–30. doi:10.1080/08037051.2020.1813015
35. Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Орбеладзе Н. В., Ходырева А. А. и др. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Промежуточные результаты. Российский кардиологический журнал. 2022;27:4839. doi:10.15829/1560-4071-2022-4839 [Usova EI, Ionov MV, Alieva AS, Avdonina NG, Orbeladze NV, Khodyreva AA et al. An integrated approach for very high cardiovascular risk patients. Intermediate results. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4839. doi:10.15829/1560-4071-2022-4839. In Russian].
36. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, Fishman PA, Catz SL, Carlson J et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(24):2857–2867. doi:10.1001/jama.299.24.2857
37. Khoong EC, Olazo K, Rivadeneira NA, Thatipelli S, Barr-Walker J, Fontil V et al. Mobile health strategies for blood pressure self-management in urban populations with digital barriers: systematic review and meta-analyses. *NPJ Digit Med.* 2021;4(1):114. doi:10.1038/s41746-021-00486-5
38. Yue J, Yang X, Wang B, Hu H, Fu H, Gao Y et al. Home blood pressure telemonitoring for improving blood pressure control in middle-aged and elderly patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(9):1744–1751. doi:10.1111/jch.14341
39. Michalakeas C, Katsi V, Soulaidoupolous S, Dilaveris P, Vrachatis D, Lekakis I et al. Mobile phones and applications in the management of patients with arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(4):419–431. PMID:33224593

40. Earle KA, Istepanian RSH, Zitouni K, Sungoor A, Tang B. Mobile telemonitoring for achieving tighter targets of blood pressure control in patients with complicated diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(7):575–579. doi:10.1089/dia.2009.0090
41. Wakefield BJ, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Adams MR, Hillis SL et al. Effectiveness of home telehealth in comorbid diabetes and hypertension: a randomized, controlled trial. *Telemed J E Health.* 2011;17(4):254–261. doi:10.1089/tmj.2010.0176
42. Wakefield BJ, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Adams MR, Hills SL et al. Outcomes of a home telehealth intervention for patients with diabetes and hypertension. *Telemed J E Health.* 2012;18(8):575–879. doi:10.1089/tmj.2011.0237
43. Frias J, Virdi N, Raja P, Kim Y, Savage G, Osterberg L. Effectiveness of digital medicines to improve clinical outcomes in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes: prospective, open-label, cluster-randomized pilot clinical trial. *J Med Internet Res.* 2017;19(7):e246. doi:10.2196/jmir.7833
44. Logan AG, Irvine MJ, McIsaac WJ, Tisler A, Rossos PG, Easty A et al. Effect of home blood pressure telemonitoring with self-care support on uncontrolled systolic hypertension in diabetics. *Hypertension.* 2012;60(1):51–57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188409
45. Milani RV, Lavie CJ, Bober RM, Milani AR, Ventura HO. Improving hypertension control and patient engagement using digital tools. *Am J Med.* 2017;130(1):14–20. doi:10.1016/j.amjmed.2016.07.029
46. De Guzman KR, Snoswell CL, Taylor ML, Gray LC, Caffery LJ. Economic evaluations of remote patient monitoring for chronic disease: a systematic review. *Value Health.* 2022. doi:10.1016/j.jval.2021.12.001
47. Senecal C, Widmer RJ, Johnson MP, Lerman LO, Lerman A. Digital health intervention as an adjunct to a workplace health program in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(10):695–702. doi:10.1016/j.jash.2018.05.006
48. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q.* 1988;15(2):175–183. doi:10.1177/109019818801500203
49. Sivakumaran D, Earle KA. Telemonitoring: use in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:217–224. doi:10.2147/VHRM.S36749
50. Omboni S, Tenti M, Coronetti C. Physician-pharmacist collaborative practice and telehealth may transform hypertension management. *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):177–187. doi:10.1038/s41371-018-0147-x
51. Jeemon P, Séverin T, Amodeo C, Balabanova D, Campbell NRC, Gaita D et al. World Heart Federation roadmap for hypertension — a 2021 update. *Glob Heart.* 2021;16(1):63. doi:10.5334/gh.1066
52. Luo L, Ye M, Tan J, Huang Q, Qin X, Peng S et al. Telehealth for the management of blood pressure in patients with chronic kidney disease: A systematic review. *J Telemed Telecare.* 2019;25(2):80–92. doi:10.1177/1357633X17743276
53. Magid DJ, Olson KL, Billups SJ, Wagner NM, Lyons EE, Kroner BA. A pharmacist-led, American Heart Association Heart360 Web-enabled home blood pressure monitoring program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(2):157–163. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.968172
54. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmaz HM et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(1):46–56. doi:10.1001/jama.2013.6549
55. Sheppard JP, Tucker KL, Davison WJ, Stevens R, Aekplakorn W, Bosworth HB et al. Self-monitoring of blood pressure in patients with hypertension-related multi-morbidity: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2020;33(3):243–251. doi:10.1093/ajh/hpz182
56. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med.* 2007;52(11):1046–1051. PMID:18161404
57. Wu P, Chew-Graham CA, Maas AH, Chappell LC, Potts JE, Gulati M et al. Temporal changes in hypertensive disorders of pregnancy and impact on cardiovascular and obstetric outcomes. *Am J Cardiol.* 2020;125(10):1508–1516. doi:10.1016/j.amjcard.2020.02.029
58. Khalil A, Perry H, Lanssens D, Gyselaers W. Telemonitoring for hypertensive disease in pregnancy. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(8):653–661. doi:10.1080/17434440.2019.1640116
59. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, Khalil A. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):524–530. doi:10.1002/uog.19023
60. Ganapathy R, Grewal A, Castleman JS. Remote monitoring of blood pressure to reduce the risk of preeclampsia related complications with an innovative use of mobile technology. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(4):263–265. doi:10.1016/j.preghy.2016.04.005
61. Rhoads SJ, Serrano CI, Lynch CE, Ounpraseuth ST, Gauss CH, Payakachat N et al. Exploring implementation of m-health monitoring in postpartum women with hypertension. *Telemed J E Health.* 2017;23(10):833–841. doi:10.1089/tmj.2016.0272
62. Dougall G, Franssen M, Tucker KL, Yu L–M, Hinton L, Rivero-Arias O et al. Blood pressure monitoring in high-risk pregnancy to improve the detection and monitoring of hypertension (the BUMP 1 and 2 trials): protocol for two linked randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2020;10(1): e034593. doi:10.1136/bmjopen-2019-034593
63. Echeazarra L, Pereira J, Saracho R. TensioBot: a chatbot assistant for self-managed in-house blood pressure checking. *J Med Syst.* 2021;45(4):54. doi:10.1007/s10916-021-01730-x
64. Keesara S, Jonas A, Schulman K. COVID-19 and health care’s digital revolution. *N Engl J Med.* 2020;382(23): e82. doi:10.1056/NEJMp2005835
65. Latifi R, Doarn CR. Perspective on COVID-19: finally, telemedicine at center stage. *Telemed J E Health.* 2020;26(9):1106–1109. doi:10.1089/tmj.2020.0132
66. Andrews E, Berghofer K, Long J, Prescott A, Caboral-Stevens M. Satisfaction with the use of telehealth during COVID-19: An integrative review. *Int J Nurs Stud Adv.* 2020;2:100008. doi:10.1016/j.ijnsa.2020.100008
67. Nanda M, Sharma R. A review of patient satisfaction and experience with telemedicine: a virtual solution during and beyond COVID-19 pandemic. *Telemed J E Health.* 2021;27(12):1325–1331. doi:10.1089/tmj.2020.0570
68. Davalbhakta S, Advani S, Kumar S, Agarwal V, Bhoyar S, Fedirko E et al. A systematic review of smartphone applications available for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the assessment of their quality using the mobile application rating scale (MARS). *J Med Syst.* 2020;44(9):164. doi:10.1007/s10916-020-01633-3
69. Kario K, Nishizawa M, Hoshide S, Shimpo M, Ishibashi Y, Kunii O et al. Development of a disaster cardiovascular prevention network. *Lancet.* 2011;378(9797):1125–1127. doi:10.1016/S0140-6736(11)61187-2
70. Kario K. Disaster hypertension — its characteristics, mechanism, and management. *Circ J.* 2012;76(3):553–562. doi:10.1253/circj.cj-11-1510
71. Nishizawa M, Hoshide S, Shimpo M, Kario K. Disaster hypertension: experience from the great East Japan earthquake of 2011. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(5):375–381. doi:10.1007/s11906-012-0298-z

72. Nishizawa M, Hoshida S, Okawara Y, Matsuo T, Kario K. Strict blood pressure control achieved using an ICT-based home blood pressure monitoring system in a catastrophically damaged area after a disaster. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(1):26–29. doi:10.1111/jch.12864
73. Matsuoka R, Akazawa H, Kodera S, Komuro I. The dawning of the digital era in the management of hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(11):1135–1140. doi:10.1038/s41440-020-0506-1
74. Hammersley V, Parker R, Paterson M, Hanley J, Pinnock H, Padfield P et al. Telemonitoring at scale for hypertension in primary care: an implementation study. *PLoS Med*. 2020;17(6):e1003124. doi:10.1371/journal.pmed.1003124
75. СберЗдоровье: популярность телемедицины в ДФО выросла в 3,6 раза. 2021. Интернет, февраль 16, 2022. Доступно из: <https://press.sber.ru/publications/sberzdorove-populiarnost-telemeditsiny-v-dfo-vyroslo-v-3-6-raza>. [Sberbank Health: the popularity of telemedicine in the Far Eastern Federal District has increased 3.6 times. 2021. Internet; cited February 16, 2022. Available from: <https://press.sber.ru/publications/sberzdorove-populiarnost-telemeditsiny-v-dfo-vyroslo-v-3-6-raza>. In Russian].
76. Новости Ярославской области. В Ярославской области внедряется мониторинг диабетиков и гипертоников при помощи сервиса СберЗдоровье. 2021. Интернет, февраль 16, 2022. Доступно из: <https://yarreg.ru/articles/v-yaroslavskoy-oblasti-vnedryaetsya-monitoring-diabetikov-i-gipertonikov-pri-pomoshchi-servisa-sberzdorove/>. [News of the Yaroslavl region. Monitoring of diabetics and hypertensive patients is being implemented in the Yaroslavl region with the help of the Sber Health service. 2021. Internet; cited February 16, 2022. Available from: <https://yarreg.ru/articles/v-yaroslavskoy-oblasti-vnedryaetsya-monitoring-diabetikov-i-gipertonikov-pri-pomoshchi-servisa-sberzdorove/>. In Russian].
77. Omboni S, Padwal RS, Alessa T, Benczúr B, Green BB, Hubbard I et al. The worldwide impact of telemedicine during COVID-19: current evidence and recommendations for the future. *Connect Health*. 2022;1:7–35. doi:10.20517/ch.2021.03
78. Gershon-Cohen J, Cooley AG. Telognosis. *Radiology*. 1950;55(4):582–587. doi:10.1148/55.4.582
79. Rehman H, Kamal AK, Morris PB, Sayani S, Merchant AT, Virani SS. Mobile health (mHealth) technology for the management of hypertension and hyperlipidemia: slow start but loads of potential. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(3):12. doi:10.1007/s11883-017-0649-y
80. De Guzman KR, Caffery LJ, Smith AC, Snoswell CL. Specialist consultation activity and costs in Australia: Before and after the introduction of COVID-19 telehealth funding. *J Telemed Telecare*. 2021;27(10):609–614. doi:10.1177/1357633X2111042433
81. Тяжелников А. А., Полунина Н. В., Костенко Е. В., Полунина В. С. Особенности амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с COVID-19 с использованием телемедицинских технологий. *Российский медицинский журнал*. 2021;27(2):107–114. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-2-107-114 [Tyazhelnikov AA, Polunina NV, Kostenko EV, Polunin VS. Peculiarities of outpatient care for COVID-19 patients using telemedicine technologies. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;27(2):107–114. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-2-107-114. In Russian].
82. 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 [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. In Russian].
83. 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
84. 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):63–66. doi:10.1093/eurheartj/ehv416
85. Omboni S, Panzeri E, Campolo L. E-health in hypertension management: an insight into the current and future role of blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):42. doi:10.1007/s11906-020-01056-y
86. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Yasui N, Nagai R, Harada H. The further development of out-of-office BP monitoring: Japan's ImPACT Program Project's achievements, impact, and direction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):344–349. doi:10.1111/jch.13495
87. Kario K. Management of hypertension in the digital era: small wearable monitoring devices for remote blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2020;76(3):640–650. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742
88. Burnier M, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Oparil S. Cuff-less measurements of blood pressure: are we ready for a change? *Blood Press*. 2021;30(4):205–207. doi:10.1080/08037051.2021.1956178
89. Tahvanainen K, Niño J, Halonen P, Kuusela T, Laitinen T, Länsimies E et al. Cellular phone use does not acutely affect blood pressure or heart rate of humans. *Bioelectromagnetics*. 2004;25:73–83. doi:10.1002/bem.10165
90. Suresh S, Sabanayagam C, Kalidindi S, Shankar A. Cell-phone use and self-reported hypertension: national health interview survey 2008. *Int J Hypertens*. 2011;2011:360415. doi:10.4061/2011/360415
91. Hwang JY, Kim KY, Lee KH. Factors that influence the acceptance of telemetry by emergency medical technicians in ambulances: an application of the extended technology acceptance model. *Telemed J E Health*. 2014;20(12):1127–1134. doi:10.1089/tmj.2013.0345
92. Alessa T, Hawley MS, Hock ES, de Witte L. Smartphone apps to support self-management of hypertension: review and content analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7(5):e13645. doi:10.2196/13645
93. Picone DS, Deshpande RA, Schultz MG, Fonseca R, Campbell NRC, Delles C et al. Nonvalidated home blood pressure devices dominate the online marketplace in Australia. *Hypertension*. 2020;75(6):1593–1599. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14719
94. Policy for device software functions and mobile medical applications guidance for industry and food and drug administration staff. [Internet]. US Food Drug Adm 2019. [Cited February 16, 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-device-software-functions-and-mobile-medical-applications>
95. Cohen JB, Padwal RS, Gutkin M, Green BB, Bloch MJ, Germino FW et al. History and justification of a national blood pressure measurement validated device listing. *Hypertension*. 2019;73(2):258–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11990
96. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, López-García-Ramos L, Carlos Pastoriza Vilas J, Baldonado Suárez A et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(1):167–173. doi:10.1080/03007995.2018.1549026
97. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, Lauffenburger JC, Lu Z, Durfee E et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedSAFE-

- BP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):802–809. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0447
98. Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(2):130–136. doi:10.1016/j.jash.2014.12.001
99. Mohammadi R, Ayatollahi Tafti M, Hoveidamanesh S, Ghanavati R, Pournik O. Reflection on mobile applications for blood pressure management: a systematic review on potential effects and initiatives. *Stud Health Technol Inform.* 2018;247:306–310. PMID: 29677972
100. Xiong S, Berkhouse H, Schooler M, Pu W, Sun A, Gong E et al. Effectiveness of mHealth interventions in improving medication adherence among people with hypertension: a systematic review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(10):86. doi:10.1007/s11906-018-0886-7
101. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Sequí-Dominguez I, Gómez-Guijarro MD, Ruiz-Grao MC, Martínez-Vizcaino V et al. Comparative effect of eHealth interventions on hypertension management-related outcomes: a network meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021;124:104085. doi:10.1016/j.ijnurstu.2021.104085
102. Albin F, Xiaoqi L, Torlasco C, Soranna D, Faini A, Ciminaghi R et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: the patient's optimal strategy of treatment (POST) pilot study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:517–520. doi:10.1109/EMBC.2016.7590753
103. Шарапова Ю. А., Стародубцева И. А., Виллевалде С. В. Роль дистанционных методик в достижении контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией диспансерной группы: пилотный проект в городской поликлинике. *Российский кардиологический журнал.* 2021;25(4):4149. doi:10.15829/1560-4071-2020-4149 [Sharapova YuA, Starodubtseva IA, Villevalde SV. Efficiency of remote blood pressure monitoring in outpatients with hypertension: a pilot project in a city ambulatory care clinic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):4149. doi:10.15829/1560-4071-2020-4149. In Russian].
104. Jalali MS, Russell B, Razak S, Gordon WJ. EARS to cyber incidents in health care. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(1):81–90. doi:10.1093/jamia/ocy148
105. Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Park D, Shaikh F et al. Mobile diabetes intervention for glycemic control in 45- to 64-year-old persons with type 2 diabetes. *J Appl Gerontol.* 2016;35(2):227–243. doi:10.1177/0733464814542611
106. Беленков Ю. Н., Кожевникова М. В. Технологии мобильного здравоохранения в кардиологии. *Кардиология.* 2022;62(1):4–12. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1963 [Belenkov YuN, Kozhevnikova MV. Mobile health technologies in cardiology. *Kardiologiya.* 2022;62(1):4–12. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1963. In Russian].
107. Kaplan AL, Cohen ER, Zimlichman E. Improving patient engagement in self-measured blood pressure monitoring using a mobile health technology. *Health Inf Sci Syst.* 2017;5(1):4. doi:10.1007/s13755-017-0026-9
108. Gazit T, Gutman M, Beatty AL. Assessment of hypertension control among adults participating in a mobile technology blood pressure self-management program. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2127008. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.27008
109. Langford AT, Solid CA, Scott E, Lad M, Maayan E, Williams SK et al. Mobile phone ownership, health apps, and tablet use in us adults with a self-reported history of hypertension: cross-sectional study. *JMIR MHealth UHealth.* 2019;7(1):e12228. doi:10.2196/12228
110. U. S. WhatsApp demographics 2020. [Internet]. Statista [cited February 16 2022]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/814649/whatsapp-users-in-the-united-states-by-age/>
111. Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4608. doi:10.15829/1560-4071-2021-4608 [Pavlyuk EI, Ionov MV, Alieva AS, Avdonina NG, Yakovlev AN, Zvartau NE. Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4608. doi:10.15829/1560-4071-2021-4608. In Russian].
112. Jadczyk T, Wojakowski W, Tendera M, Henry TD, Egnaczyk G, Shreenivas S. Artificial intelligence can improve patient management at the time of a pandemic: the role of voice technology. *J Med Internet Res.* 2021;23(5):e22959. doi:10.2196/22959
113. Portet F, Vacher M, Golanski C, Roux C, Meillon B. Design and evaluation of a smart home voice interface for the elderly: acceptability and objection aspects. *Pers Ubiquitous Comput.* 2013;17:127–144. doi:10.1007/s00779-011-0470-5
114. Kowalska M, Gładys A, Kalańska-Lukasik B, Gruz-Kwapisz M, Wojakowski W, Jadczyk T. Readiness for voice technology in patients with cardiovascular diseases: cross-sectional study. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e20456. doi:10.2196/20456
115. Schroeder EB, Moore K, Manson SM, Baldwin MA, Goodrich GK, Malone AS et al. An interactive voice response and text message intervention to improve blood pressure control among individuals with hypertension receiving care at an urban indian health organization: protocol and baseline characteristics of a pragmatic randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(4):e11794. doi:10.2196/11794
116. “Hey, Alexa! How's my blood pressure?” [Internet]. Farr C. CNBC 2018. [Cited February 16, 2022]. Available from: <https://www.cnbc.com/2018/12/11/amazon-teams-up-with-omron-to-let-alexa-monitor-blood-pressure.html>
117. Google Assistant. OMRON Healthcare [Internet; cited February 16, 2022]. Available from: <https://omronhealthcare.com/google-assistant/>
118. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350: h158. doi:10.1136/bmj.h158
119. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ.* 2004;328(7433):204. doi:10.1136/bmj.37967.374063.EE
120. Li R, Liang N, Bu F, Hesketh T. The effectiveness of self-management of hypertension in adults using mobile health: systematic review and meta-analysis. *JMIR MHealth UHealth.* 2020;8(3):e17776. doi:10.2196/17776
121. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM et al. Long-term outcomes of the effects of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure among adults with uncontrolled hypertension: follow-up of a cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5):e181617. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1617
122. 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. *Артериальная гипертензия.* 2018;24(1):15–28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28 [Ionov MV, Yudina YS, 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:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28. In Russian].

123. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):535. doi:10.1007/s11906-015-0535-3

124. Postel-Vinay N, Steichen O, Pébelier E, Persu A, Berra E, Bobrie G et al. Home blood pressure monitoring and e-Health: investigation of patients' experience with the Hy-Result system. *Blood Press Monit*. 2020;25(3):155–161. doi:10.1097/MBP.0000000000000436

125. Starcevic V, Berle D. Cyberchondria: towards a better understanding of excessive health-related Internet use. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(2):205–213. doi:10.1586/ern.12.162

126. Morrissey EC, Casey M, Glynn LG, Walsh JC, Molloy GJ. Smartphone apps for improving medication adherence in hypertension: patients' perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:813–822. doi:10.2147/PPA.S145647

127. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):185–194. doi:10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00008

128. Margolis KL, Dehmer SP, Sperl-Hillen J, O'Connor PJ, Asche SE, Bergdall AR et al. Cardiovascular events and costs with home blood pressure telemonitoring and pharmacist management for uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2020;76(4):1097–1103. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15492

129. Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK, McCant F, Grubber J, Smith V et al. Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171(13):1173–1180. doi:10.1001/archinternmed.2011.276

130. Maciejewski ML, Bosworth HB, Olsen MK, Smith VA, Edelman D, Powers BJ et al. Do the benefits of participation in a hypertension self-management trial persist after patients resume usual care? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(2):269–275. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000309

131. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].

132. Parati G, Dolan E, McManus RJ, Omboni S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1128–1132. doi:10.1111/jch.13305

133. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, Chappell LC, Green B, Kario K et al. Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension. *Hypertension*. 2020;76(5):1368–1383. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15873

#### Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3664–5383, e-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

#### Author information

Mikhail V. Ionov, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Research Department “Arterial Hypertension”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3664–5383, e-mail: ionov\_mv@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1-055.2:618

## Ведение артериальной гипертензии у женщин после родов (обзор литературы)

И. Р. Гайсин<sup>1</sup>, А. С. Исхакова<sup>2</sup>, Е. С. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинично-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

### Контактная информация:

Гайсин Ильшат Равилович,  
ФГБОУ ВО Ижевская ГМА МЗ РФ,  
ул. Ленина, д. 87б, г. Ижевск,  
Россия, 426009.  
Тел.: 8 (3412) 68-04-56.  
E-mail: igaisin@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
20.05.21 и принята к печати 14.12.21.

### Резюме

Проведен обзор литературы по краткосрочному и долгосрочному ведению женщин с артериальной гипертензией (АГ) после родов. Приводятся риски для будущего здоровья женщин, перенесших гипертензивные состояния во время беременности (гестационную АГ, преэклампсию). Рассматриваются немедикаментозные и лекарственные методы управления сердечно-сосудистыми рисками у женщин с неблагоприятными исходами беременности. Приводятся особенности межгестационного ухода за женщинами с АГ. Перечисляются причины прекращения грудного вскармливания у матерей с АГ. Рассматриваются медицинские, этические и юридические вопросы принятия решения об использовании антигипертензивных лекарств во время лактации. Перечисляются источники получения информации о совместимости лекарственных средств и грудного вскармливания. Приводятся данные о допустимости приема антигипертензивных препаратов при лактации, предоставляемые базой *LactMed* и производителями оригинальных лекарственных средств, продаваемых в России. Рассматривается актуальность атерогенной дислипидемии у женщин с АГ после родов и оценивается возможность и необходимость назначения гиполипидемических препаратов (статинов, эзетимиба и ингибиторов *PCSK9*) при лактации. Приводятся доказанные (аспирин, кальций) и исследуемые (метформин, статины, гидроксихлорохин) меры профилактики преэклампсии. Сообщается о создании мультидисциплинарных клиник материнского здоровья для женщин с анамнезом АГ беременности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия после родов, анамнез гипертензивных состояний беременности, лечение, грудное вскармливание

Для цитирования: Гайсин И. Р., Исхакова А. С., Смирнова Е. С. Ведение артериальной гипертензии у женщин после родов (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2022;28(2):126–146. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-126-146

## Management of arterial hypertension in women after delivery (a literature review)

I. R. Gaisin<sup>1</sup>, A. S. Iskhakova<sup>2</sup>, E. S. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> Clinical Diagnostic Centre of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Corresponding author:

Ilshat R. Gaisin,  
Izhevsk State Medical Academy,  
87b Lenina street, Izhevsk, 426009  
Russia.

Phone: 8 (3412) 68-04-56.

E-mail: igaisin@mail.ru

Received 20 May 2021;  
accepted 14 December 2021.

### Abstract

We present a literature review on short-/long-term management of women with postpartum hypertension (HTN). Future health risks for women with a history of hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia and gestational HTN) are listed. Nonpharmacological therapy and medications for cardiovascular risk management in women with adverse pregnancy outcomes are considered. Inter-pregnancy care details for women with HTN are given. Hypertension-related reasons to discontinue breastfeeding are listed. Medical, ethical and legal issues of a decision-making process in hypertension management during lactation are considered. Sources of reliable information on compatibility of medications and breastfeeding, as well as the information about the use of antihypertensive medications during lactation from *LactMed* database and package leaflets are given. Dyslipidaemia in women with postpartum HTN is considered and approaches to lipid-lowering medication during breastfeeding (statins, ezetimibe and *PCSK9* inhibitors) are discussed. Both known (aspirin, calcium) and investigated (metformin, statins, hydroxychloroquine) prevention modalities in preeclampsia are presented. The implementation of multidisciplinary maternal health clinics for women with a history of HTN pregnancy is reported.

**Key words:** postpartum hypertension, history of hypertensive disorders of pregnancy, treatment, breastfeeding

*For citation:* Gaisin IR, Iskhakova AS, Smirnova ES. Management of arterial hypertension in women after delivery (a literature review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(2):126–146. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-126-146

Результаты клинических и эпидемиологических исследований гендерных особенностей развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) свидетельствуют о высоком риске их у женщин [1–5]. АССЗ перестали быть «мужской привилегией», они являются главной причиной смертей у женщин, и, в сравнении с мужчинами, показатели смертности не снижаются [6, 7]. Женщины хуже мужчин придерживаются рекомендаций по модификации образа жизни, хуже контролируют все факторы риска при вторичной профилактике АССЗ, за исключением контроля артериальной гипертензии (АГ) и отказа от курения (в России, наоборот,

отмечается увеличение распространенности курения среди женщин [4]); у женщин меньше уровень беспокойства о здоровье, они чаще позже обращаются за медицинской помощью при появлении симптомов; медицинские работники, в свою очередь, при оказании помощи женщинам несвоевременно распознают симптомы заболеваний и осложнений и не в полной мере используют диагностические тесты и проводят лечебные мероприятия [6, 8, 9].

Помимо анатомических и физиологических особенностей, существуют специфичные женские факторы риска, синдромы и болезни, связанные с различными периодами жизни, которые являются

весьма значимыми для выявления женщин с повышенным риском АССЗ: мигрень, истерическое расстройство личности, репродуктивные нарушения в виде синдрома поликистозных яичников, невынашивания беременности, преэклампсии, гестационного сахарного диабета; далее — ранняя менопауза, раннее начало АГ, метаболический синдром, эндокринные расстройства, ревматические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП), ассоциированная с метаболической дисфункцией жировая болезнь печени; после 55 лет — персистирующие вазомоторные симптомы, кортикальные расстройства, «молодые» инсульты, терминальная ХБП [1, 6, 10–16]. В сравнении с мужчинами у женщин отмечается более высокая распространенность субэндокардиальных инфарктов миокарда, спонтанных артериальных диссекций, эрозий атеросклеротических бляшек, вазоспастических расстройств, таких как микрососудистая коронарная болезнь, легочная гипертензия и феномен Рейно [6, 17].

Вместе с тем, как было сказано в докладе *EuroHeart project (2010)*, женщины «недопредставлены» во многих сердечно-сосудистых клинических исследованиях, что не позволяет уверенно экстраполировать их результаты на женскую популяцию [18, 19]. Поэтому многие национальные институты здоровья призвали ученых представлять более поясняющие гендер-специфичные данные во всех медицинских исследованиях для того, чтобы адаптировать существующие руководства для лучшего обеспечения сердечно-сосудистого здоровья у женщин [7, 6, 9, 19, 20]. Более того, созданная в 2021 году под эгидой журналов *Lancet* комиссия «Женщины и сердечно-сосудистые заболевания: снижение глобального бремени к 2030 году», состоящая из 17 женщин-экспертов из 11 стран, отметила, что АССЗ у женщин, хотя и являются причиной 35% смертей ежегодно, «недоизучены, недопризнаны, недодиагностированы и недолечены» [21]. Комиссия выделила 10 новых амбициозных рекомендаций для преодоления неравенств в целевом (таргетном) диагностировании, лечении и профилактике АССЗ у женщин, включая обучение медицинских работников и пациентов раннему выявлению АССЗ у женщин, увеличение масштаба программ кардиального здоровья в густонаселенных и неразвитых регионах, приоритизацию сексуально-специфичных исследований по болезням сердца у женщин и интервенционные стратегии для женщин [21].

Выявление женщин с анамнезом гестационных гипертензивных состояний представляет собой возможность профилактики развития АССЗ уже на ранних этапах послеродового ведения [22–26]. Вслед-

ствие своего сердечно-сосудистого и метаболического стресса беременность обеспечивает уникальную возможность оценить жизненный риск женщины, а преэклампсия стала ранним индикатором сердечно-сосудистого риска [26–28]. Гипертензивные расстройства во время беременности признаны важным фактором риска АССЗ у женщин в последующем [1, 29, 30].

Перенесенная гестационная АГ, вероятно вследствие сохраняющихся нарушений эндотелиальной функции, углеводного и липидного обменов [31, 32], является сильным независимым фактором риска развития АГ [33, 34], метаболического синдрома [33, 31], сахарного диабета [34], ХБП [35], мозгового инсульта [36], ишемической болезни сердца [36] и смерти от нее [38], но все-таки несет меньший, чем перенесенная преэклампсия, добавочный сердечно-сосудистый риск [34].

Преэклампсия является следствием нарушения инвазии трофобласта, дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту, что приводит к ухудшению плацентарной перфузии и появлению ангиогенных факторов, являющихся причиной широко распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными проявлениями (рано возникшая преэклампсия) или декомпенсированным ответом на оксидативный стресс в плаценте в виде дисфункционального материнского эндотелия (поздно возникшая преэклампсия) [39, 40]. Возможно, вследствие патобиологического сходства с атеросклерозом (эндотелиоз, оксидативный стресс, дислипидемия) преэклампсия ведет у женщин к раннему развитию АССЗ [41–43].

Женщины, у которых развивается преэклампсия, имеют в последующем повышенный риск АГ [44], атеросклероза [24, 43, 45, 46], мозгового инсульта [47], ожирения [48], инсулинорезистентности [49], метаболического синдрома [49], сахарного диабета [51], ХБП [13, 16, 35, 42], атрофии головного мозга и нарушений когнитивных функций [14, 52], фибрилляции предсердий [53], ишемической болезни сердца [19, 24, 54–57] и смерти [58, 59]. Несколько больших метаанализов установили, что в течение 5–15 лет после преэклампсии у женщин почти в 2 раза выше риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, венозных тромбозов и сахарного диабета [51, 60–62], АГ и хронической сердечной недостаточности — почти в 4 раза больше [60, 63, 64], а отдаленный риск конечной стадии ХБП примерно в 5–12 раз выше, чем у женщин с анамнезом нормальных беременностей [16, 65]. Три исследования, выполненные в Норвегии, Калифорнии и Тайване, показали, что у женщин с анамнезом

преэклампсии отмечается почти 12-кратное повышение риска развития АССЗ [58, 66, 67]. При этом признается, что ни в одном исследовании нет ответа на вопрос, является ли преэклампсия причиной или маркером сердечно-сосудистых осложнений [40]. Женщины с ранним началом преэклампсии (роды до 34-й недели беременности), с недоношенностью и малым плодом для гестационного возраста имеют наивысший кардиоваскулярный риск [63, 68–70]. При этом, как установили N. M. Breetveld и соавторы (2015), 10–30-летний риск АССЗ повышен только у тех женщин, у которых после преэклампсии отмечается АГ [71]. В недавнем исследовании с применением амбулаторного и офисного мониторинга артериального давления (АД) было обнаружено, что через год после перенесенной преэклампсии с тяжелыми проявлениями персистирующая АГ зарегистрирована у 41,5% женщин, из них у 17,5% была маскированная АГ, у 14,5% — устойчивая АГ и у 9,5% — АГ «белого халата» [72]. G. N. Smith и соавторы (2019) показали, что у 56,4% женщин через год после преэклампсии и у 67,2% после любого гипертензивного состояния беременности выявляется АГ по новым американским критериям (АД  $\geq$  130/80 мм рт. ст.) [73]. Риск сохранения АГ после преэклампсии увеличивают определенные факторы, включая избыточную массу тела и ожирение, черную расу и тяжесть гипертензивного расстройства беременности [74, 75].

Эти растущие знания в «акушерско-гинекологической кардиологии» обосновывают важный призыв к специалистам к их большему взаимодействию в целях обеспечения профилактики АССЗ у этих женщин [1, 9–11].

### Ведение женщин с АГ после родов

Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный (раз в год) контроль АД, индекса массы тела и метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского сердечно-сосудистого риска в будущем [1, 76]. Немедикаментозные методы снижения АД включают ограничение потребления соли, отказ от курения, повышение физической активности, прием калиевых добавок при низком его уровне, снижение потребления алкоголя и борьбу со стрессом [23, 77]. У женщин моложе 30 лет при сохранении повышенного клинического АД, несмотря на лекарственную антигипертензивную терапию, должны быть рассмотрены вторичные причины АГ, такие как прием нестероидных противовоспалительных препаратов, оральные контрацептивы, обструктивное

апноэ во сне, стеноз почечных артерий, коарктация аорты или гиперальдостеронизм [23].

Поскольку инсульт является третьей по частоте смерти у женщин, и анамнез преэклампсии связан с повышенным риском мозгового инсульта в будущем, американское руководство по профилактике инсульта у женщин рекомендует оценивать и лечить факторы риска АССЗ у женщин с перенесенной преэклампсией в течение 6 месяцев и до 1 года после родов [47]. При этом признается, что за всеми рекомендациями по ведению женщин после родов стоит мало доказательств, и поэтому врачи должны индивидуализировать свои назначения, основываясь на этой информации, удобстве применения и стоимости [23, 78] (табл. 1).

Одно небольшое исследование показало, что вмешательств в образ жизни женщин в течение первого года после осложненной беременности, направленные на улучшение кардиометаболических факторов риска, были выполнимыми и эффективными [90]. Другое небольшое рандомизированное исследование *SNAP-HT* продемонстрировало, что систематическая титрация антигипертензивных препаратов в послеродовом периоде не только сокращает продолжительность этой терапии, но также может принести более длительную пользу в отношении АД, если оно персистировало до 6 месяцев после родов [91]. Авторы высказали предположение, что это позитивное влияние вторично по отношению к более благоприятному кардиоваскулярному ремоделированию [91]. Действительно, нами было показано, что эффективная антигипертензивная терапия некормлящих матерей в течение года после родов индапамидом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в отличие от менее жесткого контроля АД с помощью метилдопы при грудном вскармливании, препятствует развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при I стадии АГ и способствует обратному развитию гипертензионного ремоделирования сердца при II стадии [92]. Все эти факты указывают на то, что первый год после родов может быть решающим для приоритизации риска и для содействия идентификации женщин с персистирующей или неразрешившейся АГ после гипертензивного расстройства беременности [93].

В нашем исследовании 37% женщин планировали следующую беременность, и эффективное ведение АГ после родов мы расценивали как новую прегравидарную подготовку с целью улучшения кардиоваскулярного здоровья женщин, будущих материнских и неонатальных исходов [92]. Американская коллегия акушеров, Национальная ассоциация медсестер, практикующих в области женского здоровья, Американская коллегия аку-

**СКРИНИНГ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН  
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ [23]**

	<b>Временной интервал для скрининга после родов</b>	<b>Временной интервал для последующего скрининга</b>
<b>Гипертензия</b>	Проверять в течение 6 месяцев до 1 года после родов [47]	При САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–90 мм рт. ст.: проверять ежегодно; при АД < 120/80 мм рт. ст.: проверять каждые 2 года [79, 80]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [78]
<b>Гиперлипидемия</b>	Оправданно проверять в течение 12 недель после родов и после прекращения лактации	Проверять ежегодно в зависимости от риска АССЗ [81]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [78]
<b>Сахарный диабет</b>	Проверять в течение 6 недель при гестационном диабете [82, 83]	При нарушении гликемии натощак на 6-й неделе после родов проверять ежегодно [82]. Проверять каждые 3 года, с более частым тестированием в зависимости от риска, и если начальный скрининг был ненормальным [84]. При анамнезе гипертензивных расстройств при беременности проверять ежегодно [78]
<b>Ожирение / Индекс массы тела</b>	Проверять ежегодно [85]	Проверять ежегодно [78, 85]
<b>Использование табака</b>	Проверить при первом послеродовом визите [86]	Проверять на каждом визите [87]
<b>Питание</b>	Оценить при первом послеродовом визите [88]	Оценивать на каждом визите в зависимости от риска [88]
<b>Физическая активность</b>	Оценить при первом послеродовом визите [89]	Оценивать на каждом визите в зависимости от риска [88]

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

шеров и гинекологов (*ACOG*) и Общество материнской и фетальной медицины (*SMFM*) стали рассматривать *ведение женщин между беременностями* как продолжение послеродового ведения для оптимизации здоровья перед следующей беременностью, но также с целью улучшения общего здоровья и благополучия [94]. У женщин с анамнезом гипертензивных расстройств беременности этот межгестационный уход должен начаться уже в пренатальный период начальной беременности, когда необходимо обсудить, кто будет наблюдать женщину по окончании ближайшего послеродового периода, обсудить возможности контрацепции, дать предварительные рекомендации по грудному вскармливанию и материнскому здоровью и обсудить связи между осложнениями беременности и отдаленным здоровьем матери [94].

На обстоятельном визите в 4–6 недель после родов медицинские работники должны снова рассмотреть осложнения беременности и их влияние на будущее здоровье матери и убедиться в том, что у пациентки есть первичное медицинское учреждение для дальнейшего наблюдения [94]. Конкретно у женщин, чья беременность была осложнена преэклампсией или гестационной АГ, *SMFM* считает необходимым контролировать АД до разрешения АГ и рекомендует поддерживать АД < 120/80 мм рт. ст. с рассмотрением инициации медикаментозного лечения или направления к терапевту первичного звена, если целевые уровни АД не достигнуты [94]. В дополнение рекомендовано достижение нормального индекса массы тела, а назначение аспирина должно быть рассмотрено при следующих беременностях [94]. У женщин с лежа-

щей в основе хронической АГ наряду с вышеупомянутыми рекомендациями должно рассматриваться тестирование на ГЛЖ, ретинопатию и болезнь почек при длительно текущей или неконтролируемой АГ [94]. Для женщин, не планирующих беременность, период после родов также позволит иметь возможности для вторичной профилактики и улучшения будущего здоровья [94].

В обзорной статье «Диагностика и лечение гипертензивных состояний беременности» [95] мы подробно рассмотрели вопросы *перипартального ведения АГ у женщин*, основанные на опубликованном в 2020 году Меморандуме Совета по АГ Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейского общества гипертензии (ESH) по перипартальному управлению АГ [96].

Комитет экспертов секции «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных» Российского кардиологического общества (РКО) в 2018 году дал следующие рекомендации по ведению женщин с АГ в течение первых 12 недель после родов:

1. АД необходимо измерить сразу после родов и контролировать его 3–6 дней после родоразрешения;

2. При АГ после родов исключить преэклампсию;

3. Антигипертензивную терапию необходимо продолжать после родов, особенно при (перенесенной) преэклампсии и преждевременных родах;

4. Антигипертензивными средствами после родов являются ретардный нифедипин, метилдопа, а также метопролол и бисопролол [97].

ESC, а также РКО в рекомендациях по АГ 2020 года предостерегают от использования метилдопы вследствие риска послеродовой депрессии [76, 98].

Через 3 месяца после родов эксперты РКО рекомендуют следующее:

1. Женщинам с гипертонической болезнью (ГБ) или другой сохраняющейся АГ необходимо провести следующее обследование (если не проведено раньше): ЭКГ, полный анализ крови и мочи, определение уровней электролитов, глюкозы, липидов, креатинина;

2. Женщин, перенесших тяжелую, в особенности рано возникшую преэклампсию, необходимо обследовать на наличие ГБ или вторичной АГ;

3. Женщины с анамнезом преэклампсии при трудноконтролируемой АГ, стойкой протеинурии через 3–6 месяцев после родов, расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин или при наличии мочевого осадка должны быть проконсультированы терапевтом или нефрологом;

4. Женщины с избыточной массой тела должны рассматривать уменьшение массы тела с целью сни-

жения риска осложнений при последующих беременностях и первичной профилактики АССЗ [97].

Российские рекомендации выделяют три различные клинические ситуации после родов, в соответствии с которыми выбирается тактика лечения АГ:

1. При АГ I стадии и АД < 150/95 мм рт. ст. отказ от лекарственной терапии в пользу грудного вскармливания;

2. Сохранение лактации при лечении низкими дозами антигипертензивных средств АГ I стадии и АД 150/95–179/109 мм рт. ст. Целевые значения АД, скорее всего, не будут достигнуты, но снизится общий сердечно-сосудистый риск;

3. Антигипертензивная терапия, в том числе комбинированная, с достижением целевых уровней АД у женщин высокого и очень высокого риска (при АГ II или III стадии, при АД ≥ 180/110 мм рт. ст., сахарном диабете, метаболическом синдроме) и отказ от грудного вскармливания [97, 99].

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», разработанные отечественными акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами, выделяют следующие целевые уровни АД при АГ после родов: при тяжелой послеродовой АГ < 160/110 мм рт. ст. (для стабилизации АД может использоваться урапидил и нитропруссид натрия внутривенно); у женщин с сопутствующими заболеваниями антигипертензивная терапия должна быть назначена для удержания АД < 140/90 мм рт. ст.; у женщин с гестационным сахарным диабетом целевое АД < 130/80 мм рт. ст. [100]. Препаратами для лечения АГ при грудном вскармливании в протоколе названы нифедипин XL, метилдопа и урапидил; ингибиторы АПФ противопоказаны [100].

Отечественными исследованиями также установлены предварительная клиническая эффективность и безопасность лечения различных вариантов АГ в течение 14 дней после родов неинвазивной чрескожной стимуляцией импульсным электрическим током низкой частоты [101].

### Лечение АГ при грудном вскармливании

В связи с беспокойством об использовании лекарственных препаратов при лактации, врачи и пациентки часто отказываются от антигипертензивной терапии [23]. Как пишет Комитет по лекарствам Американской академии педиатрии, «многим матерям необоснованно рекомендуют прекращать грудное вскармливание или избегать приема жизненно важных лекарств из-за опасений неблагоприятных последствий для их младенцев» [102, с. e796]. Этот осторожный подход во многих случаях может

быть ненужным, в зависимости от фармакокинетики и фармакодинамики препарата, уровня его экскреции в грудное молоко или его широкого использования в педиатрии (согласно инструкции или “*off-label*”) [103]. Как следствие, матери, которые не намерены прекращать грудное вскармливание, могут решить не принимать лекарство или перейти на «натуральные» продукты или самолечение, подвергая себя и своих детей риску использования продуктов, безопасность которых при грудном вскармливании не была продемонстрирована [103]. Сама лактация не повышает уровень АД у кормящей матери [76] и даже снижает его у женщин с избыточной массой тела, у которых развилась гестационная АГ [104].

По данным нашего исследования, из 180 женщин с сохраняющейся АГ через 6–12 недель после родоразрешения на искусственное вскармливание детей перешли 96 (53,3%) [92]. Из них в связи с назначением препаратов, несовместимых, согласно инструкциям, с грудным вскармливанием (индапамид, периндоприл, рамиприл), лактация была прервана у 36 (37,5%) женщин на основе информированного совместного решения матери, акушера-гинеколога и кардиолога. Прерывание лактации осуществлялось врачом акушером-гинекологом. Другими причинами прекращения грудного вскармливания (у 60 женщин (62,5%)) были заболевания матери, требующие применения антибиотиков или других препаратов (21,9%), отсутствие грудного молока в связи с переутомлением матери после родов (13,5%), нежелание кормить ребенка (12,5%), вынужденный выход матери на работу (11,5%), болезни младенца, требующие отдельного пребывания его с матерью (3,1%) [92]. М. Е. Countouris и соавторы (2016) отметили, что кормящие матери несколько старше, более образованны и имеют более высокий социально-экономический статус, чем женщины, прекратившие лактацию [104]. Для подавления лактации авторами Руководства ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности рекомендован каберголин, нежели бромокриптин, который может повысить АД [76].

Инструкции от производителей лекарств основаны, преимущественно, на том факте, что лекарства не тестированы достаточным образом при кормлении грудью [76]. По этой и по юридическим причинам лекарства часто считаются запрещенными при лактации [76]. Сведения о безопасности лекарств, предоставляемые национальными и международными агентствами и научными обществами, не являются единообразными, и часто листки-вкладыши различных марок идентичных лекарств содержат непоследовательную или противоречивую информацию [105]. Процесс принятия решения об использовании лекарств во время лактации сложен. Выбор препа-

рата в послеродовом периоде должен производиться в индивидуальном порядке на основе различных детерминант, включая потребности матери, возраст ребенка, практику кормления младенцев и, соответственно, фармакокинетику и фармакодинамику доступных лекарств, предпочтение должно отдаваться препаратам с низким отношением «молоко/плазма» [106]. Недостаток надежной и последовательной официальной информации и широко распространенное мнение о доступности заменителей грудного молока, вероятно, являются одними из основных причин чрезмерной осторожности врачей, основанной на презумпции риска, нежели чем на доказательствах [103]. Это, в свою очередь, вызывает замешательство у матерей, которые пытаются понять реальные последствия использования определенного лекарства [103].

Адекватно спланированных исследований по изучению влияния на новорожденного антигипертензивных препаратов, применяемых кормящей матерью, не проводилось, однако достаточно точно установлены фармакокинетические принципы, в соответствии с которыми происходит распределение лекарственных препаратов в материнском молоке и воздействие их на ребенка [99]. Свойствами, обеспечивающими низкую концентрацию лекарства в молоке, являются: большой объем распределения, высокое связывание с белками, низкая растворимость в липидах, ионизация при физиологической рН и большая молекулярная масса [107]. При попадании лекарственного препарата с молоком в организм новорожденного выраженность его действия будет зависеть от объема полученного им молока, продолжительности интервала между приемом матерью препарата и кормлением, от биодоступности препарата, а также от способности организма ребенка к его выведению [107].

Ранее мы сообщали о том, что принятие решения о назначении препарата только на основе прежних категорий Национального управления США по вопросам качества продовольствия и медикаментов FDA (от А — «самые безопасные» до X — «известная опасность, не использовать!») более не рекомендовано [95, 108]. Новая классификационная система лекарств при беременности и лактации FDA *Pregnancy and Lactation Labelling Rule* — PLLR (Правило маркировки лекарств при беременности и лактации) в разделе «Лактация» предоставляет информацию, если она известна, об использовании лекарства при грудном вскармливании, такую как количество препарата в грудном молоке, потенциальные эффекты у кормящегося ребенка, пути минимизации этих эффектов в конкретных ситуациях, меры по мониторингу или смягчению побочных реакций и данные

и клинические результаты, на которых базируется суммирование риска ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).

Два европейских регулятора — Европейское агентство по лекарственным препаратам *EMA* утверждает официальную информацию об использовании во время грудного вскармливания лекарств, требующих централизованной европейской процедуры ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), и Главы медицинских агентств *HMA* для лекарств, зарегистрированных национальными компетентными органами в странах Европейской экономической зоны ([www.hma.eu](http://www.hma.eu)). Существуют также английская и немецкая базы данных — [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com) и [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) соответственно, — авторы которых основывают свои рекомендации на комбинации научных источников, мнения экспертов (которое преимущественно основано на обсервационных данных) и личного опыта женщин во время беременности и лактации [76]. На основе этих электронных ресурсов и собственной справочной таблицы *ESC* считает необходимым руководствоваться для проверки совместимости лекарств с грудным вскармливанием [76].

Существуют постоянно обновляемые специализированные книги, справочники и базы данных, у которых своя «иерархия безопасности» лекарств при грудном вскармливании. Американский педиатр Томас Хэйл и канадский фармаколог Хилари Роу в сборнике основанных на научных доказательствах монографий «Лекарства и материнское молоко» [106] предлагают классификацию лекарств по 5 категориям (*L1-L5*) риска для младенца или для лактации — таблица 2. Американская же академия педиатрии отсылает читателя к *LactMed* — онлайн-базе данных по лекарствам и лактации, обеспечиваемой системой *TOXNET* Национальной библиотеки медицины США [109].

Все *антигипертензивные препараты*, принимаемые кормящей матерью, экскретируются в грудное молоко [110], однако большинство из них содержится в очень низкой и, как считают, в безопасной [111] концентрации, за исключением пропранолола и нифедипина, чьи концентрации в молоке такие же, как в материнской плазме [76]. Дозы лекарств, поступающих через молоко, гораздо меньше из-

Таблица 2

## КАТЕГОРИИ РИСКА ЛЕКАРСТВ ПРИ ЛАКТАЦИИ ХЭЙЛА И РОУ [106]

Классификация	Описание
<b>L1 (совместимый)</b>	Лекарство, которое принимало большое число кормящих матерей без какого-либо роста наблюдаемых побочных эффектов у младенца. Контролируемые исследования у кормящих женщин не смогли продемонстрировать риск для грудного ребенка, и возможность нанесения вреда младенцу является незначительной, или продукт не является орально биодоступным для грудного ребенка
<b>L2 (вероятно совместимый)</b>	Лекарство, которое было изучено на ограниченном числе кормящих женщин без увеличения побочных эффектов у младенца, и/или доказательства продемонстрированного риска, который, вероятно, будет сопровождать прием препарата кормящей женщиной, является незначительным
<b>L3 (вероятно совместимый)</b>	Контролируемых исследований у кормящих женщин нет; однако риск неблагоприятных эффектов для младенца, находящегося на грудном вскармливании, возможен, или контролируемые исследования показывают только минимальные неугрожающие побочные эффекты. Лекарства следует назначать только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для младенца. (Новые лекарства, для которых нет абсолютно никаких опубликованных данных, автоматически попадают в эту категорию, независимо от того, насколько безопасными они могут быть)
<b>L4 (возможно опасный)</b>	Имеются положительные доказательства риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или для выработки грудного молока, но польза от его применения у кормящих матерей может быть приемлемой, несмотря на риск для ребенка (например, если препарат необходим в ситуации, угрожающей жизни, или для серьезного заболевания, при котором более безопасные лекарства не могут быть использованы или они неэффективны)
<b>L5 (опасный)</b>	Исследования на кормящих матерях продемонстрировали, что существует значительный и документально подтвержденный риск для младенца, основанный на человеческом опыте, или это лекарство, которое имеет высокий риск причинения значительного ущерба младенцу. Риск применения препарата у кормящих женщин явно перевешивает любую возможную пользу от грудного вскармливания. Препарат противопоказан женщинам, кормящим младенца грудью

вестных безопасных доз тех же лекарств, напрямую применяемых у новорожденных и младенцев [112]. Комитет по лекарствам Американской академии педиатрии считает, что «только небольшая часть лекарственных препаратов противопоказана у кормящих матерей или связана с побочными эффектами у их детей» [102, с. e796]. Абсолютно противопоказанными при лактации являются противораковые, радиоактивные препараты, литий, оральные ретиноиды, амиодарон, соли золота и те, которые ингибируют продукцию молока [109, 110]. Почти во всех случаях матерям необходимо советовать продолжать кормление грудью, так как грудное молоко — самое полезное питание, которое мать может дать своему ребенку [113].

Тем не менее мы сравнили информацию о допустимости приема основных антигипертензивных лекарств при грудном вскармливании, предоставляемую базой данных *LactMed* [109] и производителями оригинальных препаратов, продаваемых в России (табл. 3). Согласно данным инструкций, в нашей стране безопасным при лактации считается только верапамил *SR* (все дженерики противопоказаны) и, с некоторыми оговорками, метопролола сукцинат и метилдопа. Все остальные препараты, составляющие основу лечения АГ у взрослых, согласно европейским и российским рекомендациям [30, 98], в России противопоказаны при грудном вскармливании (табл. 3). *LactMed* же считает допустимым применение при лактации большого числа антигипертензивных средств (в алфавитном порядке): ингибиторов АПФ каптоприла, квинаприла, периндоприла, эналаприла; блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана; блокаторов кальциевых каналов амлодипина, верапамила, дилтиазема, нифедипина; диуретика гидрохлоротиазида; антагониста альдостерона спиронолактона;  $\beta$ -блокаторов лабеталолола и метопролола; центрального  $\alpha_2$ -агониста метилдопы и периферического  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозина (табл. 3).

В нашем годовом исследовании у женщин с АГ и поражением почек после преэклампсии применение ингибиторов АПФ оказалось решающим в восстановлении «кардиоренального здоровья» — снижении альбумин-протеинурии, сохранении фильтрационной функции почек и профилактике ХБП, уменьшении вазомоторной эндотелиальной дисфункции, толщины интимы-медиа, ГЛЖ и диастолической дисфункции [92, 114]. Метилдопа же не способствовала снижению кардиоренального риска: у 62,5% кормящих женщин с ГБ I стадии к концу года приема метилдопы отмечалось развитие II стадии ГБ (сохранение гестационной или формирование «новой» ГЛЖ, альбуминурии); у всех женщин с ГБ

II и III стадий, перенесших рано возникшую преэклампсию, на фоне годового применения метилдопы формировалась ХБП — С 1-й стадии у 61,9%, С 2-й стадии — у 38,1% женщин [92]. Ингибиторы АПФ мы назначали только не кормящим матерям при условии эффективной контрацепции, как этого требуют инструкции к лекарствам и согласно отечественным рекомендациям по ведению АГ и сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [97, 99]. В рекомендациях же РКО 2020 года «Артериальная гипертензия у взрослых» написано, что после родов «можно использовать любые классы антигипертензивных препаратов, согласно алгоритму антигипертензивной терапии, с рациональным выбором препаратов при лактации» [98]. Однако до тех пор, пока в инструкциях к лекарственным средствам грудное вскармливание значителен противопоказанием, назначение большинства препаратов при лактации *off-label* будет сопровождаться этическими и юридическими проблемами.

Нами установлено, что у большинства женщин с ГБ II, III стадий, особенно у перенесших рано возникшую преэклампсию, на протяжении года после родов сохраняется *атерогенная дислипидемия*, требующая, по всей видимости, раннего назначения *статинов* для первичной профилактики АССЗ [92, 114]. Известно, что статины не должны назначаться беременной или кормящей женщине для лечения дислипидемии, поскольку их безопасность является недоказанной [76]. Однако в обзоре, опубликованном в 2012 году, не было обнаружено тератогенности статинов, но их опасные эффекты не могли быть исключены из-за малого размера выборки [115, 116]. В одном проспективном контролируемом исследовании матери 249 плодов принимали статины, и частота врожденных дефектов не отличалась от контрольной группы [117]. База данных *LactMed* пишет о существовании консенсусного мнения, что женщина, принимающая статин, не должна кормить грудью из-за беспокойства о нарушении липидного метаболизма младенца [109]. Однако другие возражают, что гомозиготные по семейной гиперхолестеринемии дети лечатся статинами с I года жизни, что статины имеют низкую оральную биодоступность, и риски для грудного младенца низкие, особенно с розувастатином и правастатином [109, 118]. Уровни розувастатина в молоке низкие, но нет соответствующей опубликованной информации об использовании его (как и симвастатина) при грудном вскармливании [109]. Некоторое доказательство свидетельствует, что аторвастатин может приниматься кормящей матерью без очевидных проблем развития у их младенцев [109]. Тем не менее пока не будет доступно большее ко-

Таблица 3

**ИНФОРМАЦИЯ О СОВМЕСТИМОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ГРУДНЫМ  
ВСКАРМЛИВАНИЕМ (ДАННЫЕ НА 14.01.2021)**

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		<i>LactMed</i> [109]
<b>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</b>		
<b>Зофеноприл</b>	Поскольку выделяется в грудное молоко, препарат не следует использовать кормящим матерям	(Отсутствует в базе данных)
<b>Каптоприл</b>	Приблизительно 1 % принятой дозы обнаруживается в грудном молоке. В связи с риском развития серьезных побочных реакций у ребенка следует прекратить грудное вскармливание или прекратить терапию	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты
<b>Квинаприл</b>	Не следует назначать	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты
<b>Лизиноприл</b>	В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание (нет данных о проникновении в грудное молоко)	Поскольку нет доступной информации об использовании при грудном вскармливании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Периндоприл</b>	Не рекомендуется в связи с отсутствием данных о возможности проникновения в грудное молоко. При необходимости применения грудное вскармливание необходимо прекратить	Ограниченная информация свидетельствует, что только низкие уровни лекарства и его метаболита обнаруживаются в грудном молоке. Количество, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты
<b>Рамиприл</b>	Противопоказан. Если лечение необходимо, кормление грудью следует прекратить	Поскольку нет доступной информации об использовании при грудном вскармливании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Фозиноприл</b>	Противопоказан	Поскольку нет доступной информации об использовании при грудном вскармливании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка
<b>Эналаприл</b>	Эналаприл и эналаприлат определяются в грудном молоке в следовых концентрациях, но безопасность их не изучена. При необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		<i>LactMed</i> [109]
<b>Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа</b>		
<b>Азилсартан</b>	Отсутствуют сведения о способности лекарства и/или его метаболитов проникать в грудное молоко. В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и М-П выделяются в молоко лактирующих крыс. По причине отсутствия опыта применения у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется его применение у данной категории пациентов	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Валсартан</b>	Неизвестно, выделяется ли лекарство с грудным молоком. Поэтому не следует применять	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Ирбесартан</b>	Противопоказан. Неизвестно, экскретируется ли в материнское молоко	Поскольку нет доступной информации об использовании при грудном вскармливании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Кандесартан</b>	Неизвестно, проникает ли в грудное молоко. Выделяется в молоко лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, не следует применять	Предварительное доказательство свидетельствует о скудном проникновении в молоко и едва заметном обнаружении в плазме грудных младенцев. Использование препарата не является причиной для прекращения кормления, но быть осторожным у новорожденных и недоношенных младенцев
<b>Лозартан</b>	Неизвестно, выделяется ли с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и существует риск возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Олмесартан</b>	Нет данных о выделении с грудным молоком, поэтому при необходимости применения грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Телмисартан</b>	Противопоказан	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца

Продолжение таблицы 3

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		LactMed [109]
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>		
<b>Амлодипин</b>	Безопасность не установлена. На период кормления грудью рекомендуется прекратить либо прием препарата, либо кормление грудью (данные по выведению с грудным молоком отсутствуют)	Ограниченная информация свидетельствует, что в молоке уровни обычно низкие, а в плазме у грудных младенцев не определяются. Использование не вызвало никаких побочных эффектов. Если матери необходимо, это не причина для прекращения кормления грудью
<b>Верапамил</b>	Выводится с грудным молоком, но при терапевтических дозах концентрации настолько низкие, что клинический эффект у новорожденных маловероятен	Ограниченная информация свидетельствует, что материнские дозы до 360 мг в день дают низкие уровни в молоке. У новорожденных могут быть определяемые, но низкие уровни в сыворотке. Не ожидалось бы, что вызовет какие-либо побочные эффекты, особенно если младенец старше 2 месяцев
<b>Дилтиазем</b>	Противопоказан (проникает в грудное молоко)	На основании ограниченных данных количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты
<b>Лерканидипин</b>	Противопоказан	(Отсутствует в базе данных)
<b>Нифедипин</b>	Противопоказан. Выделяется в грудное молоко, поэтому, если применение необходимо, грудное вскармливание следует прекратить	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, даже у женщин с генетическим вариантом белка резистентности к раку груди, который повышает количество лекарства, передающееся в молоко. У младенцев, подверженных воздействию лекарства через грудное молоко, не отмечалось побочных эффектов. Используется для лечения болевого вазоспазма соска (например, феномена Рейно) у кормящих матерей
<b>Фелодипин</b>	Проникает в грудное молоко. Незначительное количество попадает с молоком ребенку. Недостаточный опыт применения не исключает риск воздействия на грудных детей, в связи с чем не рекомендуется	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат
<b>Диуретики</b>		
<b>Гидрохлоротиазид</b>	Препарат проникает в материнское молоко; поэтому, если применение препарата является абсолютно необходимым, то кормление грудью следует прекратить	В дозах 50 мг в день или меньше допустим. Интенсивный диурез с помощью больших доз может снизить продукцию молока

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		<i>LactMed</i> [109]
<b>Индапамид</b>	Противопоказан. Выделяется с грудным молоком. Вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонамидов, гипокалиемия и «ядерная» желтуха. Риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата	Нет доступной информации о количестве в грудном молоке. Интенсивный диурез с помощью больших доз может снизить продукцию молока. Другие диуретики в низких дозах предпочтительнее
<b>Торасемид</b>	Противопоказан (нет данных о применении)	Поскольку доступно мало информации об использовании и вследствие того, что интенсивный диурез мог бы уменьшить лактацию, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца. Низкие дозы могут не подавлять лактацию
<b>Фуросемид</b>	Противопоказан. Подавляет лактацию	Поскольку доступно мало информации об использовании и вследствие того, что интенсивный диурез мог бы уменьшить лактацию, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца. Низкие дозы могут не подавлять лактацию
<b>Хлорталидон</b>	Выявляется в грудном молоке. При необходимости применения нужно прекратить грудное вскармливание либо прекратить прием препарата	Хотя количества в молоке небольшие, медленный клиренс препарата может вести к аккумуляции у младенца, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного. Может также подавлять лактацию. Альтернативное лекарство может быть предпочтительным
<b>Антагонисты минералокортикоидных рецепторов</b>		
<b>Спиронолактон</b>	Противопоказан. Грудное вскармливание следует прекратить в случае невозможности отмены препарата	Представляется приемлемым
<b>Эплеренон</b>	Сведений о выведении с грудным молоком нет. Возможные нежелательные эффекты на новорожденных неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери	(Отсутствует в базе данных)
<b>Бета-блокаторы</b>		
<b>Бисопролол</b>	Лекарство и/или его метаболиты выделяются в молоко лактирующих крыс. Данных о выделении в грудное молоко нет. Поэтому не рекомендуется. Если прием необходим, грудное вскармливание следует прекратить	Поскольку мало опубликованного опыта, другие агенты могут быть предпочтительными, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		<i>LactMed</i> [109]
<b>Карведилол</b>	Неизвестно, проникает ли в грудное молоко, однако большинство бета-блокаторов липофильной структуры в различной степени проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата грудное вскармливание необходимо прекратить	На основании физико-химических свойств, видимо, представляет низкий риск для грудного младенца. Поскольку нет опубликованного опыта, другие агенты могут быть предпочтительными, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца
<b>Лабеталол</b>	(Не зарегистрирован в России)	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты. Не требуется специальных предосторожностей у большинства младенцев. Однако другие агенты могут быть предпочтительными при кормлении недоношенного младенца. Может предрасполагать кормящих матерей к феномену Рейно соска
<b>Метопролола сукцинат</b>	Не следует назначать, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Может вызывать брадикардию у новорожденных или детей. Количество, выделяющееся в грудное молоко, и $\beta$ -блокирующее действие у ребенка (при приеме матерью препарата в терапевтических дозах), являются незначительными. Несмотря на то, что риск развития побочных эффектов не высок (исключения составляют дети с метаболическими нарушениями), необходимо тщательно следить за появлением признаков блокады $\beta$ -адренорецепторов	(Не различают соли) Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты. Исследования по применению при грудном вскармливании не выявили побочных реакций. Специальные предосторожности не требуются
<b>Метопролола тартрат</b>	Несмотря на то, что при приеме терапевтических доз лишь небольшие количества выделяются в грудное молоко, новорожденного следует держать под наблюдением (возможна брадикардия). Применение в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения рекомендуется прекратить грудное вскармливание	
<b>Небиволол</b>	Экскретируется с грудным молоком. При необходимости приема грудное вскармливание необходимо прекратить	Поскольку нет доступной информации об использовании, может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца

Россия (инструкции к оригинальным препаратам)		<i>LactMed</i> [109]
<b>Агонисты <math>\alpha</math>-2 или имидазолиновых рецепторов</b>		
<b>Метилдопа</b>	Выделяется с грудным молоком, поэтому назначать препарат рекомендуется только после тщательного сопоставления риска и пользы	Вследствие низких уровней в грудном молоке, количества, поглощаемые младенцем, маленькие, и не ожидалось бы, что они могут вызвать какие-либо побочные эффекты. Специальные предосторожности не требуются
<b>Моксонидин</b>	Проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться. При необходимости применения грудное вскармливание необходимо прекратить	(Отсутствует в базе данных)
<b>Блокаторы <math>\alpha</math>-1 адренорецепторов</b>		
<b>Доксазозин</b>	Противопоказан, так как накапливается в молоке лактирующих крыс. О выделении в грудное молоко информация отсутствует. В случае необходимости применения следует прекратить грудное вскармливание	Ограниченная информация свидетельствует, что материнские дозы 4 мг в день дают очень низкие уровни в молоке, и не ожидалось бы, что вызовут какие-либо побочные эффекты

личество данных, *LactMed* указывает, что вместо статина может быть предпочтительным альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца [109]. В России в инструкциях к оригинальным статинам прописано, что данные в отношении выделения их с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период лактации прием розувастатина необходимо прекратить, а при необходимости назначения аторвастатина необходимо прекратить грудное вскармливание во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей. Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике *эзетимиб*, согласно инструкции и базе *LactMed*, также несовместим с кормлением грудью, поскольку нет соответствующей опубликованной информации о его применении [109]; при необходимости назначения эзетимиба кормящей женщине следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Третьим классом гиполипидемических препаратов, рекомендованных *ESC* и Европейским обществом атеросклероза *EAS*, являются *ингибиторы PCSK9* [119]. Доступной информации о клиническом применении алирокумаба и эволокумаба при грудном вскармливании нет [109]. Поскольку это крупные белковые молекулы с молекулярной массой 146 и 144 кДа соответственно, их количество в молоке, скорее всего, будет очень низким, и абсорбция их маловероятна, так как наверняка они будут разрушаться в желудочно-кишечном тракте младенца [109]. До появления большей информации *LactMed* советует использовать ингибиторы *PCSK9* при лактации с осторожностью, особенно при кормлении

новорожденных или недоношенных детей [109]. Эксперты *ESC* и *EAS* считают, что гиполипидемические препараты не должны назначаться при планировании беременности, во время гестации и лактации, поскольку недостаточно данных об их возможных побочных эффектах, за исключением женщин с тяжелой семейной гиперхолестеринемией, у которых могут быть рассмотрены секвестранты желчных кислот (не абсорбируются) и/или аферез липопротеинов низкой плотности [119].

Американская коллегия кардиологии *ACC* и Американская ассоциация сердца *AHA* в новом Руководстве по управлению холестерином 2018 года включили *преэклампсию в список интенсификаторов сердечно-сосудистого риска* [120]. Для женщин без сахарного диабета в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем липопротеинов низкой плотности между 70 и 190 мг/дл, кто имеет «пограничный» (5 до < 7,5 %) или «промежуточный» ( $\geq 7,5$  до 20 %) 10-летний риск АССЗ, наличие такого интенсификатора риска, как преэклампсия, заслуживает инициации терапии, как минимум, умеренно интенсивным статином [120]. Фактически, женщины с анамнезом гипертензивных расстройств беременности уже имеют более чем 7,5-процентный риск АССЗ [121].

Применение статинов для первичной профилактики у женщин с анамнезом гипертензивных расстройств беременности не исследовалось [93]. В этой популяции для профилактики инсульта может быть полезным *аспирин* [122], но по-прежнему необходимы доказательства, поддержанные рандомизированными клиническими исследованиями

[93]. При ежедневном приеме низких доз аспирина (75–325 мг в день) он не экскретируется в грудное молоко, и уровень салицилатов низкий [109]. Аспирин в низких дозах может рассматриваться как антитромбоцитарное лекарство для ежедневной терапии у кормящих матерей с необходимостью мониторинга младенца на предмет кровоподтеков и кровотечений [109]. Также назначение аспирина у женщин с анамнезом АГ беременности должно быть обсуждено при наступлении будущих беременностей [94]. Аспирин в дозе ~150 мг каждый день вечером, начатый с 11–14<sup>+</sup>6 недель гестации, на сегодняшний день является единственной эффективной стратегией профилактики преэклампсии у женщин высокого риска ее развития (женщины с хронической АГ, болезнями почек, ожирением, прегестационным диабетом, перенесенной преэклампсией и с другими известными факторами риска) [123]. Для предупреждения развития ранней и поздней преэклампсии рекомендован также кальций у женщин с низким уровнем его потребления [123], несмотря на его скромные эффекты и противоречивые результаты в большинстве больших превентивных исследованиях [124]. В настоящее время есть небольшое количество клинических данных о нескольких новых средствах профилактики преэклампсии, включая метформин, гидроксихлорохин и те же статины [121–127].

### Мультидисциплинарность и преемственность при ведении женщин с анамнезом гипертензивных состояний беременности

Несколько центров в США и Канаде объявили о создании мультидисциплинарных клиник материнского здоровья для женщин с анамнезом АГ беременности [128, 129]. Такие клиники типично включают комбинацию акушеров-гинекологов, кардиологов и терапевтов, идентифицируют женщин с осложнениями беременности уже во время родов и наблюдают их непосредственно с послеродового периода [130]. Женщинам проводят мониторинг АД в домашних условиях, полное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное исследование, анализы крови, мочи, модифицируют антигипертензивное лечение, рекомендуют профилактические мероприятия, такие как направление к нутрициологу, физические нагрузки и длительное наблюдение у терапевта первичного звена [129, 131]. Большие возможности по оценке структурно-функциональных изменений сердца и динамики этих параметров в ходе лечения женщин с АГ предоставляют трансторакальная эхокардиография и магнитно-резонансное исследование (последнее обеспечивает более точное и воспроизводимое измерение размеров

камер сердца, функции предсердий и желудочков, оценку миокардиальной ишемии, особенно болезни мелких сосудов [132, 133]). Подобная система мультидисциплинарного преемственного ведения женщин в Удмуртской Республике сформирована давно. Региональный клинический кардиологический центр имеет в своем составе специализированные женскую консультацию, женское отделение стационара и родильный дом, детскую и взрослую поликлинику, консультативное отделение с «узкими» специалистами и лабораторно-инструментальные диагностические подразделения, а также предоставляет возможность послеродовой реабилитации в кардиологическом санатории [134]. Женщины с хронической АГ, с осложненной беременностью (преэклампсия, гестационная АГ, преждевременные роды и гестационный диабет) наблюдаются и консультируются у специализированных кардиологов, акушеров-гинекологов, перинатологов, нефрологов, неврологов, эндокринологов и врачей лечебной физкультуры в прегравидарный, гестационный периоды и после родов [135, 92]. До тех пор, пока такие инновационные организационные системы не будут внедрены в большем масштабе, упор должен быть сделан на улучшение обучения врачей различных специальностей, медицинских провайдеров и самих пациенток с предоставлением сведений об отдаленных последствиях гипертензивных состояний беременности для своевременной инициации эффективных лечебно-профилактических мер по сохранению и улучшению сердечно-сосудистого, цереброваскулярного, кардиоренального и кардио-метаболического здоровья женщин.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–1262. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al., writing group members. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38–360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350
3. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *Br Med J Global Health*. 2017;2(2):e000298. doi:10.1136/bmjgh-2017-000298
4. Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5–13. [Boitsov SA, Deev AD, Shalnova CA. Mortality

and risk factors of noninfectious diseases development in Russia: peculiarities, dynamic, prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):5–13. In Russian].

5. Глезер М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. *Кардиология*. 2019;59(1):49–56. [Glezer MG. Gender and age characteristics of mortality from cardiovascular diseases in the Moscow region. Data of 2016. *Kardiologiya*. 2019;59(1):49–56. In Russian].

6. Stock EO, Redberg R. Cardiovascular disease in women. *Curr Probl Cardiol*. 2012;37(11):450–526. doi:10.1016/j.cpcardiol.2012.07.001

7. Kouvari M, Yannakoulia M, Souliotis K, Panagiotakos DB. Challenges in sex- and gender-centered prevention and management of cardiovascular disease: implications of genetic, metabolic and environmental paths. *Angiology*. 2018;69(10):843–853. doi:10.1177/0003319718756732

8. Zhao M, Vaartjes I, Graham I, Grobbee D, Spiering W, Klipstein-Grobush K et al. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions. *Heart*. 2017;103(20):1587–1594. doi:10.1136/heartjnl-2017-311429

9. Sciomer S, Moscucci F, Dessalvi CC, Deidda M, Mercurio G. Gender differences in cardiology: is it time for new guidelines? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(12):685–688. doi:10.2459/JCM.0000000000000719

10. Elias-Smale SE, Günal A, Maas AHM. Gynecardiology: distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women. *Maturitas*. 2015;81(3):348–352. doi:10.1016/j.maturitas.2015.04.012

11. Westerman S, Wenger NK. Women and heart disease, the underrecognized burden: sex differences, biases, and unmet clinical and research challenges. *Clinical Science (London)*. 2016;130(8):551–563. doi:10.1042/CS20150586

12. Kuehn BM. State of the heart for women. *Circulation*. 2019;139(8):1121–1123. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039372

13. Ashuntantang GE, Garovic VD, Heilberg IP, Lightstone L. Kidneys and women's health: key challenges and considerations. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):203–210. doi:10.1038/nrneph.2017.188

14. Raman MR, Tosakulwong N, Zuk SM, Senjem ML, White WM, Fields JA et al. Influence of preeclampsia and late-life hypertension on MRI measures of cortical atrophy. *J Hypertens*. 2017;35(12):2479–2485. doi:10.1097/HJH.0000000000001492

15. Гайсин И. Р. Ассоциированная с метаболической дисфункцией жировая болезнь печени (МАЖБП) — новая нозологическая форма (обзор литературы). Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2021;2:35–38 [Gaisin IR. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) — is a novel nosological unit (a literature review). *Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2021;2:35–38. In Russian].

16. Kattah AG, Garovic VD. From delivery to dialysis: does preeclampsia count? *Ame J Kidn Dis*. 2018;71(5):601–604. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.005

17. Гайсин И. Р., Багаутдинова З. Р. Современные тенденции в определении и лечении феномена Рейно. *Лечащий врач*. 2019;2:38–43. [Gaisin IR, Bagautdinova ZR. Current trends in definition and treatment of Raynaud's phenomenon. *Lechaschi Vrach = Physician*. 2019;2:38–43. In Russian].

18. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J*. 2010;31:1677–1685.

19. Maas AHM, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G et al. Red alert for

women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1362–1368. doi:10.1093/eurheartj/ehr048

20. Kouvari M, Souliotis K, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. Cardiovascular diseases in women: policies and practices around the globe to achieve gender equity in cardiac health. *Risk Management Healthcare Policy*. 2020;13:2079–2094. doi:10.2147/RMHP.S264672

21. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385–2438. doi:10.1016/s0140-6736(21)00684-x

22. Roberts JM, Catov JM. Pregnancy is a screening test for later life cardiovascular disease: now what? Research recommendations. *Women's Health Issues*. 2012;22(2):123–128. doi:10.1016/j.whi.2012.01.001

23. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev*. 2014;36(1):57–70. doi:10.1093/epirev/mxt006

24. Mehta PK, Minissian M, Merz CNB. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular risk factor management. *Seminars in Perinatology*. 2015;39(4):268–275. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.005

25. Zoet GA, Koster MP, Velthuis BK, de Groot CJ, Maas AH, Fauser BC et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. *Maturitas*. 2015;82(2):153–161. doi:10.1016/j.maturitas.2015.07.004

26. Skurnik G, Roche AT, Stuart JJ, Rich-Edwards J, Tsigas E, Levkoff SE et al. Improving the postpartum care of women with a recent history of preeclampsia: a focus group study. *Hypertens Pregnanc*. 2016;35(3):371–381. doi:10.3109/10641955.2016.1154967

27. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(6):465–471. doi:10.1097/00001703-200312000-00002

28. Louis J, Saade G. Pregnancy as a window to future health. *Introduction. Sem Perinatol*. 2015;39(4):253. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.001

29. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Sem Nephrol*. 2017;37(4):386–397. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.011

30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, 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 of the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

31. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2006;91(4):1233–1238. doi:10.1210/jc.2005-1337

32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 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*. 2007;28(12):1462–1536. doi:10.1093/eurheartj/ehm236

33. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart*. 2004;90:1499–1504. doi:10.1136/hrt.2004.035444

34. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and

- subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944–951. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765
35. Ayansina D, Black C, Hall SJ, Marks A, Millar C, Prescott GJ et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnanc Hypertens*. 2016;6(4):344–349. doi:10.1016/j.preghy.2016.08.231
36. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *British Medical Journal*. 2003;326(7394):845–851. doi:10.1136/bmj.326.7394.845
37. Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *Br J Obstet Gynecol*. 2005;112(11):1486–1491. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00733.x
38. Arnadottir GA, Geirsson RT, Arngrimsson R, Jonsdottir LS, Olafsson O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *Br J Obstet Gynecol*. 2005;112(3):286–292. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00396.x
39. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
40. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–1113. doi:10.2215/cjn.12081115
41. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart J-M et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147–3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218
42. Гайсин И. П. Артериальная гипертензия у беременных — новый кардиоренальный континуум. *Терапевтический архив*. 2012;84(1):48–53. [Gaisin IR. Arterial hypertension in pregnancy is a new cardiorenal continuum. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(1):48–53. In Russian].
43. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):110–115. doi:10.1002/uog.17367
44. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(2):114–121. doi:10.1007/s11906-013-0329-4
45. Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B et al. Carotid artery intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in women with remote histories of preeclampsia: results from a rochester epidemiology project-based study and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1328–1340. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.030
46. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment — do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? 2016;6(2):110–114. doi:10.1016/j.preghy.2016.04.001
47. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circulat*. 2014;45(5):1545–1588. doi:10.1161/01.str.0000442009.06663.48
48. Gunderson EP, Murtaugh MA, Lewis CE, Quesenberry CP, West DS, Sidney S. Excess gains in weight and waist circumference associated with childbearing: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study (CARDIA). *Int J Obes Relat Metab Disord*. *J Int Assoc Study Obes*. 2004;28(4):525–535. doi:10.1038/sj.ijo.0802551
49. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*. 2004;175(2):189–202. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.038
50. Al-Nasiry S, Ghossein-Doha C, Polman SEJ, Lemmens S, Scholten RR, Heidema WM et al. Metabolic syndrome after pregnancies complicated by pre-eclampsia or small-for-gestational-age: a retrospective cohort. *Br J Obstet Gynecol*. 2015;122(13):1818–1823. doi:10.1111/1471-0528.13117
51. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol*. 2016;59(12):2518–2526. doi:10.1007/s00125-016-4098-x
52. Mielke MM, Milic NM, Weissgerber TL, White WM, Kantarci K, Mosley TH et al. Impaired cognition and brain atrophy decades after hypertensive pregnancy disorders. *Circ Cardiovasc Qualit Outcom*. 2016;9(2 Suppl 1):70–76. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002461
53. Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL et al. Impact of a history of hypertension in pregnancy on later diagnosis of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e007584. doi:10.1161/JAHA.117.007584
54. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002–2006. doi:10.1016/S0140-6736(00)
55. Гайсин И. П., Валева Р. М., Максимов Н. И. Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(5):590–597. [Gaisin IR, Valeeva RM, Maksimov NI. Cardiorenal continuum of pregnant women with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(5):590–597. In Russian].
56. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1–19. doi:10.1007/s10654-013-9762-6
57. Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circulat*. 2014;23(3):203–212. doi:10.1016/j.hlc.2013.10.087
58. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56(1):166–171. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.15007
59. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101(6):442–446. doi:10.1136/heartjnl-2014-306571
60. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7627):974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
61. Craici IM, Wagner SJ, Hayman SR, Garovic VD. Pre-eclamptic pregnancies: an opportunity to identify women at risk for future cardiovascular disease. *Women's Health (London)*. 2008;4(2):133–135. doi:10.2217/17455057.4.2.133
62. Portelinha A, Cerdeira AS, Belo L, Braga J, Tejera E, Pinto A et al. Haemostatic factors in women with history of preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;124(1):52–56. doi:10.1016/j.thromres.2008.10.005
63. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Deveaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a

systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5): 918–930. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.042

64. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circulat Cardiovasc Quality Outcom.* 2017;10(2): e003497. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497

65. Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaar MC, Lely TA. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. *Clin Cci (Lond).* 2016;130(4):239–246. doi:10.1042/CS20150567

66. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):961–970. doi:10.1097/AOG.0b031e3181bb0dfc

67. Lin YS, Tang CH, Yang CYC, Wu LS, Hung ST, Hwa HL et al. Effect of pre-eclampsia — eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. *American Journal of Cardiology.* 2011;107(2):325–330. doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.073

68. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472

69. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 2015;65(3):600–606. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04850

70. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):523.e1–523.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.015

71. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Kuijk S, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM et al. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women. *Br J Obstet Gynecol.* 2015;122(8):1092–1100. doi:10.1111/1471-0528.13057

72. Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, van Broekhoven V, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(3):491–498. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338

73. Smith GN, Pudwell J, Saade GR. Impact of the new American hypertension guidelines on the prevalence of postpartum hypertension. *Am J Perinat.* 2019;36(4):440–442. doi:10.1055/s-0038-1669441

74. Hauspurg A, Countouris ME, Jeyabalan A, Hubel CA, Roberts JM, Schwarz EB et al. Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women. *Pregn Hypertens.* 2019;15:1–6. doi:10.1016/j.preghy.2018.10.009

75. Levine LD, Nkonde-Price C, Limaye M, Srinivas SK. Factors associated with postpartum follow-up and persistent hypertension among women with severe preeclampsia. *J Perinatol.* 2016;36(12):1079–1082. doi:10.1038/jp.2016.137

76. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

77. Seely EW, Rich-Edwards J, Lui J, Nicklas JM, Saxena A, Tsigas E et al. Risk of future cardiovascular disease in women with prior preeclampsia: a focus group study. *BioMed Central Pregn Childbirth.* 2013;13:240. doi:10.1186/1471-2393-13-240

78. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

79. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ, Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension.* 2003;41(6):1178–1179. doi:10.1161/01.HYP.0000075790.33892.AE

80. Siu AL, U. S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(10):778–786. doi:10.7326/M15-2223

81. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2): S49–S73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98

82. Expert Committee on the Diagnosis, Classification and Treatment of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1): S5–20. doi:10.2337/diacare.26.2007.s5

83. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletins No. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):406–408. doi:10.1097/01.AOG.0000433006.02498

84. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1): S5–S13. doi:10.2337/dc14-S005

85. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2): S102–S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

86. Committee opinion no. 471: Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1241–1244. doi:10.1097/AOG.0b013e3182004fcd

87. U. S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U. S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(8):551–555. doi:10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00009

88. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2): S76–S99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1

89. Artal R, O'Toole M, White S. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med.* 2003;37(1):6–12. doi:10.1136/bjism.37.1.6

90. Berks D, Hoedjes M, Raat H, Franx A, Looman CWN, Van Oostwaard MF et al. Feasibility and effectiveness of a lifestyle intervention after complicated pregnancies to improve risk factors for future cardiometabolic disease. *Pregn Hypertens.* 2019;15:98–107. doi:10.1016/j.preghy.2018.12.004

91. Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, Mackillop LH, Santos M, Velardo C et al. Self-management of postnatal hypertension: the

- SNAP-HT trial. *Hypertension*. 2018;72(2):425–432. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911
92. Гайсин И. Р., Исхакова А. С., Самарцева Е. С., Шамчук О. П. Ведение женщин с артериальной гипертензией после родов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2021;1:35–45. [Gaisin IR, Iskhakova AS, Samartceva ES, Shamchuk OP. Management of women with postpartum arterial hypertension. *Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2021;1:35–45. In Russian].
93. Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: how can the evidence guide postpartum management? *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(12):96. doi:10.1007/s11906-019-0999-7
94. American College of Nurse–Midwives and the National Association of Nurse Practitioners in Women’s Health; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine; Louis JM, Bryant A, Ramos D, Stuebe A, Blackwell SC. Interpregnancy care. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1): B2–B18. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1098
95. Гайсин И. Р., Исхакова А. С. Диагностика и лечение гипертензивных состояний беременности (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2021;27(2):146–169. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-146-169 [Gaisin IR, Iskhakova AS. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy (literature review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):146–169. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-146-169. In Russian].
96. Cifkova R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):384–393. doi:10.1093/ehjcvp/pvz082
97. Стрюк Р. И., Бунин Ю. А., Гурьева В. М., Иртыга О. Б., Коков Л. С., Коломацкая О. Е. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):156–200. [Stryuk RI, Bunin YA, Guryeva VM, Irtyuga OB, Kokov LS, Kolomackaya OE et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):156–200. In Russian].
98. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. 162 с. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. 162 p. In Russian].
99. Ткачева О. Н., Шифман Е. М., Ляшко Е. С., Макаров О. В., Мишина И. Е., Барабашкина А. В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. 2010. 84 с. [Tkacheva ON, Shifman EM, Lyashko ES, Makarov OV, Mishina IE, Varabashkina AV et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. 2010. 84 p. In Russian].
100. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Башмакова Н. В., Белокринницкая Т. Е., Беломестнов С. Р., Братищев И. В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2016. 72 с. [Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinnickaya TE, Belomestnov CR, Bratishchev IV et al. Hypertensive disorders during pregnancy, in labor and post-partum. Pre-eclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (Treatment protocol). 2016. 72 p. In Russian].
101. Чулков В. С., Мартынов А. И., Кокорин В. А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181. [Chulkov VS, Martynov AI, Kokorin VA. Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181. In Russian].
102. Sachs HC; American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132(3):e796–e809. doi:10.1542/peds.2013-1985
103. Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, Notarangelo M, DeAngelis A, Vellone E et al. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeed Med*. 2015;10(10):468–473. doi:10.1089/bfm.2015.0086
104. Countouris ME, Schwarz EB, Rossiter BC, Althouse AD, Berlacher KL, Jeyabalan A et al. Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):241.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.046
105. Bjerrum L, Foged A. Patient information leaflets — helpful guidance or a source of confusion? *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2003;12(1):55–59. doi:10.1002/pds.795
106. Hale TW, Rowe HE. Medications and Mothers’ Milk, 16<sup>th</sup> ed. Hale Publishing LP, Amarillo, TX, 2014.
107. Breitzka RL, Sandritter TL, Hatzopoulos FK. Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant. *J Hum Lact*. 1997;13(2):155–158. doi:10.1177/089033449701300219
108. Гайсин И. Р., Исхакова А. С. Ведение женщин с болезнями системы кровообращения во время беременности и после родов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2019;3:39–43. [Gaisin IR, Iskhakova AS. Management of circulatory system diseases during pregnancy and post-partum period. *Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2019;3:39–43. In Russian].
109. National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database LactMed. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/#IX-P> (accessed January 14, 2021).
110. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregn*. 2002;21(1):85–95. doi:10.1081/PRG-120002912
111. Newton ER, Hale TW. Drugs in breast milk. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(4):868–884. doi:10.1097/GFR.000000000000142
112. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Australian Prescriber*. 2015;38(5):156–159. doi:10.18773/austprescr.2015.056. Erratum in: *Australian Prescriber*. 2016;39(1):27. doi:10.18773/austprescr.2016.018
113. Datta P, Baker T, Hale TW. Balancing the use of medications while maintaining breastfeeding. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):367–382. doi:10.1016/j.clp.2019.02.007
114. Исхакова А. С., Гайсин И. Р. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин с поражением почек, перенесших преэклампсию. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2018;2:49–51. [Iskhakova AS, Gaisin IR. The peculiarities of treating hypertension in women with kidney disorders after pre-eclampsia. *Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2018;2:49–51. In Russian].
115. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2012;46(10):1419–1424. doi:10.1345/aph.1R202

116. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(12):718–729. doi:10.1038/nrcardio.2015.172
117. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkwerweerd B et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):463–471. doi:10.1111/1471-0528.12066
118. Holmsen ST, Bakkebo T, Seferowicz M, Retterstøl K. Statins and breastfeeding in familial hypercholesterolaemia. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2017;137(10):686–687. doi:10.4045/tidsskr.16.0838
119. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
120. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
121. Groenhouf TKJ, Zoet GA, Franx A, Gansevoort RT, Bots ML, Groen H et al. Trajectory of cardiovascular risk factors after hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension.* 2019;73(1):171–178. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11726
122. Miller EC, Boehme AK, Chung NT, Wang SS, Lacey JV, Lakshminarayan K et al. Aspirin reduces long-term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy. *Neurology.* 2019;92(4):e305–e316. doi:10.1212/WNL.0000000000006815
123. Гайсин И. Р., Исхакова А. С., Шамчук О. П., Самарцева Е. С. Новые подходы к классификации, диагностике и лечению гипертензивных состояний беременности. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* 2020;4:27–35. [Gaisin IR, Iskhakova AS, Shamchuk OP, Samartceva ES. New approaches to classification, diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples.* 2020;4:27–35. In Russian].
124. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020 Aug 17;S0002-9378(20)30868-1. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.040
125. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):356.e1–356.e15. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.019
126. Deharde D, Klockenbusch W, Schmitz R, Brand M, Köster HA, Oelmeier de Murcia K. Hydroxychloroquine as a preventive and therapeutic option in preeclampsia — a literature review. *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* 2020;80(7):679–685. doi:10.1055/a-1170-5145
127. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021 May 24;S0002-9378(21)00584-6. doi:10.1016/j.ajog.2021.05.018
128. Smith GN. The Maternal Health Clinic: improving women's cardiovascular health. *Sem Perinatol.* 2015;39(4):316–319. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.012
129. Celi AC, Seely EW, Wang P, Thomas AM, Wilkins-Haug LE. Caring for women after hypertensive pregnancies and beyond: implementation and integration of a postpartum transition clinic. *Mat Child Health J.* 2019;23(11):1459–1466. doi:10.1007/s10995-019-02768-7
130. Spaan J, Peeters L, Spaanderman M, Brown M. Cardiovascular risk management after a hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension.* 2012;60(6):1368–1373. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198812
131. Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, Cho CKJ, Smith GN. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):438.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.001
132. Al-Nashi M, Eriksson MJ, Östlund E, Bremme K, Kahan T. Cardiac structure and function, and ventricular-arterial interaction 11 years following a pregnancy with preeclampsia. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(4):297–306. doi:10.1016/j.jash.2016.01.012
133. Mavrogeni S, Katsi V, Vartela V, Noutsias M, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G et al. The emerging role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of hypertensive heart disease. *BioMed Central Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):132. doi:10.1186/s12872-017-0556-8
134. Гайсин И. Р., Валеева Р. М., Шилина Л. В., Чернышева Н. Ю., Максимов Н. И. Система оказания кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;5(1):6–11. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-6-11. [Gaisin IR, Valeeva RM, Shilina LV, Chernisheva NYu, Maksimov NI. Cardiological management of pregnant women in the Udmurt Republic. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(1):6–11. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-6-11. In Russian].
135. Гайсин И. Р., Валеева Р. М., Шилина Л. В., Черных Ю. В., Вавилкина Ж. В., Исхакова А. С. Эффективность специализированной помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией в Удмуртской Республике. *Практическая медицина.* 2015;2(3):67–73. [Gaisin IR, Valeeva RM, Shilina LV, Chernykh YV, Vavilkina ZV, Iskhakova AS. Effectiveness of specialized management for pregnant women with cardiovascular pathology in the Udmurt Republic. *Prakticheskaya Medicina = Practical Medicine.* 2015;2(3):67–73. In Russian].

#### Информация об авторах

Гайсин Ильшат Равилевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО Ижевская ГМА МЗ РФ;

Исхакова Альфия Сабитовна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии специализированной поликлиники БУЗ «Республиканский клинико-диагностический центр» МЗ УР.

Смирнова Екатерина Сергеевна — врач-кардиолог женского кардиологического отделения БУЗ «Республиканский клинико-диагностический центр» МЗ УР.

#### Author information

Ilshat R. Gaisin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases with the Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Izhevsk State Medical Academy;

Alfiya S. Iskhakova, MD, Cardiologist, Outpatient Department of Arterial Hypertension, Clinical Diagnostic Centre of the Udmurt Republic;

Ekaterina S. Smirnova, MD, Cardiologist, Department of Women's Cardiology, Clinical Diagnostic Centre of the Udmurt Republic.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.12–008.331.1+618.19:616–006.6]-055.2

## Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении

Т. А. Бродская<sup>1,2</sup>, Б. И. Гельцер<sup>1</sup>, Т. С. Саталкина<sup>1</sup>,  
С. В. Кныш<sup>1,2</sup>, О. И. Шекунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Дальневосточный федеральный университет»,  
Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Тихоокеанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Владивосток, Россия

### Контактная информация:

Бродская Татьяна Александровна,  
ФГАОУ ВО «ДВФУ»,  
о. Русский, п. Аякс, Владивосток,  
Россия, 690922.  
E-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru

Статья поступила в редакцию  
15.02.22 и принята к печати 25.03.22.

### Резюме

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и рака молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее частых клинических вариантов коморбидности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Каждая из этих патологий ассоциирована с факторами риска, большинство из которых являются перекрестными. В обзоре представлен анализ патофизиологических процессов, характеризующих неслучайность сочетания АГ и РМЖ (хроническое системное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, ускоренное клеточное старение и другое). Противоопухолевая терапия РМЖ часто связана с васкулотоксичными эффектами, провоцирующими транзиторное или устойчивое повышение артериального давления. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, развивающиеся на этом фоне, могут препятствовать реализации протоколов противоопухолевой терапии РМЖ. Междисциплинарная кооперация кардиологов и онкологов по фундаментальным и прикладным направлениям коморбидности АГ и РМЖ позволит персонифицировать алгоритмы профилактики, диагностики и лечения этих патологий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рак молочной железы, коморбидность, кардиоваскулярная токсичность, факторы риска

Для цитирования: Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Саталкина Т. С., Кныш С. В., Шекунова О. И. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):147–156. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156

## Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism

T. A. Brodskaya<sup>1,2</sup>, B. I. Geltser<sup>1</sup>, T. S. Satalkina<sup>1</sup>,  
S. V. Knysh<sup>1,2</sup>, O. I. Shekunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Brodskaya,  
Far Eastern Federal University,  
i. Russkiy, v. Ayaks, Vladivostok,  
690922 Russia.  
E-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru

Received 15 February 2022;  
accepted 25 March 2022.

### Abstract

The combination of hypertension (HTN) and breast cancer (BC) is one of the most frequent clinical variants of comorbidity of cardiovascular and oncological diseases. Each of these pathologies is associated with risk factors, which are cross-cutting. The review presents an analysis of pathophysiological processes characterizing the non-randomness of the co-existence of HTN and BC (chronic systemic inflammation, oxidative stress, endothelial and mitochondrial dysfunction, accelerated cellular aging, and other). Antitumor therapy of BC is often associated with vasculotoxic effects that provoke a transient or sustained increase in blood pressure. Adverse cardiovascular events may interfere with the implementation of antitumor therapy of BC. Interdisciplinary cooperation of cardiologists and oncologists in HTN and BC comorbidity will allow personifying algorithms for the prevention, diagnosis and treatment of these pathologies.

**Key words:** hypertension, breast cancer, comorbidity, cardiovascular toxicity, risk factors

*For citation:* Brodskaya TA, Geltser BI, Satalkina TS, Knysh SV, Shekunova OI. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(2):147–156. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156

По данным Всемирной организации здравоохранения, от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно погибает около 18 миллионов человек, а от злокачественных новообразований (ЗНО) — более 9 миллионов [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) доминирует среди патологий системы кровообращения и является ведущей причиной неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3]. В общей популяции она фиксируется у 45% обследованных, а среди женщин — у 41% [4]. Кроме того, АГ относится к наиболее частым сопутствующим заболеваниям у женщин с установленным диагнозом «рак молочной железы (РМЖ)», который является наиболее распространенным ЗНО в этой популяции [5]. Доля случаев РМЖ в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации составляет 21,2% [6]. АГ имеет место у 29% больных ЗНО до

начала противоопухолевой терапии, а при ее применении этот показатель достигает 80% [7]. Клиническое значение коморбидности АГ и РМЖ постоянно возрастает из-за все большей распространенности этих заболеваний и увеличения продолжительности жизни онкологических больных [8]. Показано, в частности, что у больных с РМЖ 1 из 3,3 случая смерти связан с патологией системы кровообращения и только 1 из 31,5 смертей ассоциирована непосредственно с РМЖ [9]. В сравнительном исследовании сердечно-сосудистых исходов у женщин с РМЖ и в популяции без РМЖ было показано, что у излечившихся от данного заболевания риск сердечно-сосудистой смертности в 1,8 раза выше, чем у женщин без ЗНО в анамнезе [10]. Это обусловлено профилем и тяжестью сердечно-сосудистой коморбидности, а также кардиотоксичностью ряда

противоопухолевых препаратов, лучевой терапии или их комбинаций [11–13].

Анализ публикационной активности по этой проблеме демонстрирует возрастающий интерес исследователей к различным клинико-патогенетическим аспектам сочетания АГ и РМЖ. Только по запросу “breast cancer + arterial hypertension” ресурс PubMed предлагает 804 публикации, из которых более 130 — за 2020–2021 годы. Наибольшее число исследований посвящено механизмам развития АГ на фоне лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ. При этом особое внимание уделяется гипертензивным эффектам ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов [14–16]. Меньшее количество исследований посвящено впервые выявленной АГ у больных ЗНО и еще меньше — онкологическим заболеваниям, развившимся на фоне ранее существующей АГ. В этих работах анализируются патофизиологические процессы, определяющие клинические особенности коморбидности, а также технологии прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных с сочетанием РМЖ и АГ. В ряде работ показано, что при наличии перекрестных факторов риска (ФР) у больных РМЖ ускоряется развитие АГ и возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых причин [11, 17]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у 33 % женщин с РМЖ и исходной нормотензией через 3–5 лет развивается АГ [18]. Одно из первых исследований, в котором приведены данные о роли АГ в увеличении риска развития и смертности от ЗНО, относится к 1975 году [19]. В этой работе у 1233 мужчин в течение 14-летнего проспективного наблюдения была обнаружена взаимосвязь между АГ, колоректальным раком и его исходами.

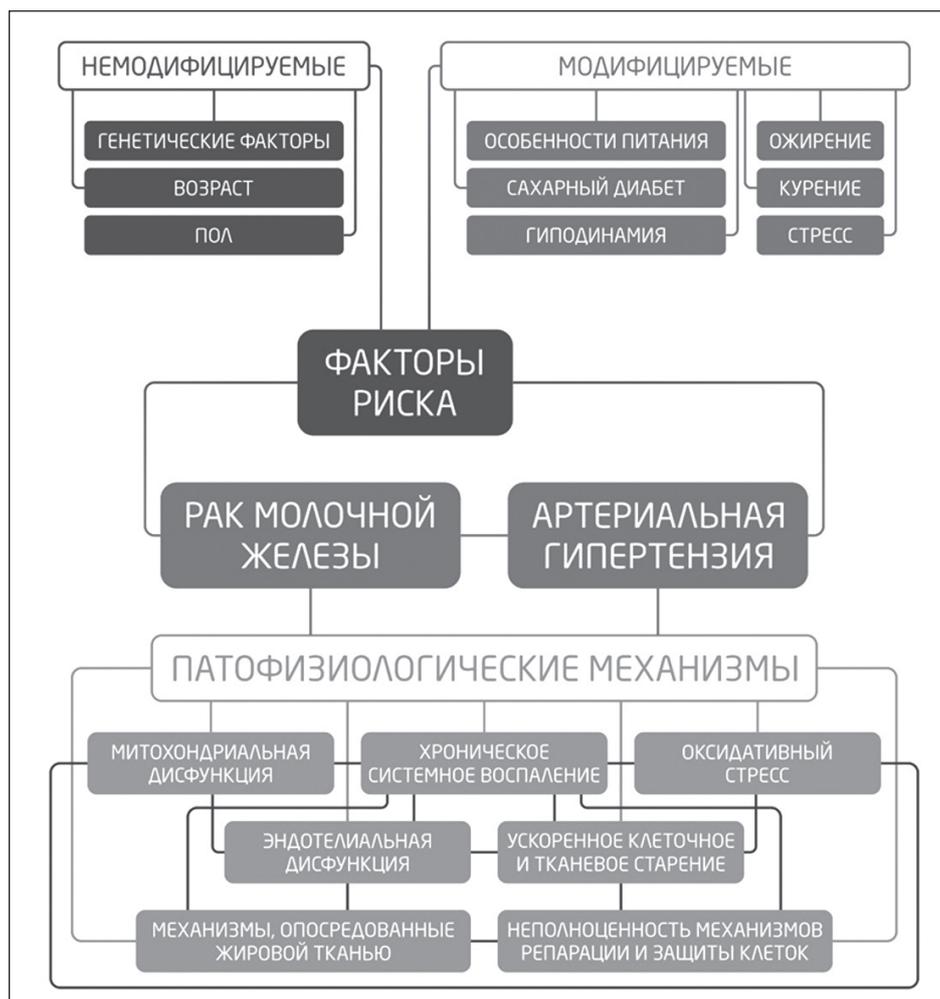
В другом проспективном исследовании, опубликованном в 2005 году (20529 человек с горизонтом наблюдения 16 лет), было установлено, что определенные типы ЗНО (почечно-клеточный рак и рак эндометрия) чаще встречаются среди пациентов с АГ [20]. Позднее было показано, что «фоновая» АГ является одним из ФР РМЖ, а распространенность их коморбидного течения увеличивается с возрастом [21]. В одном из метаанализов была подтверждена прямая взаимосвязь АГ с раком эндометрия и РМЖ [22]. В другом исследовании установлено, что у женщин в постменопаузе распространенность АГ и РМЖ положительно коррелировала, а в пременопаузе такая связь отсутствовала. Указано, что у женщин с АГ в постменопаузе риск РМЖ возрастает на 15 % [23]. К причинам увеличения случаев коморбидности в постменопаузальном периоде относят снижение уровня эстрогенов и избыточную массу тела [24].

Учитывая высокую распространенность сочетания АГ и РМЖ, всем пациентам, получающим противоопухолевую терапию, необходимо проводить скрининг АГ на этапах диагностики, лечения и диспансерного наблюдения [25]. До начала терапии РМЖ необходимо оценить сердечно-сосудистый риск, наличие ФР, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния, а также подобрать антигипертензивную терапию [26]. Важным аспектом данной проблемы является вероятность наличия у определенной группы пациентов с РМЖ «маскированной» АГ, которая характеризуется латентным течением, субклиническим поражением органов-мишеней и увеличением риска сердечно-сосудистых событий [27]. Самоконтроль уровня артериального давления (АД) или его суточное мониторирование позволяет не только выявить «маскированную» АГ, но и оценить эффективность антигипертензивной терапии [28]. В соответствии с рекомендациями российских экспертов по сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии контроль АД необходимо осуществлять как минимум за 3 дня до начала химиотерапии и на этапах ее проведения [25]. Целевой уровень АД должен соответствовать таковому в общей популяции, а выбор антигипертензивной терапии — клиническим рекомендациям по лечению АГ. Раннее выявление АГ и ее адекватная терапия позволят избежать редукции дозы противоопухолевых препаратов и прекращения лечения РМЖ.

#### **Факторы риска и патофизиологические детерминанты коморбидности артериальной гипертензии и рака молочной железы**

В настоящее время обсуждается роль отдельных ФР и их комбинаций, ассоциированных как с АГ, так и с РМЖ (рис.). Поскольку многие ФР этих заболеваний тесно взаимосвязаны между собой, трудно оценить их индивидуальный вклад в индукцию коморбидности. Известно, что данные заболевания ассоциируются со сложными паттернами генетической предрасположенности [29]. Например, мутации в генах BRCA 1/2, связанные с повышенным риском РМЖ, нарушают процесс репарации ДНК, вызывая тем самым апоптоз во всех типах клеток, включая эндотелиальные и опухолевые [30]. Эти изменения в системе репарации ДНК могут быть одной из причин дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудов, индуцирующих развитие АГ [31]. Особенности питания (избыточное употребление поваренной соли, обработанного красного мяса, продуктов с высоким содержанием животного жира и другого) являются одним из модифицируемых ФР АГ и РМЖ, а также фактором, способствующим

**Рисунок. Перекрестное взаимодействие факторов риска и механизмов патогенеза рака молочной железы и артериальной гипертензии**



ожирению, дислипидемии, сахарному диабету (СД) [32]. В исследовании NHS (Nurses' Health Study) было показано, что диета, связанная с высоким потреблением овощей, фруктов, рыбы, мяса птицы и цельнозерновых, ассоциирована со снижением распространенности АГ [33]. На риск развития РМЖ также влияет структура питания: в странах с высокой заболеваемостью РМЖ продукты животного происхождения употребляют в 1,5 раза больше, чем в странах с низкой частотой РМЖ [34]. Существуют убедительные доказательства, подтверждающие увеличение риска АГ и РМЖ при малоподвижном образе жизни (физическая активность < 150 мин/нед) [35, 36]. Обсуждается несколько механизмов влияния физической активности на ограничение риска РМЖ, включающие снижение объема жировой ткани, эстрогенов и провоспалительных медиаторов [36]. Результаты исследования NHS II показали, что оптимальная физическая нагрузка в возрасте от 14 до 17 лет снижает риск развития РМЖ в менопаузе на 15% [37]. Табакокурение является ФР не только АГ, но и РМЖ, что подтверждено рядом исследо-

ваний [38, 39]. Показано, в частности, увеличение вероятности РМЖ у женщин в менопаузе, которые были активными курильщиками или начали курить до первой беременности [40]. Возраст менархе и менопаузы является дополнительным триггером РМЖ и АГ. Женщины, у которых фиксировалось раннее начало менструаций, имеют повышенный риск развития РМЖ и более высокую вероятность развития АГ [41, 42]. У женщин с ранней менопаузой возрастает кардиоваскулярный риск, но ограничивается вероятность развития РМЖ [43]. У больных СД возрастает риск развития как АГ, так и РМЖ [44, 45]. К основным механизмам коморбидности в этих случаях относят хроническое системное воспаление (ХСВ) и окислительный стресс, связанные с гипергликемией [45]. Кроме того, в ряде работ было показано, что изолированная инсулинотерапия или ее сочетание с пероральными сахароснижающими препаратами ассоциированы с повышением риска ЗНО, в том числе РМЖ [46]. Результаты исследований подтверждают наличие взаимосвязи между СД и риском развития РМЖ, объясняя ее повыше-

нием секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), участвующего в процессах клеточной пролиферации и способствующего митозу опухолевых клеток в молочной железе [47]. К известным ФР РМЖ относится инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия при этом ассоциирована с избыточной секрецией яичниками андрогенов и ингибированием синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению концентрации эстрогенов, индуцирующих онкогенную активность [48]. Известна роль стрессовых факторов в патогенезе АГ и РМЖ [49–51]. Вне зависимости от характера воздействующих стрессоров, реакция организма на контакт с ними однотипна: активация симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, приводящая к высвобождению катехоламинов и кортизола. Исследования в области молекулярной биологии продемонстрировали патофизиологические эффекты его воздействия на активность эстрогена в молочных железах. Показано ингибирующее действие кортизола на способность клеток к апоптозу и репарации ДНК, а также его негативное влияние на местный иммунитет, что инициирует проонкогенные изменения в молочных железах [50, 51]. Описана роль дисбаланса вегетативной нервной системы как маркера сердечно-сосудистого риска у больных РМЖ [52]. Чрезмерная активация симпатического и торможение парасимпатического звена вегетативной нервной системы способствуют развитию АГ и относятся к факторам онкогенеза, в том числе РМЖ [52, 53]. Дистресс, связанный с диагнозом ЗНО, также активирует адренергические механизмы, провоцирующие повышение АД и усугубляющие течение онкологического процесса [49].

В научной литературе обсуждается патогенетическое значение жировой ткани в развитии РМЖ и АГ. Ожирение ассоциировано с инсулинорезистентностью, субклиническим ХСВ, нарушением обмена половых гормонов, активацией системы эндоканнабиноида в висцеральной жировой ткани и другим [54–56]. Известно, что жировая ткань в постменопаузе становится источником эстрогена, продуцируемого висцеральными адипоцитами [57]. Следовательно, ожирение характеризуется повышенной концентрацией эстрогенов, создавая дополнительный риск избыточной стимуляции их рецепторов в молочных железах [58]. Провоспалительные цитокины, ассоциированные с адипоцитами, обладают антиапоптозным и проангиогенным эффектами, которые способствуют опухолевому росту [54, 59]. Лептин, в свою очередь, повышает активность симпатoadrenalовых реакций, способствует формированию инсулинорезистентности и ХСВ, по-

вышая риск развития АГ [55]. Было показано, что ХСВ связано с активацией передачи сигналов NF-κB и повышением уровня ароматазы — фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены в жировой ткани [60]. Регулирование синтеза ароматазы в стромальных клетках жировой ткани молочной железы в ответ на избыточную секрецию медиаторов воспаления находится под контролем сложных сигнальных путей, включая метаболические пути с участием LKB1/AMPK, p53, HIF1α и PKM2 [61]. Воспаление в микросреде опухоли способствует злокачественной трансформации клеток, канцерогенезу и прогрессированию рака [62].

К фундаментальным механизмам коморбидности относят подавление процессов апоптоза, связанного с регуляцией клеточного цикла [63]. Это объясняется нарушением механизмов клеточного и тканевого старения, опосредованных митохондриальной дисфункцией и активацией клеточного метаболизма [64, 65]. Среди механизмов ускоренного старения, типичных для большинства хронических неинфекционных заболеваний, в том числе АГ и РМЖ, особое значение принадлежит геномной нестабильности, ускорению процессов укорочения теломер, эпигенетическим изменениям, потере протеостаза, утрате межклеточной коммуникации, истощению пула стволовых клеток и расширению пула стареющих клеток, митохондриальной дисфункции. Известно, что митохондрии являются ключевыми регуляторами окислительно-восстановительного гомеостаза, выживания и пролиферации клеток. В неблагоприятных условиях при воздействии стрессогенных факторов они играют ведущую роль в инициации программируемой клеточной гибели путем апоптоза, некроза/некроптоза и пироптоза [64]. Таким образом, проблема коморбидности АГ и РМЖ находится в зоне активной дискуссии и требует дальнейшего изучения для более точной оценки патогенетических механизмов неслучайного сочетания этих заболеваний.

#### **Артериальная гипертензия, индуцированная противоопухолевой терапией рака молочной железы**

В клинической медицине, в том числе в онкологии, все больше внимания уделяется проблеме лекарственной ятрогении, под которой понимают неблагоприятные для организма человека реакции, возникающие на фоне фармакотерапии [66]. АГ относится к одним из наиболее частых побочных эффектов противоопухолевой терапии [5]. Препараты, используемые для лечения РМЖ, способны не только провоцировать развитие «новой» АГ, но и ухудшать клиническое течение ранее хорошо контролируемой гипертензии.

Бевацизумаб, относящийся к ингибиторам фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), является одним из таргетных препаратов для лечения HER-2-негативного, в том числе тройного негативного РМЖ [67]. Наиболее частым и типичным побочным эффектом при применении ингибиторов VEGF является АГ, которая может развиться сразу после начала лечения или в течение года. Частота ее возникновения при применении различных ингибиторов VEGF различается и находится в диапазоне 17–80% [25]. Патогенетические механизмы ятрогенной АГ связаны с повышенной секрецией эндотелина-1, эндотелиальной дисфункцией, сокращением синтеза оксида азота и вазоконстрикцией [68]. Рецепторы VEGF экспрессируются в подоцитах почек, а ингибирование VEGF может приводить к повреждению клубочков, что способствует протеинурии и повышению АД [69]. Показано, что торможение сигналов рецепторов VEGF усиливает окислительный дисбаланс за счет избыточного синтеза активных форм кислорода и повреждения эндотелиальных клеток [70]. Ингибиторы VEGF способствуют апоптозу эндотелиоцитов, сокращению плотности капиллярной сети и увеличению периферического сосудистого сопротивления, которое может быть как обратимым, так и необратимым после отмены препарата [71]. Чаще всего повышение АД фиксируется в течение первого цикла терапии, а после прекращения приема этих препаратов АД возвращается к исходному уровню. К ФР развития АГ, индуцированной ингибиторами VEGF, относят ожирение, ранее диагностированную АГ, «маскированную» АГ, СД, субклиническое поражение органов-мишеней [71, 72].

Алкилирующие агенты (циклофосфамид и цисплатин) широко используются для лечения РМЖ. Противоопухолевый механизм их действия связан со способностью вступать в ковалентные связи с участками ДНК или РНК и блокировать митоз опухолевых клеток. Эти химиопрепараты по данным ряда исследований могут провоцировать повышение АД и развитие кардиотоксических эффектов [73, 74]. Предполагается, что основным механизмом АГ, вызванной данными препаратами, является окислительное повреждение эндотелиальных клеток и аномальное ремоделирование сосудов [75]. К другим механизмам относят нефротоксические эффекты с задержкой натрия и гиперволемией [76]. Данные экспериментальных исследований демонстрировали повреждение эндотелия сосудов и активацию ренин-ангиотензиновой системы у животных, получавших циклофосфамид. Вместе с тем этот препарат не был идентифицирован как независимый предиктор АГ у выживших животных [77].

Антимикротрубочковые агенты, представленные таксанами (паклитаксел, доцетаксел) и алкалоидами барвинка (винорельбин), активно используются в лечении множества опухолей, включая РМЖ. Основным механизмом их противоопухолевого действия связан с воздействием на тубулин, что приводит к нарушению образования митотического веретена деления в опухолевых клетках, блокированию пролиферации путем остановки клеточного цикла и индукции апоптоза [78]. Эти препараты оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки, приводя к дисфункции эндотелия, что способствует нежелательным сердечно-сосудистым эффектам, в том числе повышению АД [79, 80].

Антрациклины и трастузумаб широко используются в терапии РМЖ, в неадьювантном и адьювантном режимах, а также при метастатическом процессе. Известно, что химиотерапия на основе антрациклинов может провоцировать повреждение сердца с развитием тяжелой хронической сердечной недостаточности [81]. Наличие исходной АГ, особенно неконтролируемой, значительно увеличивает риск кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией [5, 7]. У пациентов с АГ риск развития хронической сердечной недостаточности был на 58% выше, чем у больных с нормотензией [82].

### Заключение

Сочетание АГ и РМЖ у женщин является одним из наиболее частых клинических вариантов коморбидности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В настоящем обзоре систематизированы данные по этой проблеме с обсуждением общих ФР, патофизиологических механизмов, отражающих взаимосвязь и неслучайность сочетания АГ и РМЖ. К типовым патологическим процессам, объединяющим эти заболевания, относят ХСВ, окислительный стресс, эндотелиальную и митохондриальную дисфункцию, нарушения вегетативной регуляции, ускоренное клеточное старение и другое. Взаимосвязанные молекулярно-биологические пути развития данных патологий требуют дальнейшего тщательного изучения для более углубленного понимания коморбидности АГ и РМЖ. По данным ряда исследований, АГ позиционируется как независимый ФР определенных типов ЗНО, включая РМЖ, что определяет актуальность ее ранней диагностики и лечения. Необходимо учитывать, что противоопухолевая терапия РМЖ связана с васкулотоксическими эффектами, провоцирующими транзиторное или стойкое повышение АД, что требует систематического контроля за его уровнем на различных этапах лечения, реабилитации и диспансерного наблюд-

ния. Наиболее драматичной выглядит ситуация, когда у пациента развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события, не позволяющие продолжить эффективное лечение РМЖ. Междисциплинарная кооперация кардиологов и онкологов по фундаментальным и прикладным направлениям коморбидности АГ и РМЖ позволит персонализировать алгоритмы профилактики, диагностики и лечения этих патологий.

### Финансирование / Financing

При частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19–29–01077. / With partial financial support from the Russian Foundation for Basic Research in the framework of scientific project No. 19–29–01077.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Amirati E, Baddour LM et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223–237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol.* 2019;281:133–139. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.082
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. 252 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). М.: P. Hertsen MORI — branch of the “NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 252 p. In Russian].
- Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):263–265.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289. doi:10.3322/caac.21349
- Gernaat SAM, Ho P J, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(3):537–555. doi:10.1007/s10549-017-4282-9
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology.* 2016;27(1):6–13. doi:10.1097/EDE.0000000000000394
- Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):337–350. doi:10.3322/caac.21342
- Lüscher TF. Tumours and the heart: common risk factors, chemotherapy, and radiation. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2737–2738. doi:10.1093/eurheartj/ehw451
- Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):238–251. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.009
- Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):904–914. doi:10.1093/cvr/cvz022
- Escalante CP, Zalpour A. Vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension: basics for primary care providers. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:816897. doi:10.4061/2011/816897
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
- Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):900–907. doi:10.1016/j.cjca.2016.04.008
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens.* 2013;2013:379252. doi:10.1155/2013/379252
- Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood pressure: a risk factor for cancer mortality. *Lancet.* 1975;1(7915):1051–1056. doi:10.1016/s0140-6736(75)91826-7
- Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens.* 2005;19(5):373–379. doi:10.1038/sj.jhh.1001834
- Podkowa N, Komasińska P, Roszak M, Gryczka R, Grodecka-Gazdecka S, Łacka K. Health behaviours among women diagnosed with breast tumours. *Pol Merkuriusz Lekarski.* 2014;37(219):153–158.
- Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2019;9(1):8565. doi:10.1038/s41598-019-45014-4
- Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44877. doi:10.1038/srep44877
- Wang W, He Q, Zhang H, Zhuang C, Wang Q, Li C et al. A narrative review on the interaction between genes and the treatment of hypertension and breast cancer. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):894. doi:10.21037/atm-21-2133
- Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Баранова И. В. и др. Согла-

сованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703. In Russian].

26. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертонии. *Артериальная гипертония*. 2018;24(4):384–395. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395. [Kobalava ZD, Shavarova EK. Hypertension related to the antitumor treatment with angiogenesis inhibitors: an iatrogenic hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(4):384–395. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-384-395. In Russian].

27. Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С. Маскированная артериальная гипертония: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. [Gel'tser BI, Kotel'nikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology I*. 2019;(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. In Russian].

28. Ощепкова Е. В., Авалян А. А., Рогоза А. Н., Гориева Ш. Б., Саидова М. А., Чазова И. Е. Неконтролируемая артериальная гипертония у больных раком молочной железы и риск развития кардиотоксичности при антрациклинсодержащей химиотерапии. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):38–44. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190614. [Oshchepkova EV, Avalyan AA, Rogoza AN, Gorieva SB, Saidova MA, Chazova IE. Uncontrolled arterial hypertension in patients with breast cancer and the risk of developing cardiotoxicity with anthracycline-containing chemotherapy. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(4):38–44. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190614. In Russian].

29. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30–e66. doi:10.1161/CIR.0000000000000556

30. van Westerop LLM, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, de Hullu JA, Maas AHM. Cardiovascular risk of BRCA1/2 mutation carriers: a review. *Maturitas*. 2016;91:135–139. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.012

31. Arts-de Jong M, Maas AH, Massuger LF, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. BRCA1/2 mutation carriers are potentially at higher cardiovascular risk. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(2):159–171. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.01.008

32. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30–67. doi:10.3322/caac.20140

33. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation*. 2008;118(3):230–237. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771881

34. Радкевич Л. А., Радкевич Д. А. Структура питания и риск рака молочной железы. *Научно-практический медицинский журнал*. 2016;3(3):30–41. doi:10.17709/2409-2231-2016-3-3-3. [Radkevich LA, Radkevich, DA. The dietary patterns and the risk of breast cancer. *Res Pract Med J*. 2016;3(3):30–41. doi:10.17709/2409-2231-2016-3-3-3. In Russian].

35. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219–229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9

36. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Smit E, Winters-Stone KM. Physical activity and breast cancer risk. *J Exers Sci Fit*. 2012;10:1–7. doi:10.1016/j.jesf.2012.04.004

37. Boeke CE, Eliassen AH, Oh H, Spiegelman D, Willett WC, Tamimi RM. Adolescent physical activity in relation to breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):715–724. doi:10.1007/s10549-014-2919-5

38. Kaplan RC, Baldoni PL, Strizich GM, Pérez-Stable EJ, Saccone NL, Peralta CA et al. Current smoking raises risk of incident hypertension: Hispanic Community Health Study — Study of Latinos. *Am J Hypertens*. 2021;34(2):190–197. doi:10.1093/ajh/hpaa152

39. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):125–133. doi:10.1001/archinternmed.2010.503

40. Cotterchio M, Mirea L, Ozcelik H, Kreiger N. Active cigarette smoking, variants in carcinogen metabolism genes and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in Ontario, Canada. *Breast J*. 2014;20(5):468–480. doi:10.1111/tbj.12304

41. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):29–40. doi:10.1093/aje/kwu113

42. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol*. 2012;22(10):717–722. doi:10.1016/j.annepidem.2012.08.002

43. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012;19(10):1081–1087. doi:10.1097/gme.0b013e3182517bd0

44. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575–584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005

45. Biello F, Platini F, D'Avanzo F, Cattrini C, Mennitto A, Genestroni S et al. Insulin/IGF axis in breast cancer: clinical evidence and translational insights. *Biomolecules*. 2021;11(1):125. doi:10.3390/biom11010125

46. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, Gallo M, Chiatamone Ranieri S, Greci M et al. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer*. 2017;17(1):703. doi:10.1186/s12885-017-3696-4

47. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. *Mol Cancer*. 2015;14:43. doi:10.1186/s12943-015-0291-7

48. Мисникова И. В. Сахарный диабет и рак. *Российский медицинский журнал*. 2016;20:1346–1350. [Misnikova IV. Diabetes and cancer. *Russian Medical Journal*. 2016;20:1346–1350. In Russian].

49. Орлова Н. В., Старокожева А. Я., Тимошенко А. В. Психосоциальный стресс в обзоре рекомендаций ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертонии и результатов клинических исследований. *Медицинский алфавит*. 2019;2(30):44–47. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47. [Orlova NV, Starokozheva AY, Timoshchenko AV. Psychoemotional stress in review of ESC/ESH recommendations for treatment of hypertension (2018) and clinical trial results. *Meditsinskii alfavit = Med Alph*. 2019;2(30):44–47. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47. In Russian].

50. Antonova L, Aronson K, Mueller CR. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):208. doi:10.1186/bcr2836
51. Chiriac VF, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. *Clujul Med.* 2018;91(1):18–26. doi:10.15386/cjmed-924
52. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J.* 2015;170(2):231–241. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.014
53. Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, Kanzaki A, Kakutani-Natayama M, Okazaki H et al. Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HS-CAA study. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):409–414. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.032
54. Салухов В. В., Кадин Д. В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;4:94–102. doi:10.21518/2079-701X-2019-4-94-102 [Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Med Sovet.* 2019;4:94–102. doi:10.21518/2079-701X-2019-4-94-102. In Russian].
55. Новиков С. Ю., Шумилов П. В., Шестопалов А. В., Морено И. Г. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. *Педиатрия.* 2018;97(3):161–166. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-3-161-166. [Novikov SYu, Shumilov PV, Shestopalov AV, Moreno IG. Pathogenetic mechanisms of arterial hypertension associated with obesity. *Pediatria = Pediatrics.* 2018;97(3):161–166. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-3-161-166. In Russian].
56. Rausch LK, Netzer NC, Hoegel J, Pramsöhler S. The link between breast cancer, hypoxia, and adipose tissue. *Front Oncol.* 2017;7:211. doi:10.3389/fonc.2017.00211
57. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C et al. Endogenous hormones breast cancer collaborative group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218–1226. doi:10.1093/jnci/djg022
58. Чагай Н. Б., Мкртумян А. М. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(4):244–251. doi:10.14341/probl9550 [Chagay NB, Mkrtyumyan AM. Methylation of estrogens, obesity and breast cancer. *Problemy Endokrinologii = Issues of Endocrinology.* 2018;64(4):244–251. doi:10.14341/probl9550. In Russian].
59. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the link between obesity and cancer. *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):195–203. doi:10.1007/s13679-017-0263-x
60. Frasar J, El-Shennawy L, Stender JD, Kastrati I. NFκB affects estrogen receptor expression and activity in breast cancer through multiple mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(Pt3(03)):235–239. doi:10.1016/j.mce.2014.09.013
61. Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:90–96. doi:10.1016/j.coph.2016.11.003
62. Gretten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27–41. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
63. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension.* 1996;28(3):321–324. doi:10.1161/01.hyp.28.3.321
64. Zhu Y, Liu X, Ding X, Wang F, Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology.* 2019;20(1):1–16. doi:10.1007/s10522-018-9769-1
65. van der Rijt S, Molenaars M, McIntyre RL, Janssens GE, Houtkooper RH. Integrating the hallmarks of aging throughout the tree of life: a focus on mitochondrial dysfunction. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:594416. doi:10.3389/fcell.2020.594416
66. Дворецкий Л. И. Ятрогенная в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):121–128. doi:10.26442/00403660.2019.01.000041 [Dvoretzkiy LI. Iatrogenia in internist practice. *Ther Arch.* 2019;91(1):121–128. doi:10.26442/00403660.2019.01.000041. In Russian].
67. Тюляндин С. А., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. *Практические рекомендации.* 2021;11:09. [Tyulyandin SA, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Stenina MB et al. Practice guidelines for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors. Practice guidelines.* 2021;11:09. In Russian].
68. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ickler TA, Gould ER, Brown J et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
69. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptor tyrosine kinase inhibition: effects on renal function. *Hypertension.* 2017: HYPERTENSIONAHA.117.09275. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09275
70. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, Alves-Lopes R, Cameron AC, Volpe M et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) inhibition induces cardiovascular damage via redox-sensitive processes. *Hypertension.* 2018;71(4):638–647. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10490
71. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther.* 2018;182:152–160. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
72. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer.* 2015;121(2):311–319. doi:10.1002/cncr.28972
73. Małyszko J, Małyszko M, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension in malignancy—an underappreciated problem. *Oncotarget.* 2018;9(29):20855–20871. doi:10.18632/oncotarget.25024
74. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):238–251. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.009
75. Soulati A, Mountziou G, Aygerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos MA et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):473–83. doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.002
76. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):852–862. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.023
77. Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, Sadeghi B, Sällström J, Hulténby K et al. Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One.* 2012;7(1):e30897. doi:10.1371/journal.pone.0030897
78. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anti-cancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):253–265. doi:10.1038/nrc1317
79. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *CardioOncol.* 2021;7(1):14. doi:10.1186/s40959-021-00101-2
80. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Willemsse PH et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and

bleomycin. *J Clin Oncol.* 1989;7(8):1099–1104. doi:10.1200/JCO.1989.7.8.1099

81. Hildebrandt MAT, Reyes M, Wu X, Pu X, Thompson KA, Ma J et al. Hypertension susceptibility loci are associated with anthracycline-related cardiotoxicity in long-term childhood cancer survivors. *Sci Rep.* 2017;7(1):9698. doi:10.1038/s41598-017-09517-2

82. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808–2815. doi:10.1200/JCO.2006.10.4976

#### Информация об авторах

Бродская Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент, директор Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», профессор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9836-6339, e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru;

Гельцер Борис Израйлевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0002-9250-557X, e-mail: geltser.bi@dvfu.ru;

Саталкина Татьяна Сергеевна — аспирант Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0002-5192-4911, e-mail: satalkina.ts@dvfu.ru;

Кныш Сергей Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4571-1749, e-mail: knysh.sv@dvfu.ru;

Шекунова Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент Департамента клинической медицины Школы медицины, заведующая терапевтическим центром Медицинского центра ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0003-3054-3797, e-mail: shekunova.oi@dvfu.ru.

#### Author information

Tatyana A. Brodskaya, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Director, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, the Far Eastern Federal University, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0002-9836-6339, e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru;

Boris I. Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific Work, School of Medicine, the Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-9250-557X, e-mail: geltser.bi@dvfu.ru;

Tatyana S. Satalkina, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, the Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-5192-4911, e-mail: satalkina.ts@dvfu.ru;

Sergey V. Knysh, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, the Far Eastern Federal University, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, ORCID: 0000-0003-4571-1749, e-mail: knysh.sv@dvfu.ru;

Olga I. Shekunova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Head, Therapeutic Center, Medical Center, the Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0003-3054-3797, e-mail: shekunova.oi@dvfu.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1: [611.018.2 + 611.135:576.385.362]

## Сосудистая кальцификация и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

М. С. Литвинова<sup>1,2</sup>, Л. А. Хаишева<sup>1</sup>,  
С. В. Шлык<sup>1</sup>, И. А. Абоян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

### Контактная информация:

Литвинова Марина Сергеевна,  
МБУЗ КДЦ «Здоровье»,  
21-я линия, д. 8, Ростов-на-Дону,  
Россия, 347532.  
E-mail: litvinova.m.803@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
14.03.22 и принята к печати 06.04.22.

### Резюме

**Актуальность.** Патологическая кальцификация сосудистой стенки при артериальной гипертензии (АГ) изучается учеными во всем мире. Продемонстрирована связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) с развитием кальцификации сосудистой стенки при АГ, в том числе вследствие повышения уровня фактора роста фибробластов (FGF23). **Цель исследования** — оценка частоты развития и выраженности кальцификации грудной аорты, ее взаимосвязь с фактором роста фибробластов и ЭД у пациентов с резистентной АГ. **Материалы и методы.** Включено 92 пациента с резистентной АГ. Всем проводилось: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивалось функциональное состояние эндотелия, кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и сывороточный уровень FGF23. **Результаты.** По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я — лица с контролируемой резистентной АГ (n = 44) и 2-я — пациенты с неконтролируемой (n = 48) резистентной АГ. Во 2-й группе выявлено повышение КИ, нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией, у пациентов обеих групп регистрируются изменения скоростных показателей кровотока. Статистически значимых различий по уровню FGF23 между группами не обнаружено. Выявлена положительная связь КИ с величиной пульсового давления по результатам СМАД (r = 0,49, p = 0,007), длительностью АГ (r = 0,68, p = 0,04) и отрицательная связь с длительностью регулярной антигипертензивной терапии (r = –0,33, p = 0,02), участники с более высоким уровнем FGF23 были старше (r = 0,663, p = 0,006) и имели более длительный анамнез АГ (r = 0,57, p = 0,03). **Заключение.** У пациентов с резистентной АГ наблюдаются нарушение функции эндотелия и кальцификация грудной аорты, более выраженные при недостижении целевого уровня артериального давления. Уровень FGF23 статистически значимо связан с повышением индексов сосудистого сопротивления при доплерографии плечевой артерии и выраженностью кальцификации грудной аорты.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, кальцификация грудной аорты, фактор роста фибробластов

Для цитирования: Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В., Абоян И. А. Сосудистая кальцификация и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):157–166. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-157-166

## Vascular calcification and fibroblast growth factor in resistant hypertension

M. S. Litvinova<sup>1,2</sup>, L. A. Khaisheva<sup>1</sup>,  
S. V. Shlyk<sup>1</sup>, I. A. Aboyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Clinical Diagnostic Center “Health”, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Marina S. Litvinova,  
Clinical Diagnostic Center “Health”,  
8, 21st line, Rostov-on-Don,  
347532 Russia.  
E-mail: litvinova.m.803@mail.ru

Received 14 March 2022;  
accepted 6 April 2022.

### Abstract

**Background.** Pathological vascular calcification in hypertension (HTN) is studied worldwide. The relationship between endothelial dysfunction (ED) and vascular wall calcification in HTN has been demonstrated, and an increase in the level of fibroblast growth factor (FGF23) is considered one of the contributing factors. **The aim of the study** was to assess the incidence and severity of thoracic aortic calcification, and its relationship with fibroblast growth factor and ED in patients with resistant HTN. **Design and methods.** Ninety-two patients with resistant HTN were included. All of them underwent: 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), the assessment of endothelial function, the thoracic aortic calcium (TAC) index using multispiral computed tomography, and the level of FGF23. **Results.** According to the results of ABPM, patients were divided into group 1 with controlled HTN ( $n = 44$ ) and group 2 with uncontrolled ( $n = 48$ ) resistant HTN. In the 2<sup>nd</sup> group, there was an increase in TAC and ED, in both groups, changes in the blood flow velocity were recorded. There were no significant differences in FGF23 levels between the groups. We found a positive relationship between TAC and pulse pressure according to the results of ABPM ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,007$ ), HTN duration ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,04$ ) and a negative relationship with the duration of regular antihypertensive therapy ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ). In addition, participants with higher FGF23 levels were older ( $r = 0,663$ ,  $p = 0,006$ ) and had a longer history of HTN ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,03$ ). **Conclusions.** In patients with resistant HTN, ED and calcification of the thoracic aorta are more pronounced when the target blood pressure level is not achieved. The level of FGF23 is associated with an increase in the resistance indices assessed by dopplerography of the brachial artery and the severity of calcification of the thoracic aorta.

**Key words:** resistant hypertension, endothelial dysfunction, thoracic aortic calcification, fibroblast growth factor

*For citation: Litvinova MS, Khaisheva LA, Shlyk SV, Aboyan IA. Vascular calcification and fibroblast growth factor in resistant hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):157–166. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-157-166*

### Введение

К настоящему времени накоплен значительный объем данных о патологической кальцификации мягких тканей организма, которая наблюдается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска [1, 2]. При этом отдельно выделяют кальцификацию интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и является независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца. Ее развитию способствуют

дислипидемия и провоспалительные факторы [3]. Медиальная кальцификация (склероз Менкеберга) приводит к артериосклерозу, результатом которого являются повышение жесткости сосудистой стенки, увеличение пульсового давления и гипертрофия левого желудочка [4, 5], и, как следствие, сердечная недостаточность [6]. Артериосклероз чаще встречается при сахарном диабете, хронической болезни почек, а также артериальной гипертензии (АГ) [7].

В отличие от ранних представлений о сосудистой кальцификации как пассивном процессе, развива-

ющемся вследствие старения [8], в современном понимании кальциноз сосудов является активным и регулируемым процессом. Решающая роль в регуляции кальцификации сосудистой стенки отводится гладкомышечным клеткам (ГМК) сосудов, которые под воздействием стимулов кальцификации трансформируются в клетки с повышенной экспрессией остеогенных и хондрогенных факторов [1, 9]. Большая часть исследований посвящена изучению гуморальных регуляторов кальцификации. Одним из наиболее изученных является фактор роста фибробластов (FGF23) — фосфатурический белок, высвобождение которого из остеобластов регулируется преимущественно снижением клиренса фосфора [10]. Роль FGF23 в развитии патологической кальцификации убедительно продемонстрирована у пациентов с хронической болезнью почек [10, 11] и сахарным диабетом [10, 12]. При этом в большинстве работ основные патологические эффекты FGF23 зависели от взаимодействия с трансмембранным протеином Klotho, синтезирующимся в дистальных канальцах почек [10, 13]. В общей популяции и у пациентов с АГ также выявлена связь FGF23 с развитием кальцификации сосудистой стенки, однако эффекты были независимы от белка Klotho [14, 15]. Предполагается, что FGF23 способен оказывать прямое воздействие на сосудистую стенку через активацию специфических рецепторов FGFR4, а также стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом выявлено, что повышение FGF23 может происходить под влиянием активных форм кислорода и воспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-6 [16, 17].

В отличие от хронической болезни почек и сахарного диабета, при которых очаги кальцификации формируются преимущественно в местах бифуркаций и резкого сужения сосудов, при АГ более выраженные изменения описаны в грудном отделе аорты [18]. Данный факт может быть объяснен механическим воздействием таких факторов, как скорость кровотока, внутрисосудистое давление и напряжение сдвига [19]. Кроме того, в ходе эмбриогенеза ГМК грудного отдела аорты формируются из клеток нервного гребня, в отличие от ГМК брюшного отдела аорты, происходящих из мезодермы, что может объяснять отличия возможностей фенотипической трансформации ГМК в разных отделах сосудистого русла [20]. Недавние исследования показали, что кальцификация грудной аорты, оцененная с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), является независимым предиктором серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [21].

В свою очередь, физиологическое функционирование ГМК во многом зависит от состояния эндотелия сосудистой стенки, клетки которого являются основными датчиками патологических триггеров. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая при АГ, признается большинством авторов в качестве первичного звена сердечно-сосудистого континуума. В ряде работ продемонстрирована связь ЭД с развитием кальцификации сосудистой стенки у больных АГ [22, 23], в том числе вследствие повышения уровня FGF23 [13, 15]. Однако эти исследования относительно небольшие и сообщают об ограниченном количестве клинически значимых результатов. Кроме того, в доступной литературе нет работ, посвященных изучению артериокальциноза при наиболее тяжелом фенотипе гипертензии — резистентной АГ.

**Цель исследования** — оценка частоты развития и выраженности кальцификации грудной аорты, ее взаимосвязи с фактором роста фибробластов и ЭД у пациентов с резистентной АГ.

#### Материалы и методы

Проведено открытое нерандомизированное одноцентровое исследование на базе МБУЗ КДЦ «Здоровье» Ростова-на-Дону и Ростовского государственного медицинского университета в период с 2017 по 2021 годы. Протокол исследования для пациентов был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. В исследование включено 92 пациента (34 мужчины — 37%) с резистентной АГ (средний возраст пациентов составил  $60,3 \pm 7,5$  года). Диагноз резистентной АГ установлен в соответствии с рекомендациями ESC/ESH (2018) и РКО (2020) [24, 25] после тщательной оценки сопутствующей терапии, способной повлиять на уровень артериального давления (АД) (прием оральных контрацептивов, симпатомиметиков, нестероидных противовоспалительных средств). Перед включением в исследование проводилась оптимизация фармакотерапии в течение 6 месяцев. В этот период пациент посещал врача трижды — через 8 недель, 16 недель и 24 недели. В ходе визитов анализировались приверженность к терапии с помощью краткого лекарственного опросника BMQ (Brief Medication Questionnaire), дневник самоконтроля АД, наличие и выраженность побочных эффектов. В исследование не включали больных с симптоматическими формами АГ, в том числе пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, оцененной по формуле СКД-EPI, а также лиц с сопутствующей патологией (сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, со стабильной

стенокардией III–IV ФК по Канадской классификации, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, желудочковыми нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий).

Для верификации резистентности к лечению на фоне проводимой терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике: измерения АД выполнялись в автоматическом режиме с интервалом 15 минут днем с 07:00 до 22:00 и 30 минут в ночное время с 22:00 до 07:00. При анализе пороги корректировались в соответствии с записями в дневнике. Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 часов, не менее 56 измерений АД и отсутствие пробелов в записи длительностью более 60 минут в дневной период.

Функциональное состояние эндотелия изучали методом ультразвуковой доплерографии по параметру эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по D. S. Celermajer (1992). Исследование выполняли в утренние часы в помещении с комфортной температурой в положении лежа после 5-минутного отдыха. Обязательным условием был отказ от курения в течение не менее 8 часов. Все исследования были выполнены одним и тем же специалистом по стандартным методам [26]. Диаметр плечевой артерии фиксировался в конце диастолы желудочков. После исходного измерения выполнялась компрессия плечевой артерии в течение 3 минут с помощью манжеты механического тонометра. Далее после быстрой декомпрессии выполнялись повторные измерения через 15, 30, 60 и 90 секунд. При этом определяли диаметр плечевой артерии, рассчитывали скоростные гемодинамические показатели:

$V_{ps}$  — пиковая систолическая скорость кровотока;

$V_{ed}$  — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;

TAMX — усредненная максимальная скорость кровотока;

TAV — усредненная по времени средняя скорость кровотока;

RI — индекс резистентности Пурсело (показатель сосудистого сопротивления), рассчитывается по формуле  $RI = (V_s - V_d) / V_s$ ;

PI — пульсаторный индекс Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства артерий и вычисляемый по формуле  $PI = (V_{ps} - V_d) / TAMX$ .

Полученные данные оценивали в процентном отношении к исходным.

Для определения кальциевого индекса (КИ) грудного отдела аорты проводили МСКТ без контрастного усиления с толщиной среза 0,5 мм на 64-спиральном компьютерном томографе (Siemens, Германия) с использованием стандартной укладки пациента. Расчет КИ выполняли по Агатстону, применяя специальное компьютерное обеспечение, как произведение площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU [27].

Сывороточный уровень FGF23 определяли иммуноферментным методом с помощью набора Human FGF23 ELISA Kit. Диапазон измерения 0,1–20 пмоль/л, чувствительность 0,08 пмоль/л. Образцы крови были взяты натощак в процессе плановых биохимических исследований. До оценки образцы хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ , но не более 3 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Нормальный характер распределения был установлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде  $M \pm SD$ , если распределение изучаемых признаков отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для оценки корреляции между рассматриваемыми признаками использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при  $p < 0,05$ . В зависимости от распределения признаков для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни при сравнении 2 независимых групп. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n,%). Для оценки силы корреляционной связи использовали таблицу Чеддока.

## Результаты

Всего обследовано 92 пациента с резистентной АГ — 64 женщины (69,5% обследованных) и 28 мужчин (30,5% обследованных). По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я — лица с контролируемой резистентной АГ (n = 44) и 2-я — пациенты с неконтролируемой (n = 48) резистентной АГ. Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, антропометрическим показателям, основным факторам сердечно-сосудистого риска, длительности АГ, наличию и выраженности поражения органов

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ  
С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)
Возраст, годы, ДИ	69 [57,0; 76,0]	66 [56,0; 74,0]
Пол (мужской), n (%)	8 (18,1)	9 (18,75)
Отягощенная наследственность, n (%)	18 (41,8)	25 (51,0)
Длительность АГ, годы	9,6 ± 4,5	10,2 ± 5,3
Количество принимаемых препаратов	5,19 ± 0,31	5,23 ± 0,45
Длительность терапии, годы	7,2 ± 2,4	4,9 ± 3,1*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , ДИ	31,91 [29,71; 32,11]	32,17 [32,11; 34,63]
ОТ, см, ДИ	84,46 [70,08; 99,84]	86,21 [76,55; 101,87]
Курение, n (%)	7 (15,9)	8 (16,6)
САД, мм рт. ст., ДИ	127,46 [124,51; 130,41]	147,48 [145,35; 149,61]*
ДАД, мм рт. ст., ДИ	75,02 [71,17; 85,0]	84,56 [81,19; 87,93]*
ЧСС, уд/мин	75,84 ± 8,54	73,74 ± 9,32
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , ДИ	82,66 [78,12; 87,64]	80,62 [76,33; 86,51]
ОХС, ммоль/л	5,95 ± 2,2	5,98 ± 2,4
ЛПНП, ммоль/л	3,99 ± 1,05	4,16 ± 1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,52	1,35 ± 0,56
ТГ, ммоль/л	1,77 ± 0,41	1,67 ± 0,44
FGF23, пмоль/л	11,32 [5,47; 22,73]	15,07 [7,14; 24,35]
Кальций общий, ммоль/л	2,1 [1,71; 2,3]	2,13 [1,73; 2,4]
Фосфор неорганический, моль/л	1,42 [1,3; 1,84]	1,37 [1,12; 1,81]
КИ, усл. ед.	997 [321-1563]	1367 [533-3324]*

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; FGF23 — фактор роста фибробластов; КИ — кальциевый индекс; \* —  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента).

мишеней, а также имели сходный сердечно-сосудистый риск. Мы обнаружили более длительный анамнез регулярного приема антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ. Анализ лабораторных данных не выявил статистической разницы между исследуемыми группами, в том числе по параметру скорости клубочковой фильтрации — средние значения составили 82,66 [61,2; 89,6] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и 80,62 [60,8; 86,0] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> для 1-й и 2-й групп соответственно. На момент включения в исследование пациенты находились на подобранной антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину II, диуретиками, антагонистами кальциевых каналов,

β-адреноблокаторами, агонистом имидазолиновых рецепторов. Группы были сопоставимы по качественному и количественному составу терапии — среднее количество лекарственных препаратов в 1-й группе составило 5,19 ± 0,31, во 2-й — 5,23 ± 0,45. Таким образом, непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые показатели было сопоставимо.

КИ по результатам МСКТ грудного отдела аорты составил 997 [321–1563] в группе контролируемой АГ и 1367 [533–3324] у пациентов, не достигших целевого АД. В настоящее время критерии оценки выраженности кальцификации грудной аорты не разработаны, но по аналогии с коронарным КИ предполагается, что КИ грудной аорты

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	p-значение
D, мм	3,79 ± 0,81	3,94 ± 1,01	0,2
ΔD <sub>max</sub> , %	8,12 ± 0,9	7,58 ± 0,8	0,3
V <sub>ps</sub> , см/с	70,09 ± 10,5	68,95 ± 9,6	0,08
ΔV <sub>ps</sub> , %	16,5 ± 2,2	15,4 ± 1,8	0,03
V <sub>ed</sub> , см/с	7,65 ± 1,2	5,96 ± 0,9	0,02
ΔV <sub>ed</sub> , %	16,8 ± 5,1	18,8 ± 6,3	0,007
TAMX, см/с	23,08 ± 3,2	23,56 ± 3,4	0,4
PI, усл. ед.	2,59 ± 0,73	2,82 ± 0,76	0,04
ΔPI, %	2,5 ± 0,8	3,79 ± 1,1	0,006
RI, усл. ед.	0,89 ± 0,03	0,91 ± 0,03	0,03
ΔRI, %	0,96 ± 0,12	1,42 ± 0,13	0,002

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; D — диаметр плечевой артерии; V<sub>ps</sub> — пиковая систолическая скорость кровотока; V<sub>ed</sub> — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX — усредненная максимальная скорость кровотока; PI — пульсаторный индекс Гослинга; RI — индекс резистентности Пурсело.

> 100 может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [27]. Таким образом, в обеих группах нами выявлено существенное повышение КИ, причем в группе неконтролируемой резистентной АГ выраженность кальцификации была выше. Анализ связи КИ с клинико-антропометрическими параметрами выявил положительную связь с величиной пульсового давления по результатам СМАД ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,007$ ), длительностью АГ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,04$ ) и отрицательную связь с длительностью регулярной антигипертензивной терапии ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ). Связи КИ с возрастом, уровнем Ca<sup>++</sup> и липопротеинов низкой плотности нами не обнаружено.

При исследовании уровня FGF23 в обеих группах выявлено двукратное превышение референсных значений для используемого набора реактивов. При этом статистически значимых различий между группами нами не обнаружено. Оценка связи FGF23 с клиническими характеристиками пациентов показала, что участники с более высоким уровнем FGF23 были старше ( $r = 0,663$ ,  $p = 0,006$ ) и имели более длительный анамнез АГ ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,03$ ).

Доплеровские параметры кровотока в плечевой артерии у лиц с контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ представлены в таблице 2. При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией мы выявили отличия между группами уже в исходном состоянии. Так, нами обнаружено более выраженное снижение V<sub>ed</sub> [7,65; 5,96] и повышение PI [2,59; 2,82], RI [0,89; 0,91] в группе пациен-

тов с резистентной АГ, не достигших целевого АД. Значимой разницы исходной величины диаметра плечевой артерии и пиковой скорости кровотока нами не обнаружено. Анализ данных, отражающих динамику величины диаметра артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, показал, что в обеих группах обследованных пациентов имело место снижение эндотелийзависимой вазодилатации, более выраженное в группе с неконтролируемой резистентной АГ. После декомпрессии прирост диаметра плечевой артерии в 1-й группе составил 8,12% ( $p = 0,04$ ), во 2-й — 7,58% ( $p = 0,03$ ). Типы реакции эндотелия распределились в группах следующим образом: положительный тип реакции выявлен у 4 (0,9%) и 2 (0,4%) больных в 1-й и 2-й группах соответственно, сниженная реакция встречалась у 28 (63,6%) и 31 (64,5%) пациентов, вазоконстрикторная — у 12 (27,2%) и 15 (31,2%). Также у пациентов обеих групп выявлены изменения скоростных показателей кровотока: в 1-й группе выявлено увеличение V<sub>ps</sub> на 16,5% и снижение V<sub>ed</sub> на 16,8%, во 2-й группе — на 15,4% и 18,8% соответственно. Кроме того, нами выявлено значимое увеличение индексов сосудистого сопротивления в группе с неконтролируемой резистентной АГ.

Для изучения взаимосвязи между изучаемыми параметрами нами выполнен корреляционный анализ. Была выявлена отрицательная V<sub>ed</sub> ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,005$ ) и положительная связь ΔV<sub>ed</sub> ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,04$ ), PI ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,003$ ), ΔPI ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,004$ ) и ΔRI ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,007$ ) с длительностью

АГ. Нами была выявлена связь FGF23 с динамикой скоростных показателей кровотока в пробе с реактивной гиперемией — отрицательная с Ved ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,005$ ), положительная с PI ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,04$ ) и RI ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ), а также с выраженностью кальцификации грудной аорты ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,006$ ).

### Обсуждение

В настоящее время методика МСКТ используется для верификации и количественной оценки кальциноза не только коронарного русла, но и некоронарных артерий, в том числе аорты [28]. Следует отметить использование различных подходов в количественной оценке кальцификации некоронарных артерий [29, 30], однако определение кальциноза аорты методом Агатстона используется как наиболее информативный способ прижизненного выявления депозитов кальция. И хотя эта методика не является рутинной, в последние годы наблюдается интерес в отношении кальциевого скоринга некоронарных артерий по данным МСКТ. В выполненных работах у больных АГ выявлен большой объем кальцификации в сравнении с общей популяцией [31, 32]. Кроме того, доказано, что кальцификация грудного отдела аорты связана с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АГ [33] и является независимым фактором риска инсульта и общей смертности [34]. Мы выявили более высокие значения КИ грудной аорты в группе больных с неконтролируемой резистентной АГ, что подтверждает связь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью АГ. С развитием кальцификации оказались связаны величина пульсового АД, длительность АГ, а также длительность антигипертензивной терапии. В отличие от большинства выполненных работ, в которых основным фактором чрезмерной кальцификации был возраст [21, 22, 32, 33], в нашей работе возраст больных не был ассоциирован с наличием и выраженностью КИ. Это может быть обусловлено достаточной однородностью изучаемой популяции с длительно существующей тяжелой формой АГ. Происходящее на фоне стойкого повышения АД сосудистое ремоделирование вне зависимости от возраста больных способствует формированию и прогрессированию органной патологии, приводя к снижению эффективности терапевтических воздействий.

В настоящее время не вызывает сомнений факт связи ЭД с прогрессированием АГ, что также указывает на более глубокие органические изменения сосудов и выраженные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции сосудистого тонуса. В ходе многочисленных исследований доказано, что при длительном повышении АД адаптивные

структурные изменения в стенке резистивных артерий способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления, в том числе в группе с резистентной АГ [28, 35]. В нашем исследовании мы подтвердили уменьшение реакции кровотока в плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с резистентной АГ, что проявлялось в уменьшении разницы скоростей кровотока до и после декомпрессии, а также повышение индексов сосудистого сопротивления. При этом меньшим было увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на декомпрессию в группе с неконтролируемой АГ. Также нами выявлено значимое повышение как пульсационного индекса, так и индекса резистентности при недостижении целевого АД при отсутствии разницы величины пиковой систолической скорости кровотока, что свидетельствует о значительной вовлеченности ГМК в регуляцию сосудистого тонуса. Нарушение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии оказалось значимо связанным с длительностью АГ.

Данное исследование основано на гипотезе о том, что резистентность к терапии у больных АГ может быть обусловлена повышенным отложением кальция в сосудистой стенке. FGF23 был идентифицирован как один из регуляторов кальцификации сосудов [14, 15]. Экспериментальные данные показывают, что существуют механизмы, с помощью которых FGF23 может взаимодействовать с эндотелием. Повышенный FGF23, вероятно, вносит вклад в ЭД и способствует кальцификации сосудов за счет стимуляции выработки активных форм кислорода и снижения продукции оксида азота [16]. Нами выявлена статистически значимая связь кальцификации грудной аорты и FGF23 со значительно большей выраженностью ЭД в группе пациентов с неконтролируемой АГ. Мы также обнаружили, что не было неоднородности этого риска на основе антропометрических показателей, что подтверждает роль FGF23 в кальцификации и развитии резистентности к терапии у больных АГ.

По мнению большинства авторов, изменения функции и морфологии сосудов являются следствием стойкого повышения АД. Так, при сравнении сосудистой жесткости у здоровых пациентов и больных АГ, изменения сосудистой стенки зависели от степени повышения АД [36]. В другом исследовании состояние сосудов было существенно хуже у пациентов с контролируемой гипертензией, чем у участников с нормальным АД [37]. Метаанализ 8 работ продемонстрировал связь изменений сосудистой жесткости с длительностью заболевания и степенью повышения АД [28]. Однако есть доказательства, что изменения состоя-

ния сосудистой стенки лежат в основе развития и прогрессирования АГ. Так, в недавней работе японских авторов с участием 3172 здоровых мужчин среднего возраста ( $42 \pm 9$  лет) без АГ в течение 9-летнего периода наблюдения повышенная артериальная жесткость была связана с риском развития АГ [38]. У пациентов с резистентной АГ выявлено более выраженное изменение сосудов, даже при достижении целевого АД на фоне антигипертензивной терапии [35, 39]. Эти результаты дают важное представление о взаимосвязи между степенью повреждения сосудистой стенки и остаточным риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, независимо от того, хорошо ли она контролируется или резистентна к терапии. В нашем исследовании все пациенты находились на тщательно подобранной антигипертензивной терапии. Кроме того, мы неоднократно контролировали приверженность к терапии. Несмотря на это, часть больных не достигла целевого уровня АД. Именно у них мы обнаружили более высокий КИ по данным МСКТ и большую выраженность ЭД, что, вероятно, обуславливает недостаточную эффективность антигипертензивной терапии.

### Выводы

Таким образом, у всех пациентов с резистентной АГ наблюдается нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелийзависимой вазодилатации и повышения индексов сосудистого сопротивления, более выраженное при недостижении целевого уровня АД. Отложение депозитов кальция в сосудистой стенке по результатам МСКТ грудной аорты обнаружено у 100% обследованных больных. КИ больше у пациентов с высоким пульсовым АД, а также при длительности заболевания более 7 лет. Уровень FGF23 статистически значимо связан с повышением индексов сосудистого сопротивления при доплерографии плечевой артерии и выраженностью кальцификации грудной аорты.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

- Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification-new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2685. doi:10.3390/ijms21082685
- Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I et al. The key role of phosphate on vascular calcification. *Toxins (Basel).* 2019;11(4):213. doi:10.3390/toxins11040213
- Tsakali SS, Shanahan CM. Calcinoses: insights from other calcinosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):472–478. doi:10.1097/BOR.0000000000000746

- Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial stiffness in hypertension and function of large arteries. *Am J Hypertens.* 2020;33(4):291–296. doi:10.1093/ajh/hpz193
- Moon I, Jin KN, Kim HL, Suh HJ, Lim WH, Seo JB et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33): e16802. doi:10.1097/MD.00000000000016802
- Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Кокков А. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3S):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005. [Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russ J Cardiol.* 2020;25(3S):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005. In Russian].
- Pedrosa JF, Brant LCC, de Aquino SA, Ribeiro AL, Barreto SM. Segmental evaluation of thoracic aortic calcium and their relations with cardiovascular risk factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cells.* 2021;10(5):1243. doi:10.3390/cells10051243
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):2959–2964. doi:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4
- Yuan C, Ni L, Zhang C, Hu X, Wu X. Vascular calcification: New insights into endothelial cells. *Microvasc Res.* 2021;134:104105. doi:10.1016/j.mvr.2020.104105
- Милованова Л. Ю., Добросмыслов И. А., Милованов Ю. С., Фомин В. В., Таранова М. В., Козлов В. В. и др. Нарушение соотношения сывороточных уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) / растворимой формы белка Клото (sKlotho) / гликопротеина склеростина — новый маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек, получающих лечение ГД или ГДФ. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):48–54. doi:10.26442/terarkh201890648-54. [Milovanova LY, Dobrosmyslov IA, Milovanov YS, Fomin VV, Taranova MV, Kozlov VV et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) / soluble Klotho protein (sKlotho) / sclerostin glycoprotein ratio disturbance — is a novel risk factor for cardiovascular complications in ESRD patients receiving treatment with regular hemodialysis or hemodiafiltration. *Ther Arch.* 2018;90(6):48–54. doi:10.26442/terarkh201890648-54. In Russian].
- Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W et al.; CRIC Study Investigators. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2):235–244. doi:10.1053/j.ajkd.2019.07.022
- Ghosh S, Luo D, He W, Chen J, Su X, Huang H. Diabetes and calcification: the potential role of anti-diabetic drugs on vascular calcification regression. *Pharmacol Res.* 2020;158:104861. doi:10.1016/j.phrs.2020.104861
- Hori M, Kinoshita Y, Taguchi M, Fukumoto S. Phosphate enhances Fgf23 expression through reactive oxygen species in UMR-106 cells. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(2):132–139. doi:10.1007/s00774-015-0651-9
- Akhabue E, Montag S, Reis JP, Pool LR, Mehta R, Yancy CW et al. FGF23 (Fibroblast Growth Factor-23) and incident hypertension in young and middle-aged adults: the CARDIA Study. *Hypertension.* 2018;72(1):70–76. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11060
- Silswal N, Touchberry CD, Daniel DR, McCarthy DL, Zhang S, Andresen J et al. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(5):E426–E436. doi:10.1152/ajpendo.00264.2014

16. Six I, Flissi N, Lenglet G, Louvet L, Kamel S, Gallet M et al. Uremic toxins and vascular dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6):404. doi:10.3390/toxins12060404B
17. Freundlich M, Gamba G, Rodriguez-Iturbe B. Fibroblast growth factor 23-Klotho and hypertension: experimental and clinical mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(10):3007–3022. doi:10.1007/s00467-020-04843-6
18. Poredos P, Jezovnik MK. Structure of atherosclerotic plaques in different vascular territories: clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):125–129. doi:10.2174/1570161115666170227103125
19. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590–600. doi:10.1093/cvr/cvy010
20. Gurung R, Choong AM, Woo CC, Foo R, Sorokin V. Genetic and epigenetic mechanisms underlying vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in abdominal aortic aneurysm. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6334. doi:10.3390/ijms21176334
21. Obisesan OH, Osei AD, Berman D, Dardari ZA, Uddin SMI, Dzaye O et al. Thoracic aortic calcium for the prediction of stroke mortality (from the coronary artery calcium consortium). *Am J Cardiol*. 2021;148:16–21. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.038
22. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471–482. doi:10.1111/joim.12605
23. Van den Bergh G, Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. The vicious cycle of arterial stiffness and arterial media calcification. *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1133–1146. doi:10.1016/j.molmed.2019.08.006
24. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
25. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115.
27. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(3):243–252.
28. Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of arterial stiffness in patients with resistant hypertension: additional insights into the pathophysiology of this condition? *Am J Hypertens*. 2020;33(2):107–115. doi:10.1093/ajh/hpz169
29. Pedrosa JF, Barreto SM, Bittencourt MS, Ribeiro ALP. Anatomical references to evaluate thoracic aorta calcium by computed tomography. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):51. doi:10.1007/s11883-019-0811-9
30. Егшатын Л. В., Мокрышева Н. Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии. *Нефрология*. 2018;22(2):50–58. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 2. The methods of diagnostics and the effectiveness of therapy. *Nephrology*. 2018;22(2):50–58. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58. In Russian].
31. Joly L, Mandry D, Verger A, Labat C, Watfa G, Roux V et al. Influence of thoracic aortic inflammation and calcifications on arterial stiffness and cardiac function in older subjects. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):347–354. doi:10.1007/s12603-015-0574-0
32. Gaddum NR, Keehn L, Guilcher A, Gomez A, Brett S, Beerbaum P et al. Altered dependence of aortic pulse wave velocity on transmural pressure in hypertension revealing structural change in the aortic wall. *Hypertension*. 2015;65(2):362–369. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04370
33. Cho IJ, Chang HJ, Park HB, Heo R, Shin S, Shim CY et al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1633–1641. doi:10.1097/HJH.0000000000000607
34. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, Bauer M, Mahabadi AA, Weimar C et al.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):684–690. doi:10.1093/ehjci/jeu293
35. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1495–1502.
36. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Machado MF, Nogueira RC, Moraes NC et al. Impact of hypertension severity on arterial stiffness, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):389–397. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040008
37. Ato D, Sawayama T. Factors associated with high brachial-ankle pulse wave velocity in non-hypertensive and appropriately treated hypertensive patients with atherosclerotic risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:383–392. doi:10.2147/VHRM.S144923
38. Tomiyama H, Komatsu S, Shiina K, Matsumoto C, Kimura K, Fujii M et al. Effect of wave reflection and arterial stiffness on the risk of development of hypertension in Japanese men. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e008175. doi:10.1161/JAHA.117.008175
39. Cai A, Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Aortic blood pressure and arterial stiffness in patients with controlled resistant and non-resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):167–173. doi:10.1111/jch.13826

#### Информация об авторах

Литвинова Марина Сергеевна — аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог МБУЗ КДЦ «Здоровье», ORCID: 0000-0003-2904-0914;

Хаишева Лариса Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2419-4319;

Шлык Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3070-8424;

Абоян Игорь Артемович — доктор медицинских наук, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», ORCID: 0000-0002-2798-368X.

**Author information**

Marina S. Litvinova, MD, Post-Graduate Student, Rostov State Medical University, Cardiologist, Clinical Diagnostic Center “Health”, ORCID: 0000-0003-2904-0914;

Larisa A. Khaisheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-2419-4319;

Sergey V. Shlyk, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-3070-8424;

Igor A. Aboyan, MD, PhD, Head, Clinical Diagnostic Center “Health”, ORCID: 0000-0002-2798-368X.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1(98)

## Взаимосвязь сосудистой и сердечной ригидности у больных артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктическом регионе

Н. П. Шуркевич<sup>1</sup>, А. С. Ветошкин<sup>1,2</sup>, Л. И. Гапон<sup>1</sup>,  
С. М. Дьячков<sup>1</sup>, А. А. Симонян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр,  
Томский национальный исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург»,  
Новый Уренгой, Россия

### Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,  
Тюменский кардиологический научный  
центр, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук,  
ул. Мельникайте, д. 111, г. Тюмень,  
Россия, 625926.  
Тел.: 8 (3452) 20-42-37.  
Факс: 8 (3452) 20-53-49.  
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию  
09.09.21 и принята к печати 31.03.22.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии (АГ), и оценить их взаимосвязь у вахтовых рабочих в Арктическом регионе. **Материалы и методы.** В заполярном поселке Ямбург (68 с. ш.) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно осмотрено 213 человек, из которых, согласно критериям отбора, сформирована группа из 183 обследованных лиц: мужчин (М) — 100 человек в возрасте  $48,8 \pm 8,4$  года, женщин (Ж) — 83 человека в возрасте  $49,7 \pm 7,1$  года ( $p = 0,443$ ), сопоставимых по числу лет работы вахтой  $16,5 \pm 8,6$  года и  $16,3 \pm 8,9$  года ( $p = 0,885$ ) соответственно. Пациенты были разделены на 2 группы по уровню артериального давления (АД): 86 человек с АГ 1-й, 2-й степени (группа АГ) и 97 человек с АД  $< 140/90$  мм рт. ст. (группа АГ0). Выполнено ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) с определением показателей локальной артериальной жесткости (АЖ): модуля упругости Петерсона (Ер), индекса жесткости  $\beta$ . Проведено суточное мониторирование АД по стандартной методике; определены сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), скорость пульсовой волны (СПВ); проведена эхокардиография с определением основных структурных и гемодинамических параметров и подсчетом вероятности наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по шкале H2FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) в баллах; проведено биохимическое исследование крови с определением гомоцистеина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), предшественника мозгового натрийуретического пептида (п-МНУП). **Результаты.** В ходе исследования выявлено, что в группе лиц с АГ в сравнении с нормотензивными пациентами были значимо выше показатели СЛСИ слева ( $p = 0,022$ ) и справа ( $p = 0,045$ ), СПВ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), уровень гомоцистеина ( $p = 0,025$ ). Значимых различий в уровне п-МНУП и вч-СРБ в группах не выявлено ( $p = 0,969$ ,  $p = 0,622$ ). У лиц с АГ значимо чаще определялись признаки нарушения диастолической функции левого желудочка (НДФЛЖ) по 1-му типу ( $p = 0,011$ ) и структурные изменения левого желудочка (ЛЖ)

и левого предсердия. Вероятность наличия СНсФВ по шкале H2FPEF в баллах в группе с АГ значимо превышала показатель группы АГ0 ( $p < 0,001$ ). Данные анализа отношения шансов (ОШ) определили ассоциацию АГ с показателями СПВ (ОШ 1,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,75), среднесуточной вариабельностью диастолического АД (ВДАД24) (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,01–1,38) и вероятностью СНсФВ по шкале H2EPEF (балл) (ОШ 1,68; 95 % ДИ 1,23–2,33). Установлены взаимосвязи показателя модуля упругости Петерсона Ер ОСА с массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), вероятностью СНсФВ по шкале H2EPEF ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ); индекса жесткости  $\beta$  ОСА с ММЛЖ ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ). **Заключение.** Результаты логистического регрессионного анализа позволили выделить значимую взаимосвязь АГ с показателями СПВ, ВДАД24 и наличием признаков СНсФВ по шкале H2EPEF у вахтовых рабочих в Арктическом регионе. Полученные данные определяют АГ как фактор риска СНсФВ уже у бессимптомных пациентов, что следует учитывать при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях вахты. Выявленные признаки НДФЛЖ и ассоциации АЖ с ММЛЖ и ИММЛЖ, наличием признаков СНсФВ по шкале H2FPEF могут свидетельствовать о том, что процессы формирования сосудистой и сердечной ригидности протекают взаимосвязанно и одновременно.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальная жесткость, шкала H2FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure), арктическая вахта

*Для цитирования:* Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Дьячков С. М., Симонян А. А. Взаимосвязь сосудистой и сердечной ригидности у больных артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктическом регионе. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):167–177. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-167-177

## Relationship of arterial and cardiac stiffness in rotating shift workers in the Arctic

N. P. Shurkevich<sup>1</sup>, A. S. Vetoshkin<sup>1,2</sup>, L. I. Gapon<sup>1</sup>, S. M. Dyachkov<sup>1</sup>, A. A. Simonyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Health Service LLC “Gazprom Dobycha Yamburg”, Noviy Urengoy, Russia

**Corresponding author:**

Nina P. Shurkevich,  
Tyumen Cardiology Research Center,  
Tomsk National Research Medical  
Center, Russian Academy of Sciences,  
111 Melnikaite street, Tyumen,  
625026 Russia.  
Phone: 8 (3452) 20–42–37.  
Fax: 8 (3452) 20–53–49.  
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 9 September 2021;  
accepted 31 March 2022.

### Abstract

**Objective.** To investigate factors associated with arterial hypertension (HTN), evaluate their interrelationship in rotational shift workers in the Arctic. **Design and methods.** In the polar settlement of Yamburg (68 N), on the basis of Health Service LLC “Gazprom Dobycha Yamburg” medical unit, 183 out of 213 subjects were enrolled in the study: 100 males (M) aged  $48,8 \pm 8,4$  years, 83 females (F) aged  $49,7 \pm 7,1$  years ( $p = 0,443$ ), comparable in the duration of rotational shift work:  $16,5 \pm 8,6$  and  $16,3 \pm 8,9$  years, respectively. Patients were divided into 2 groups according to the level of blood pressure (BP): Group 1 (Gr. 1) included 86 individuals with HTN 1, 2 stages (BP > 140/90 mm Hg); Group 2 (Gr. 2) comprised 97 individuals with BP < 140/90 mm Hg. Ultrasound examination of carotid arteries was performed, and the indicators of local arterial stiffness (Peterson’s elastic

modulus (Ep),  $\beta$ -stiffness) were assessed. The following diagnostic procedures were performed: ambulatory BP monitoring; cardio-ankle vascular index (CAVI) and pulse wave velocity (PWV) assessment; echocardiography with the assessment of probability for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) by the H2FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure); biochemical blood tests with the evaluation of homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP). **Results.** In Gr. 1 vs Gr. 2, elevated levels of left CAVI ( $p = 0,022$ ) and right CAVI ( $p = 0,045$ ) were registered; PWV in Gr. 1 was significantly higher than in Gr. 2 [right ( $p < 0,001$ ) and left ( $p < 0,001$ )], and homocysteine ( $p = 0,025$ ) level was higher in HTN group. Probability of HFpEF by the H2FPEF score was higher in Gr. 1 than in Gr. 2 ( $p < 0,001$ ). According to logistic regression analysis, there was a relationship between HTN and PWV (odds ratio (OR) = 1,44; 95% confidence interval (CI) 1,22–1,75), 24-hour diastolic BP variability (DBPV24) (OR = 1,16; 95% CI 1,01–1,38), with the probability of HFpEF (OR = 1,67; 95% CI 1,23–2,33). Peterson's elastic modulus (Ep) correlated with left ventricular myocardial mass (LVMM) ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), left ventricular myocardial mass index (LVMMI) ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), HFpEF probability ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ); while  $\beta$ -stiffness index of common carotid arteries correlated with LVMM ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ). **Conclusions.** According to logistic regression analysis results, relationship between PWV, DBPV24 and signs of HFpEF by the H2FPEF score and HTN was registered in rotational shift workers in the Arctic region. Obtained data defined HTN as a risk factor for HFpEF even in asymptomatic patients and might be taken into account for cardiovascular prevention in terms of rotational shift work. The associations of arterial stiffness with LVMM and LVMMI, signs of HFpEF by the H2FPEF score may indicate simultaneous interconnected processes of arterial and cardiac stiffness formation.

**Key words:** hypertension, arterial stiffness, H2FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure), rotational shift work in the Arctic

*For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Dyachkov SM, Simonyan AA. Relationship of arterial and cardiac stiffness in rotating shift workers in the Arctic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):167–177. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-167-177*

## Введение

Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе в условиях Арктического региона, должна учитывать артериальную гипертензию (АГ) как фактор риска [1]. Ранее проведенные нами исследования у вахтовых рабочих в Арктике продемонстрировали высокую распространенность АГ, ремоделирование левых отделов сердца в виде увеличения размеров левого предсердия, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) с диастолической дисфункцией [2, 3], что может являться структурно-функциональной основой и риском развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ [4]. Известно, что значительная часть пациентов с АГ имеет повышенную артериальную жесткость (АЖ) [5]. Существует все больше доказательств того, что АЖ является независимым и сильным предиктором атеросклероза, систолической гипертензии, диастолической дисфункции и нарушения коронарного кровотока [6]. В то же время АГ является установленным фактором, способствующим АЖ, однако не исключается взаимосвязь между АЖ и субклиническим воспалением [7]. Исследования показывают, что АЖ и постнагрузка вызывают диастолическую дисфункцию ЛЖ, являющуюся центральным механизмом СНсФВ [8]. Известно также, что многие

пациенты имеют доплеровские эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки нарушения диастолической функции ЛЖ (НДФЛЖ), но не имеют никаких симптомов сердечной недостаточности в покое [9]. Роль различных факторов в эволюции АГ в гипертоническую болезнь сердца с развитием структурно-функциональных нарушений ЛЖ и СНсФВ, в том числе у лиц в условиях арктической вахты, нуждается в изучении.

**Цель исследования** — изучить факторы, ассоциированные с риском АГ, и оценить их взаимосвязь у вахтовых рабочих в Арктическом регионе.

## Материалы и методы

В заполярном поселке Ямбург (68 с. ш.) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно осмотрено 213 человек, из которых сформирована группа из 183 пациентов: 100 мужчин (М) в возрасте  $48,8 \pm 8,4$  года и 83 женщины (Ж) в возрасте  $49,7 \pm 7,1$  года ( $p = 0,443$ ), сопоставимых по числу лет работы вахтой  $16,5 \pm 8,6$  года и  $16,3 \pm 8,9$  года ( $p = 0,885$ ) соответственно. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Группа	Пол	n	Возраст* (годы)	Стаж вахты* (годы)	САД* (мм рт. ст.)	ДАД* (мм рт. ст.)
АГ (86 чел.)	М	50	50,9 ± 7,8	17,5 ± 8,2	154,6 ± 10,3	97,2 ± 10,4
	Ж	36	51,9 ± 6,2	18,4 ± 8,9	147,5 ± 13,5	98,5 ± 8,7
	P		0,5061	0,6029	0,4243	0,4966
АГ0 (97 чел.)	М	51	45,5 ± 8,3	14,7 ± 9,0	126,7 ± 9,0	80,3 ± 6,7
	Ж	46	47,2 ± 7,3	13,7 ± 8,4	122,9 ± 10,8	78,1 ± 8,4
	p-значение		0,3542	0,6228	0,1019	0,2223

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; \* — распределение данных нормальное; p-значение — критерий Стьюдента значимости различий.

практика, ГОСТ Р 52379–2005]. У всех лиц перед обследованием взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет, время работы 8–10 часов только в дневные часы, режим вахты 1:1 (1 месяц работы — 1 месяц отдыха), вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (города Тюмень или Уфа). Факторы исключения: ожирение > 1-й степени, хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, клапанная болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет всех типов.

Пациенты были разделены на 2 группы по уровню артериального давления (АД): 86 человек с АГ 1-й, 2-й степени (группа АГ), из них 50 (М) и 36 (Ж), из которых 49,1% получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 45,3% — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; 6,6% — другие антигипертензивные препараты с достижением целевых уровней АД; вторая группа — 97 человек с АД < 140/90 мм рт. ст. (группа АГ0), из них М — 51 человек и Ж — 46 человек. Внутри групп М и Ж не различались по возрасту, длительности вахтового стажа и уровням офисного АД (табл. 1). Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК [10], действующими на момент исследования. Всем пациентам выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) на оборудовании ВРЛАВ (РФ) с оценкой общепринятых показателей. Использовался протокол фокусного исследования общих сонных артерий (ОСА) с расчетом показателей локальной жесткости артерий. Определяли модуль упругости Петерсона (Ер) — изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда на 100% при фиксированной длине сосуда:  $E_p = (\Delta p \times Dd)$ , где  $\Delta p$  — разница между средним систолическим АД (САД) и средним диастолическим АД (ДАД);  $Dd$  — диаметр в диа-

столу; индекс жесткости  $\beta$  ( $Sip$  — stiffness index) — величина, обратная растяжимости, определяющая способность стенки сосуда к сопротивлению деформации:  $Sip = \ln [(P_s \times D_d) / (P_d \times A_D)]$ , где  $P_s$  — САД,  $P_d$  — ДАД [11]. Проведена ЭхоКГ на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens с использованием общепринятых методик визуализации и обработки данных, согласно рекомендациям Европейского общества ЭхоКГ [12]. Для расчета вероятности наличия СНсФВ использовали шкалу H2FPEF: Heavy (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> — 2 балла); Hypertensive (применение одного антигипертензивного препарата — 1 балл, применение 2 и более антигипертензивных препаратов — 2 балла); Atrial Fibrillation (наличие фибрилляции предсердий — 3 балла); Pulmonary Hypertension (величина САД в легочной артерии > 35 мм рт. ст. — 1 балл); Elder (возраст > 60 лет — 1 балл); Filling Pressure (величина E/e' (отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана > 9 — 1 балл)) с подсчетом в баллах [13]. При оценке СНсФВ по шкале H2FPEF использовали классификацию: (0–1) балла — низкая вероятность (< 20%) или маловероятная СНсФВ; (2–5) баллов — промежуточная вероятность СНсФВ; (6–9) баллов — высокая вероятность СНсФВ (> 90%). Прогностическая ценность оценки СНсФВ по шкале H2FPEF была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [14]. Проведено СМАД с использованием регистраторов фирмы ВРЛав по стандартной методике; определены сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ); скорость пульсовой волны (СПВ) по артериям эластического типа на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Расчет данных показателей осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4 конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма

для расчетов [10]. В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов С-reactive protein hs (BioSystem, Испания). Определение гомоцистеина (ГЦ) проводилось на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США) методом непрямого конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью аналитического набора Homocystein (Siemens, США). Определяли уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (п-МНУП) методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич») на анализаторе IMMULINE 1000, IMMULITE 2000. Для оценки индекса массы тела использован индекс Кетле (ИК =  $m(\text{кг}) / H^2(\text{м})$ ), где  $m$  — масса тела в кг,  $H$  — рост в м). Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считался ИК < 25 кг/м<sup>2</sup>; избыточной массой тела — диапазон ИК от 25 до 29 кг/м<sup>2</sup>; ожирением — ИК > 30 кг/м<sup>2</sup>. Индекс массы тела в 1-й группе составил: 29,5 (26,4; 31,2) кг/м<sup>2</sup>, во 2-й группе: 28,6 (25,1; 31,5) кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,732$ ).

Статистический анализ проводился с помощью программирования для статистической обработки данных R (v. 4.0.2) в пакете прикладных программ R Studio (v. 1.3.959). Для оценки нормальности распределения для количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного отклонения  $M \pm SD$ , при ненормальном распределении — медианы и интерквартильного интервала  $Me (Q1, Q3)$ . В зависимости от распределения для сравнения ко-

личественных показателей использовался критерий Стьюдента для независимых групп или U-критерий Манна–Уитни. Значимость различий между категориальными переменными оценивалась по критерию  $\chi$ -квадрат. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Различия на уровне  $0,05 < p \leq 0,1$  считались незначимыми, однако были отмечены как имеющие тенденцию к значимым различиям, которые могут подтвердиться при условии анализа большей выборки. Мультивариантный анализ был произведен с помощью логистической регрессии (стандартная функция `glm` с параметром `family = binomial`). Методом пошагового исключения были отобраны значимые факторы на уровне  $p < 0,05$ . Оценка отношения шансов (ОШ) и 95-процентных доверительных интервалов (95% ДИ) для факторов логистической регрессии была произведена с помощью функции `or_glm` пакета `oddsratio v. 2.0.1` с параметром `incr = 1`. Графики ОШ были выполнены с помощью пакета `sjPlot v.2.8.4`.

### Результаты

При изучении эластических свойств сосудов выявлено, что показатели СПВ превышали нормальные значения в обеих группах и были значимо выше у лиц с АГ справа ( $p < 0,001$ ) и слева ( $p < 0,001$ ); СЛСИ также был выше в группе с АГ ( $p = 0,045$  и  $p = 0,022$ ) соответственно. Показатели локальной жесткости ОСА, оцененные по индексам жесткости  $\beta$  ОСА, в группах не различались ( $p = 0,779$  и  $p = 0,391$ ). Значимых различий по модулю упругости Петерсона  $E_p$  ОСА между группами не выявлено: справа ( $p = 0,131$ ) и слева ( $p = 0,06$ ) (табл. 2).

Показатели СМАД у лиц с АГ значимо превышали показатели в группе с нормальным АД по

Таблица 2

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ГРУППАХ

Показатель	АГ, n = 86 Me (Q1, Q3)	АГ0, n = 97 Me (Q1, Q3)	p-значение (MU-test)
СЛСИ (R)	7,91 (7,13; 8,71)	7,42 (6,91; 8,23)	0,022
СЛСИ (L)	7,86 (6,11; 9,11)	7,51 (6,37; 8,65)	0,045
СПВ (R), м/сек	13,8 (12,6; 14,9)	12,6 (11,6; 13,7)	< 0,001
СПВ (L), м/сек	13,9 (12,8; 15,1)	12,6 (11,6; 13,7)	< 0,001
ИЖ $\beta$ ОСА (R)	2,19 (1,29; 3,17)	2,16 (1,56; 2,96)	0,779
ИЖ $\beta$ ОСА (L)	1,85 (1,30; 2,63)	2,02 (1,47; 2,71)	0,391
Модуль упругости Петерсона $E_p$ ОСА (R), мм рт. ст.	340,5 (225,2; 471,0)	294,8 (204,4; 378,0)	0,131
Модуль упругости Петерсона $E_p$ ОСА (L), мм рт. ст.	351,2 (240,7; 522,5)	300,0 (210,8; 416,6)	0,060

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВ — скорость распространения волны; ИЖ — индекс жесткости; ОСА — общие сонные артерии; R — справа; L — слева;  $p < 0,05$  — критерий значимости различий; MU-test — U-критерий Манна–Уитни.

## ОЦЕНКА ДАННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППАХ

Показатель	АГ, n = 86 Me (Q1; Q3)	АГ0, n = 97 Me (Q1; Q3)	p-значение (MU-test)
ММЛЖ, г	171,9 (145,0; 210,7)	150,8 (129,1; 181,3)	0,023
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	86,18 (75,2; 99,5)	79,4 (68,8; 94,6)	0,005
ФВ, %	67,0 (61,5; 72,0)	68,0 (62,0; 73,0)	0,775
СДЛА, мм рт. ст.	22,5 (20,0; 26,9)	20,0 (20,0; 24,2)	0,3332
E/ e' (septal)	8,80 (7,33; 10,67)	8,26 (6,78; 10,33)	0,1489
E/e' (lateral)	6,20(5,21; 8,14)	5,84 (5,29; 7,00)	0,2991
E/A	1,17 (0,87; 1,24)	1,29 (1,07; 1,46)	0,0001
ОЛП, мл	43,0 (32,0; 52,0)	42,5 (33,0; 55,0)	0,037
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	19,4 (16,5; 22,9)	18,9 (16,2; 23,9)	0,955
Нормальная ДФЛЖ, n (%)	70 (73)	56 (81)	0,1391*
Псевдонормальный тип ДФЛЖ, n (%)	5 (5)	5 (7)	0,8529*
НДФЛЖ 1-й тип, n (%)	21 (22)	8 (12)	0,0110*

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; E/e' — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана: septal — зона межжелудочковой перегородки, lateral — зона боковой стенки левого желудочка; E/A — отношение скоростей пиков E и A трансмитрального кровотока; ОЛП — объем левого предсердия; ИОЛП — индекс объема левого предсердия относительно площади поверхности тела; ДФЛЖ — диастолическая функция левого желудочка; НДФЛЖ — нарушения диастолической функции левого желудочка; MU-test — U-критерий Манна-Уитни; \* — критерий  $\chi$ -квадрат (df = 1).

уровню среднесуточных САД<sub>24</sub> ( $p < 0,001$ ), ДАД<sub>24</sub> ( $p = 0,003$ ), среднесуточным индексам гипербарической нагрузки ( $p < 0,0001$ ) и среднесуточной вариабельности САД<sub>24</sub> ( $p = 0,009$ ), ДАД<sub>24</sub> ( $p = 0,031$ ), значимых различий по уровням суточных индексов САД и ДАД не получено ( $p = 0,164$ ,  $p = 0,499$  соответственно). При сравнительной оценке лабораторных показателей значимые различия в группах определены по уровню ГЦ, который был выше у пациентов с АГ ( $p = 0,025$ ). Существенных различий по уровню вч-СРБ (3,11 (АГ) против 2,95 (АГ0) мг/л,  $p = 0,625$ ) и значениям п-МНУП (73,9 и 81,2 фмоль/л,  $p = 0,969$ ) не выявлено.

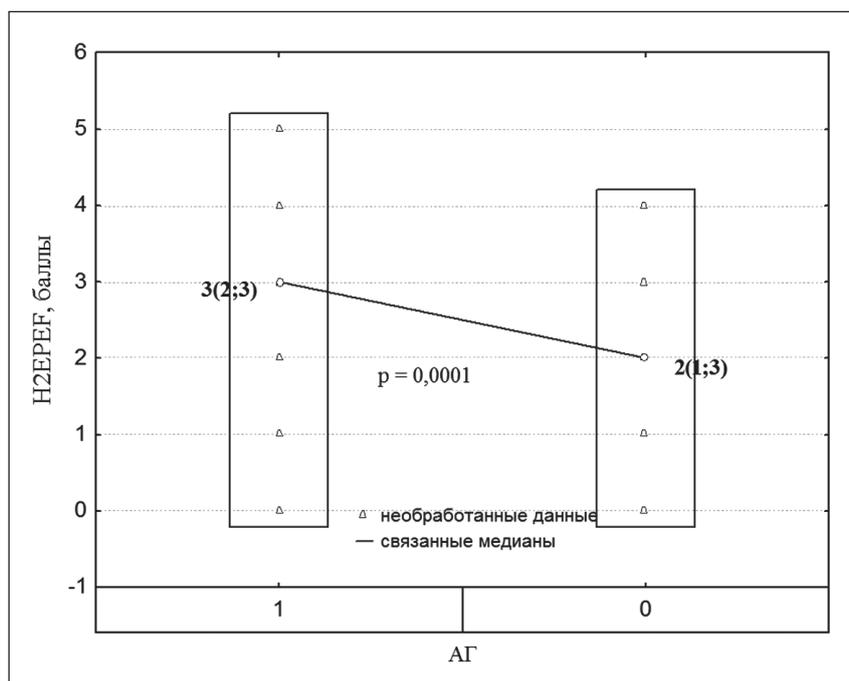
По данным ЭхоКГ (табл. 3) видно, что у лиц с АГ значимо чаще определялись признаки НДФЛЖ по 1-му типу ( $p = 0,011$ ) и структурные изменения ЛЖ и левого предсердия. В подтверждение этому у пациентов с АГ показатели массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объема левого предсердия были значимо выше, чем у лиц с нормальным АД ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,037$  соответственно), хотя по значениям индексированного объема левого предсердия различий не обнаружено. Фракция выброса ЛЖ в группах не различалась и находилась в пределах нормальных значений ( $p = 0,948$ ). Показатели САД в легочной артерии в группах также значимо не различались.

Несмотря на то, что все обследованные пациенты были без верифицированного диагноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) и признаки СНсФВ по критериям [15] отсутствовали, оценка вероятности наличия СНсФВ по шкале H2FPEF в баллах в группе лиц с АГ определялась как промежуточная (Me = 3 балла) и была значимо выше ( $p = 0,0001$ ) (рис. 1).

Низкая вероятность СНсФВ значимо чаще определялась у лиц с нормальным АД. В то же время обращает на себя внимание довольно высокий и значимый процент лиц с промежуточной вероятностью СНсФВ в обеих группах (табл. 4). Из полученных данных следует, что промежуточная вероятность признаков СНсФВ по шкале H2FPEF в условиях арктической вахты может определяться у бессимптомных пациентов, как у пациентов с АГ, так и нормотензивных лиц.

По результатам анализа ОШ определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с АГ: СПВ (ОШ 1,44; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,75;  $p < 0,001$ ), среднесуточная вариабельность ДАД (ВДАД<sub>24</sub>) (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,01–1,38;  $p < 0,05$ ), вероятность СНсФВ по шкале H2EPF (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,23–2,33;  $p < 0,01$ ) (рис. 2). Получены взаимосвязи показателя модуля упругости Петерсона Ер ОСА с ММЛЖ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ),

**Рисунок 1. Значения вероятности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по шкале H2FPEF в баллах в группах**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; p — уровень значимости различий между группами (использован U-критерий Манна–Уитни). Данные приведены в виде Me (Q1; Q).

Таблица 4

**ВЕРОЯТНОСТЬ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПО ШКАЛЕ H2FPEF В ГРУППАХ**

Вероятность СНсФВ	Баллы по шкале H2FPEF	АГ n (%) из 105	АГ0 n (%) из 75	p-значение ( $\chi$ -квадрат (df = 1))
Низкая	0–1	10 (10)	23 (31)	0,0030
Промежуточная	2–5	95 (90)	52 (69)	0,2455
Высокая	6–9	0	0	–
p'-значение ( $\chi$ -квадрат (df = 1))		< 0,0001	0,0058	–

**Примечание:** СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; АГ — артериальная гипертензия; p — значимость различий между группами (критерий  $\chi$ -квадрат); p' — значимость различий между группами лиц с низкой и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (критерий  $\chi$ -квадрат).

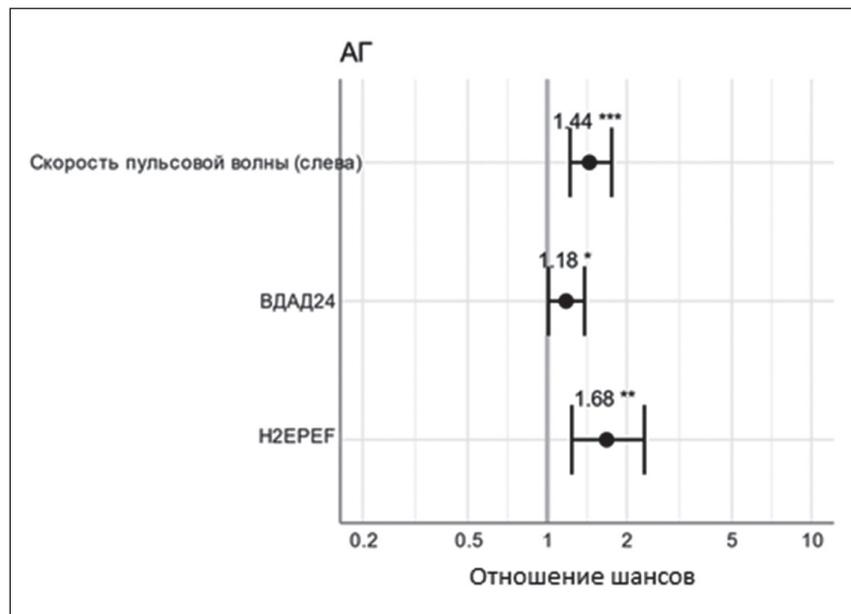
ИММЛЖ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), с наличием СНсФВ по шкале H2FPEF ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ); выявлена взаимосвязь индекса жесткости  $\beta$  ОСА с ММЛЖ ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ); показателя СПВ с САД24 ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ), ДАД24 ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ), взаимосвязь уровня САД24 с вероятностью СНсФВ по шкале H2FPEF ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Ранняя диагностика и профилактика ССЗ в Арктическом регионе сохраняет свою актуальность. АГ возникает в результате мозаики патологических механизмов. Повышенный симпатический тонус, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой си-

стемы и воспаление приводят к гиперкинетическому кровообращению, перегрузке объемом и ремоделированию сосудов. Результирующее ремоделирование сосудов может быть оценено путем определения степени жесткости артерий [16]. По результатам нашего исследования АЖ, оцененная по индексу СЛСИ и СПВ, была значимо выше у пациентов с АГ в сравнении с нормотензивными лицами. Проведенный анализ определил взаимосвязь СПВ с фактором АГ у лиц в условиях арктической вахты. В настоящее время не решен вопрос, что же стоит на первом месте: повышение АД или АЖ. АЖ, безусловно, является фактором риска развития АГ. С другой стороны, в основе развития высокой АЖ лежит целый

**Рисунок 2. Отношение шансов показателей, включенных в модель логистической регрессии для оценки риска взаимосвязи факторов с артериальной гипертензией**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ВДАД24 — среднесуточная вариабельность артериального давления; H2EPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) — вероятность наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в баллах; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$  — значимость отношения шансов.

комплекс патофизиологических механизмов, в том числе и АГ, поскольку основными детерминантами АЖ являются АД и возраст в любом диапазоне величин. В работе G. F. Mitchell и соавторов (2014) показано, что после периода наблюдения в 7 лет АД в среднем возрасте 36 лет предсказывало изменение АЖ в среднем возрасте 43 лет, но не наоборот [17]. Авторы предлагают отслеживать АД и различные показатели, характеризующие АЖ, в разные возрастные периоды с целью предотвращения развития АГ с возрастом. Роль повышенной вариабельности АД в развитии АГ не вызывает сомнений и показана в многочисленных исследованиях, в том числе в нашей работе [18]. Обращает внимание, что факторами, ассоциированными с АГ, являются СПВ и среднесуточная ВДАД24, что совпадает с результатами работы T. L. Zhou и соавторов (2018), определившими, что повышение вариабельности САД на 1 мм рт. ст. значимо ассоциировано с увеличением скорости каротидно-бедренной пульсовой волны на 0,10 м/с [19].

Несмотря на то, что АГ является хорошо известным фактором, способствующим повышению артериальной ригидности и наоборот, некоторые исследования показали, что негемодинамические факторы также способствуют повышению АЖ, такие как хроническое воспаление и окислительный стресс [20]. Существует важная связь между АГ и воспалением: отмечается повышенный уровень

циркулирующих провоспалительных цитокинов, что является ключевым медиатором сосудистого ремоделирования мелких артерий и может способствовать, по крайней мере, частично, повышению АД [21]. Из биомаркеров воспаления пациенты с АГ в сравнении с лицами с нормальным АД в условиях арктической вахты имели значимо более высокие уровни ГЦ, а также прослеживалась взаимосвязь данного маркера с АЖ (модуль упругости Петерсона ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ )). Повышенная концентрация ГЦ в сыворотке крови считается фактором риска и связана с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Сывороточный ГЦ ассоциирован с атеросклерозом, АГ, хотя точные механизмы, с помощью которых ГЦ способствует этим состояниям, остаются неизвестными. Результаты клинических испытаний, которые успешно снижали уровень ГЦ в сыворотке крови без уменьшения признаков сосудистых заболеваний у сердечно-сосудистых пациентов, поставили под сомнение возможность прямого воздействия ГЦ на сосудистую систему. Предполагается, что в основе токсического воздействия ГЦ на сосудистую систему может лежать не сывороточный ГЦ, а «тканесвязанный» с включением в белковые молекулы [22].

Установлено, что АГ связана со значительным риском развития СНсФВ ЛЖ, но основные механизмы, лежащие в основе перехода от неосложненной АГ к гипертонической болезни сердца и ХСН, мало

изучены [23]. Общая распространенность ХСН составляет около четверти первого проявления ССЗ. Основными факторами риска развития симптоматической ХСН являются повышенное АД и артериальная ригидность, которые вызывают сложную сеть функциональных и структурных изменений в сердце [24].

В нашем исследовании уровень п-МНУП в группах пациентов с АГ и нормотензивных лиц не различался и находился в пределах нормальных значений. Вместе с тем выявлена взаимосвязь АГ с вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF. В работе V. V. Kirillova и соавторов (2018) показано, что у пациентов с диастолической СНсФВ в 67% случаев уровень п-МНУП в крови был ниже диагностического порога и зависел от многих дополнительных факторов (избыточной массы тела, фибрилляции предсердий, обострения ХСН) [25, 26].

Одним из важных причинных факторов развития СНсФВ является диастолическая дисфункция [27]. Показано, что гипертензивное ремоделирование сердца определяется совокупностью аномалий, включающих гипертрофию кардиомиоцитов, гибель и фиброз тканей, формированием «жесткости» миокарда ЛЖ [28]. В нашей работе показано, что у лиц с АГ значимо чаще определялись признаки НДФЛЖ, выявлены положительные взаимосвязи сосудистой ригидности (модуля упругости Петерсона Ер ОСА) с ММЛЖ, ИММЛЖ, вероятностью СНсФВ по шкале H2EPF; взаимосвязи индекса жесткости  $\beta$  ОСА с ММЛЖ. Это может свидетельствовать о том, что процессы формирования сосудистой и сердечной ригидности у больных АГ протекают взаимосвязанно и одновременно.

### Заключение

Результаты логистического регрессионного анализа позволили выделить значимую взаимосвязь АГ с показателями СПВ, ВДАД24 и наличием признаков СНсФВ по шкале H2EPF у вахтовых рабочих в Арктическом регионе. Полученные данные определяют АГ как фактор риска СНсФВ уже у бессимптомных пациентов, что следует учитывать при профилактике ССЗ в условиях вахты. Выявленные признаки НДФЛЖ и ассоциации АЖ с ММЛЖ и ИММЛЖ, наличием признаков СНсФВ по шкале H2FPEF могут свидетельствовать о том, что процессы формирования сосудистой и сердечной ригидности протекают взаимосвязанно и одновременно. Промежуточная вероятность наличия признаков СНсФВ в группе нормотензивных лиц не исключает, помимо АГ, сложные процессы формирования функциональных изменений миокарда ЛЖ, что является предметом нашего дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Muiesan M, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei C, Salvetti M. Hypertension and organ damage in women. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(3):245–252. doi:10.1007/s40292-018-0265-0
2. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Шипицына Н. В., Пошинов Ф. А. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(5):500–513. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513. [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Gubin DG, Shipicina NV, Poshinov FA. Clinical and pathogenetic features of the chronostructure of blood pressure in the Arctic watch. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;(21)5:500–513. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513. In Russian].
3. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004;25(4):86–91. [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI. Structural and functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension in the far North. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;25(4):86–91. In Russian].
4. Ekström M, Hellman A, Hasselström J, Hage C, Kahan T, Ugander M et al. The transition from hypertension to hypertensive heart disease and heart failure: the PREFERS Hypertension study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):737–746. doi:10.1002/ehf2.12612
5. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasani RS. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;26(5):e004271.
6. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(3): R387–R398. doi:10.1152/ajpregu.00235.2016
7. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381–390. doi:10.1016/j.atherosclerosis
8. Sorimachi H, Kurosawa K, Yoshida K, Obokata M, Noguchi T, Naka M et al. Sex differences in left ventricular afterload and diastolic function are independent from the aortic size. *PLoS One.* 2019;14(4): e0214907. doi:10.1371/journal.pone.0214907
9. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;(1Pt2):272–282. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.037
10. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova Yu V on behalf of experts. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
11. Кунцевич Г. И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006. 205 с. [Kuntsevich GI. *Ultrasound methods of examination of branches of the aortic arch.* Minsk: Aversev, 2006. 205 p. In Russian].
12. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic

function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. doi:10.1093/ehjci/jex244

13. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646

14. Dzhoieva O. Diagnosis and management of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): current perspectives and recommendations. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:769–785. doi:10.2147/TCRM.S207117

15. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164. doi:10.18087/cardio.2475. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YUL, Vasyuk YUA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].

16. Jacobs DR, Duprez DA, Shimbo D. Invited commentary: hypertension and arterial stiffness origins remain a dilemma. *Am J Epidemiol*. 2016;183(7):609–612. doi:10.1093/aje/kwv276

17. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210–214. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449

18. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Дьячков С. М., Губин Д. Г. Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):36–46. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46. [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, D'yachkov SM, Gubin DG. Prognostic significance of violations of the chronotype of the daily rhythm of blood pressure in normotensive individuals in the conditions of watch in the Far North. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(1):36–46. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46. In Russian].

19. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling. *Hypertension*. 2018;72(4):1002–1010. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325

20. Nilsson PM. Early vascular aging in hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6–12. doi:10.3389/fcvm.2020.00006

21. Orejudo M, García-Redondo AB, Rodríguez-Díez RR, Rodríguez-Díez R, Santos-Sánchez L, Tejera-Muñoz A et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci (Lond)*. 2020: CS20190682. doi:10.1042/CS20190682

22. Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020:S 0300–9084(20)30040–7. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012

23. Ekström M, Hellman A, Hasselström J, Hage C, Kahan T, Ugander M et al. The transition from hypertension to hypertensive heart disease and heart failure: the PREFERS Hypertension study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):737–746. doi:10.1002/ehf2.12612

24. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Sex-specific differences in cardiac maladaptation to hypertension and arterial stiffening. *Cardiol Pol*. 2018;76(9):1303–1311. doi:10.5603/KP.a2018.0158

25. Kirillova VV, Sokolova LA, Meshchaninov VN, Pershanova VI. The level of NT-proBNP in ambulatory patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle. *Folia Med Cracov*. 2018;58(2):45–55. doi:10.26442/terarkh201890968-72

26. Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Реброва Т. Ю., Аникина Д. В., Мареев В. Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. *Кардиология*. 2019;59(12S):37–45. doi:10.18087/cardio.n695. [Mareev YU, Garganeeva AA, Tukish OV, Rebrova TYu, Anikina DV, Mareev VYu. Difficulties in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in real clinical practice: dissonance between the clinic, echocardiographic changes, the value of natriuretic peptides and the H2FPEF scale. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):37–45. doi:10.18087/cardio.n695. In Russian].

27. Razavi AC, Bazzano LA, He J, Fernandez C, Whelton SP, Krousel-Wood M et al. Novel findings from a metabolomics study of left ventricular diastolic function: the Bogalusa Heart Study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(1):352–361. doi:10.26355/eurrev\_202001\_19933

28. Zhou YP, Ruan CC, Kong LR, Gao PJ. Adenosine A2A receptor activation prevents DOCA-salt induced hypertensive cardiac remodeling via iBAT. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; S 0006–291X(20)30301–6. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.035

#### Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0003–3038–6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург», ORCID: 0000–0002–9802–2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0002–3620–0659, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Дьячков Сергей Михайлович — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0002–3238–3259, e-mail: dyaclrkov@infarkta.net;

Симонян Ани Арсеновна — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, ORCID: 0000–0003–4371–7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru.

**Author information**

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

Aleksander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Doctor, Functional and Ultrasound Diagnostics Department, The Branch "Health Service" LLC Gazprom Dobycha Yamburg, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Sergey M. Dyachkov, MD, Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: dyachkov@infarkta.net;

Ani A. Simonyan, MD, Resident, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52 (575.2)

## Ассоциация абдоминального ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в когорте жителей сельской местности Кыргызской Республики: гендерные и этнические особенности

А. Г. Полупанов<sup>1</sup>, А. У. Маматов<sup>2</sup>, А. В. Концевая<sup>3</sup>,  
М. Т. Дуйшеналиева<sup>1</sup>, Е. Ю. Амелин<sup>1</sup>, И. Х. Бебезов<sup>4</sup>,  
С. М. Ахунбаев<sup>4</sup>, Э. Д. Джишамбаев<sup>1</sup>, А. С. Джумагулова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>4</sup> Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>5</sup> Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

### Контактная информация:

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна,  
Национальный центр кардиологии  
и терапии имени академика  
М. Миррахимова при Министерстве  
здравоохранения Кыргызской  
Республики,  
ул. Тоголока Молдо, д. 3, Бишкек,  
Кыргызская Республика, 720040.  
E-mail: dmyskal@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
21.10.21 и принята к печати 14.12.21.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучение взаимосвязи абдоминального ожирения (АО) с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности. **Материалы и методы.** Данное исследование было выполнено в рамках международного одномоментного эпидемиологического исследования «Интерэпид». Общий период наблюдения в рамках исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты (отклик 82,1%). В качестве конечной точки в анализ включены случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана–Майера). **Результаты.** Всего за период наблюдения был зарегистрирован 181 случай фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (16,44%). Продемонстрировано значимое влияние АО на частоту развития кардиальных осложнений в анализируемой когорте. Так, у респондентов с АО суммарная частота сердечно-сосудистых событий достигала 21,31% и была значимо выше, чем у лиц без АО (10,69%,  $p < 0,0001$ ). Возрастание частоты событий при наличии АО регистрировалось во всех анализируемых подгруппах (мужчины, женщины, русские, кыргызы). Построение регрессионной модели Кокса с проведением логистического регрессионного анализа позволило подтвердить независимую роль

АО в развитии фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф, которая была наиболее выражена у женщин и респондентов кыргызской этнической группы. При этом в среднем по когорте увеличение величины окружности талии на 1 см сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска на 1,9%. **Заключение.** Наличие АО является независимым фактором риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф в анализируемой когорте жителей Чуйского региона преимущественно у женщин и респондентов кыргызской этнической группы.

**Ключевые слова:** ожирение, абдоминальное ожирение, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, выживаемость, гендерные и этнические различия

*Для цитирования: Полуванов А. Г., Маматов А. У., Концевая А. В., Дуйшеналиева М. Т., Амелин Е. Ю., Бебезов И. Х., Ахунбаев С. М., Джишамбаев Э. Д., Джумагулова А. С. Ассоциация абдоминального ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в когорте жителей сельской местности Кыргызской Республики: гендерные и этнические особенности. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):178–187. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-178-187*

---

## Association of abdominal obesity with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in a cohort of rural residents of the Kyrgyz Republic: gender and ethnic characteristics

A. G. Polupanov<sup>1</sup>, A. U. Mamatov<sup>2</sup>, A. V. Kontsevaya<sup>3</sup>, M. T. Duishenalieva<sup>1</sup>, E. Y. Amelin<sup>1</sup>, I. Kh. Bebezov<sup>4</sup>, S. M. Akhunbaev<sup>4</sup>, E. D. Djyshambaev<sup>1</sup>, A. S. Dzhumagulova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> National Center of Cardiology and Internal Medicine Named After Academician M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic,

<sup>3</sup> National Health and Research Center of Preventive Healthcare, Moscow, Russia

<sup>4</sup> International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>5</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyz Republic

### Corresponding author:

Myskal T. Duishenalieva,  
National Center of Cardiology  
and Internal Medicine n. a. acad.  
M. Mirrakhimov,  
3 Togoloka Moldo street, Bishkek,  
720040 Kyrgyz Republic.  
E-mail: dmyskal@gmail.com

*Received 21 October 2021;  
accepted 14 December 2021.*

---

### Abstract

**Objective.** To study the relationship of abdominal obesity (AO) with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events among residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic, taking into account gender and ethnicity. **Design and methods.** This study was carried out as part of the international epidemiological study “Interepid”. The total follow-up period was 7 years. Life status at the end of the follow-up was monitored in 1096 respondents out of 1341 initial cohorts (response 82,1%). Cases of fatal and non-fatal cardiovascular events were included as endpoints in the analysis. The frequency of events was assessed using methods of analysis of survival (Cox proportional hazard regression model, parametric survival models, Kaplan–Meier survival analysis). **Results.** 181 cases of fatal and non-fatal cardiovascular events (16,44%) were registered during the follow-up. A significant effect of AO on the incidence of cardiac complications in the analyzed cohort was demonstrated. Thus, in respondents with AO, the total frequency of cardiovascular events reached 21,31% and was significantly

higher than in those without AO (10,69%,  $p < 0,0001$ ). An increase in the frequency of events in the presence of AO was recorded in all analyzed subgroups (men, women, Russians, Kyrgyz). The construction of a Cox regression model with a logistic regression analysis made it possible to confirm the independent role of AO in the development of fatal and non-fatal cardiovascular events, which was most pronounced in women and respondents of the Kyrgyz ethnic group. At the same time, on average for the cohort, an increase in waist circumference value by 1 cm is accompanied by an increase in cardiovascular risk by 1,9%. **Conclusions.** The presence of AO is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in the analyzed cohort of residents of the Chui region, mostly among women and respondents of the Kyrgyz ethnic group.

**Key words:** obesity, abdominal obesity, risk factors, cardiovascular complications, survival, gender and ethnic differences

*For citation: Polupanov AG, Mamatov AU, Kontsevaya AV, Duishenalieva MT, Amelin EY, Bebezov IKh, Akhunbaev SM, Djyshambaev ED, Dzhumagulova AS. Association of abdominal obesity with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in a cohort of rural residents of the Kyrgyz Republic: gender and ethnic characteristics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):178–187. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-178-187*

В настоящее время ожирение приобрело характер пандемии и стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире. S. A. Souza и соавторы (2018) [1] отмечают, что в 50% странах мира распространенность ожирения среди взрослых превышает 20%. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [2]. Ожирение часто ассоциировано с другими метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ). Полагают, что в основе частого сочетания ожирения с указанными патологиями лежат тканевая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [3]. Гетеборгское проспективное эпидемиологическое исследование не только подтвердило роль ожирения как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа и смерти от любых причин, но и продемонстрировало зависимость этих показателей от типа ожирения [4]. Было показано, что метаболические нарушения, связанные с ожирением, чаще наблюдаются при абдоминальном характере распределения жира в организме [5]. Это объясняется прежде всего тем, что висцеральная жировая ткань метаболически более активна, богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров, а также измененной активностью ряда рецепторов (бета- и альфа-адренорецепторов, инсулиновых, лептиновых рецепторов) [6, 7]. Именно абдоминальный или висцеральный тип ожирения, при котором жировая ткань преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, является предиктором развития СД 2-го типа, многих типов рака и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости в отличие от ожирения другой локализации [8]. В то же время появляются данные о модифицирующем влиянии ряда факторов [9, 10] на ассоциацию ожирения со смертностью и развитием кардиальных и церебральных осложнений, в том числе пола и этнической принадлежности.

Исходя из изложенного, **целью** настоящего исследования явилось изучение связи абдоминального ожирения (АО) с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности.

#### Материалы и методы

Данное исследование было выполнено в рамках международного проекта «Интерэпид». Это эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу, описанному ранее [11].

Исследование включало в себя 2 этапа. Первый этап — одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических заболеваний и факторов риска их развития среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики. Второй этап — проспективный для оценки прогностической значимости различных видов ожирения, а также изучение его гендерных и этнических различий.

Формирование выборки (одномоментное исследование). На основании избирательных списков жителей г. Кант и пгт. Орловка случайным методом была сформирована когорта, состоящая из 1672 человек, которая являлась репрезентативной по половозрастному составу населения и включала не менее 10% жителей, проживающих в указанных населенных пунктах в возрасте 18–65 лет. Выборка формировалась методом случайных чисел специалистами по клинической эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия). Из 1672 че-

ловек, включенных в когорту, нами было обследовано 1341 человек, что составило 80,2% от общей численности выборки, что считается достаточным для получения данных при проведении подобного рода исследований. У всех больных было получено согласие на проведение исследования.

Половозрастная структура обследованного населения представлена в таблице 1. Большинство обследованных нами лиц были кыргызами — 744 человека (55,9%), русских — 463 человека (34,8%). На долю остальных национальностей (казахи, немцы, корейцы, дунгане, татары, узбеки, уйгуры, украинцы, грузины, армяне, азербайджанцы, белорусы) приходилось 9,3%.

Все обследованные с помощью интервьюера (врач Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики) заполняли специальную анкету «Карта профилактического обследования», разработанную ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Россия). «Карта профилактического обследования» состояла из 9 блоков информации и включала паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию факторов риска, включая структуру питания, данные по обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, объективные данные, а также вопросники: Роузе, на наличие симптомов сердечной недостаточности, вопросник на уровень стресса (L. Reeder, 1973), вопросник по качеству жизни, а также госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS. Помимо заполнения анкеты, нами были проведены следующие обследования: измерение роста, массы тела и окружности талии, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация ЭКГ, а также определение ряда биохимических показателей: уровня сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов).

*Перспективный этап исследования* проводился по специальному протоколу, который включал

контакт с участником исследования, определение жизненного статуса, возникновения конечных точек; верификацию случая смерти (медицинское свидетельство о смерти, гражданскому свидетельству о смерти и опрос родственников); верификацию выбывших из исследования (отправка запроса о жизненном статусе пациента в паспортный отдел по месту жительства или в ЗАГС); верификацию нефатальных конечных точек (амбулаторная карта, выписка из истории болезни, опрос участника исследования, опрос родственника).

В качестве конечной точки в анализ включены случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, реваскуляризация любого сосудистого бассейна (операции — аортокоронарное шунтирование, транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей).

Общий период наблюдения в рамках нашего исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты (отклик 82,1%). С остальными участниками исследования связаться не удалось, что объясняется в большинстве случаев высокой внешней и внутренней миграцией населения (миграция в пределах республики за счет переезда из сельской местности в город или миграция в РФ на временное/постоянное жительство). Лишь небольшая часть (36 респондентов) первичной когорты отказалась от дальнейшего участия в проспективном наблюдении. При распределении по полу жизненный статус был установлен у 82,0% женщин ( $n = 628$ ) и 81,4% мужчин ( $n = 468$ ). При распределении по национальности — у 79,1% коренных жителей ( $n = 598$ ) и 84,7% ( $n = 392$ ) респондентов русской национальности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен

Таблица 1

## ПОЛОВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ОБСЛЕДОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ

Возраст	Всего ( $n = 1341$ )	Мужчины ( $n = 575$ )	Женщины ( $n = 766$ )
До 30 лет, $n$ (%)	330 (24,6%)	156 (27,1%)	174 (22,7%)
30–39 лет, $n$ (%)	311 (23,2%)	138 (24%)	173 (22,6%)
40–49 лет, $n$ (%)	308 (22,9%)	114 (19,8%)	194 (25,3%)
50–59 лет, $n$ (%)	232 (17,3%)	99 (17,2%)	133 (17,4%)
Старше 60 лет, $n$ (%)	160 (12%)	68 (11,9%)	92 (12%)

Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 8.0 и SPSS 23.0 с использованием пакета стандартных статистических программ. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана–Майера). Различия в группах оценивались по суммарной вероятности достижения конечных точек при помощи логарифмического рангового критерия. Для построения кривых выживаемости и определения прогностически значимых показателей применялась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Уточнение выраженности влияния каждого из независимых факторов на риск развития фатальных и нефатальных событий проводили методом логистической регрессии с вычислением относительного риска (ОР) и 95-процентного доверительного интервала (ДИ). Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

За 7-летний период наблюдения по разным причинам умерло 36 человек (общая смертность — 3,28%), в том числе от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний — 26 человек (2,37%), что в структуре общей смертности составило 72,2%. По некардиальным причинам погибло 10 респондентов (0,91%), в том числе по причине осложнений туберкулеза — 1, от онкопатологии — 6 человек, суицид — 2 человека и вследствие дорожно-транспортного происшествия — 1 человек.

Всего за период наблюдения был зарегистрирован 181 случай кардио- и цереброваскулярных событий (16,44%), в том числе 26 случаев (2,37%) фатальных осложнений. Непосредственными

причинами смерти явились: мозговой инсульт — 12 пациентов (1,09%), острый инфаркт миокарда — 6 пациентов (0,54%) и прогрессирование сердечной недостаточности вследствие коронарной болезни сердца, миокардита и врожденного порока сердца — 8 пациентов (0,73%). Число нефатальных осложнений составило 155 случаев (14,07%), в том числе нефатальных инфарктов миокарда — 36 (3,28%), нефатальных инсультов/транзиторных ишемических атак — 119 (10,86%), у двоих пациентов отмечалось одновременное развитие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (0,18%). В целом кумулятивное снижение доли респондентов без развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составило 83,56%. Данные по нарастанию числа ССО за время наблюдения проиллюстрированы путем построения кривой Каплана–Майера (рис. 1).

Нами не было выявлено значимых различий по частоте сердечно-сосудистых событий между мужчинами и женщинами (17,76% и 15,45% соответственно,  $p = 0,385$ ), а также кыргызскими и русскими респондентами (14,12% и 18,83% соответственно,  $p = 0,068$ ).

Продемонстрировано значимое влияние АО на частоту развития кардиальных осложнений в анализируемой когорте. Так, у респондентов с АО суммарная частота сердечно-сосудистых событий достигала 21,31% и была значимо выше, чем у лиц без АО (10,69%,  $p < 0,0001$ ) (рис. 2, табл. 2).

Анализ частоты развития кардиальных осложнений в подгруппах также продемонстрировал их значимое преобладание у лиц с АО. У мужчин с АО частота сердечно-сосудистых событий составляла 25,49% (против 10,69% без АО,  $p = 0,0072$ ), у женщин — 19,86% (против 4,86% без АО,  $p < 0,0001$ ), у кыргызских респондентов — 19,14% (против 9,03% без АО,  $p = 0,003$ ) и у русских респондентов — 22,27% (против 13,55% без АО,  $p = 0,021$ ).

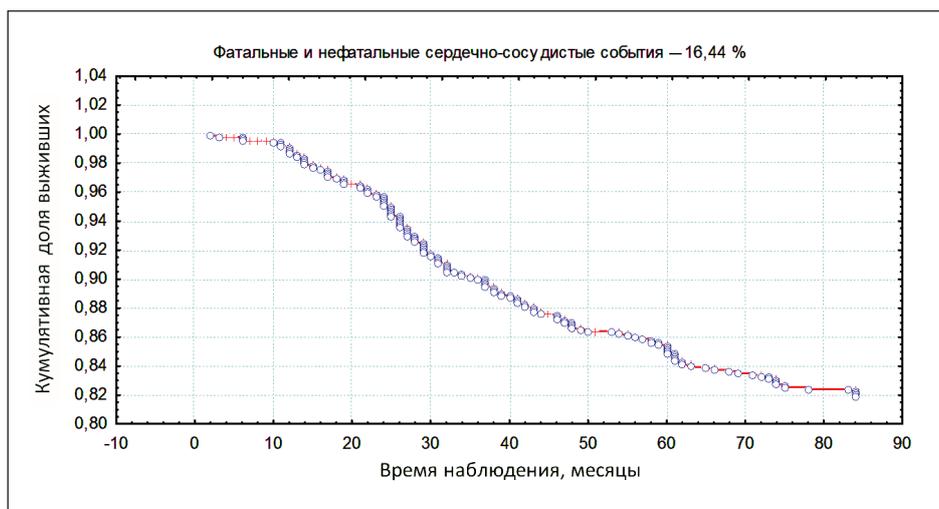
Таблица 2

#### ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ ЧУЙСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

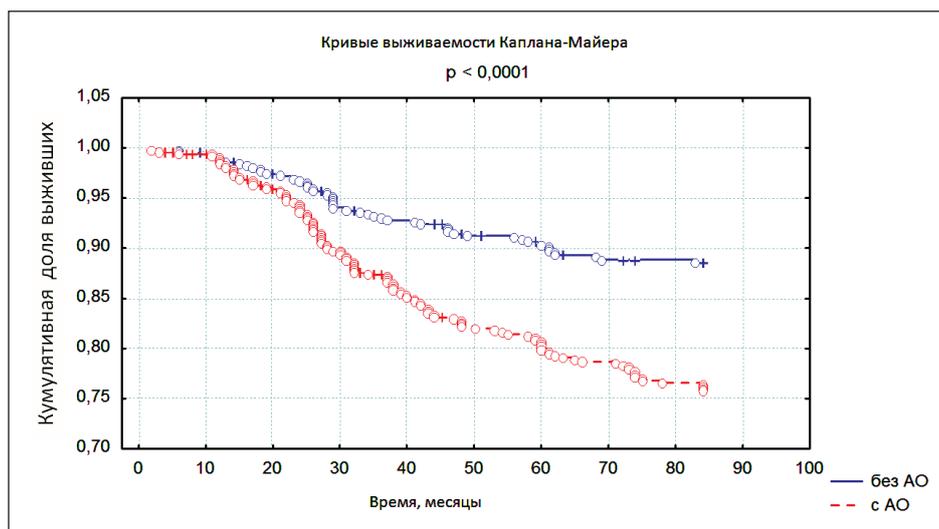
Группа	АО+	АО-	р-значение
Вся когорта, n (%)	127 (21,31%)	64 (10,69%)	$< 0,0001$
Мужчины, n (%)	39 (25,49%)	45 (14,06%)	$= 0,0072$
Женщины, n (%)	88 (19,86%)	9 (4,86%)	$< 0,0001$
Кыргызы, n (%)	59 (19,14%)	27 (9,03%)	$= 0,003$
Русские, n (%)	53 (22,27%)	21 (13,55%)	$= 0,021$

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; р — значимость различий.

**Рисунок 1. Частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в изучаемой когорте жителей Чуйского региона Кыргызской Республики за 7 лет (2012–2019 годы)**



**Рисунок 2. Частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения**



**Примечание:** АО — абдоминальное ожирение.

Таким образом, частота развития фатальных и нефатальных ССО в анализируемой когорте прогрессивно нарастала по мере увеличения окружности талии (ОТ) и наличия АО в обеих этнических группах, как у мужчин, так и у женщин.

Для детального анализа ассоциации различных видов ожирения с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий нами была построена регрессионная модель Кокса, в которую в качестве зависимого признака включили развитие фатального и нефатального ССО, а в качестве независимых факторов — возраст, курение, уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), ЧСС, индекса массы тела (ИМТ), ОТ, уровни глюкозы,

ОХС и креатинина крови, а также выраженность тревожных и депрессивных нарушений по шкале HADS.

Результаты анализа представлены в таблице 3. Как из нее следует, наличие АО, тестируемое по показателю ОТ, явилось независимым фактором риска развития ССО (ОТ ( $\beta = 0,016$ ;  $p = 0,0043$ )). Другими независимыми факторами риска развития фатальных и нефатальных ССО в изучаемой когорте явились: возраст респондентов ( $\beta = 0,115$ ;  $p < 0,0001$ ), уровень САД ( $\beta = 0,018$ ;  $p = 0,0005$ ), величина ИМТ ( $\beta = 0,036$ ;  $p = 0,0012$ ), уровень ОХС ( $\beta = 0,123$ ;  $p = 0,046$ ), креатинина ( $\beta = 0,011$ ;  $p = 0,016$ ) и выраженность депрессивных нарушений ( $\beta = 0,069$ ;  $p = 0,0052$ ).

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОБЩЕЙ КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ ЧУЙСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 7 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ КОКСА)**

Фактор риска	$\beta$	+/- $\delta$	p-значение
Возраст	0,115	0,012	< 0,0001
Курение	0,017	0,011	0,103
САД	0,018	0,005	< 0,001
ДАД	0,007	0,010	0,524
ЧСС	-0,001	0,008	0,835
ИМТ	0,036	0,011	0,0012
ОТ	0,016	0,005	0,0043
ОХС	0,123	0,07	0,046
Глюкоза	0,044	0,035	0,217
Креатинин	0,011	0,004	0,016
Тревога	-0,009	0,021	0,680
Депрессия	0,069	0,024	0,0052

**Примечание:**  $\beta$  — коэффициент регрессии;  $\delta$  — стандартное отклонение коэффициента регрессии; p-значение — значимость фактора риска в модели; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин.

Были выявлены некоторые гендерные и этнические особенности во взаимосвязи указанных факторов с риском развития кардиальных и церебральных осложнений. Так, для мужчин, помимо возраста, факторами риска развития фатальных и нефатальных осложнений явились: уровень САД ( $\beta = 0,032$ ;  $p = 0,0025$ ), ОХС ( $\beta = 0,224$ ;  $p = 0,038$ ) и депрессия ( $\beta = 0,076$ ;  $p = 0,035$ ). Для женщин: величина ИМТ ( $\beta = 0,048$ ;  $p < 0,001$ ) и ОТ ( $\beta = 0,022$ ;  $p = 0,003$ ). Для кыргызских респондентов: уровень САД ( $\beta = 0,017$ ;  $p = 0,004$ ), ДАД ( $\beta = 0,028$ ;  $p = 0,01$ ), ОТ ( $\beta = 0,029$ ;  $p = 0,046$ ) и выраженность депрессии ( $\beta = 0,102$ ;  $p = 0,003$ ). Для русских респондентов: уровень САД ( $\beta = 0,022$ ;  $p = 0,008$ ), ОТ ( $\beta = 0,042$ ;  $p = 0,035$ ) и уровень ОХС крови ( $\beta = 0,265$ ;  $p = 0,017$ ).

Для вычисления относительного вклада и расчета ОР выявленных факторов в развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий нами использовался метод логистической регрессии. Аналогично с регрессионной моделью Кокса в качестве зависимого признака в модель бинарной логистической регрессии включили развитие фатального и нефатального ССО, а в качестве независимых факторов — возраст, курение, уровни САД и ДАД, ЧСС, ИМТ, ОТ, уровни глюкозы, ОХС и креатинина крови, а также выраженность тревожных и депрессивных нарушений по шкале HADS. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Как из нее следует, величина ОТ (то есть наличие АО) является независимым фактором риска развития

сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений в анализируемой когорте респондентов. При этом увеличение ОТ на 1 см сопровождается повышением риска ССО на 1,9% (ОР — 1,019; 95% ДИ 1,005–1,032). Анализ по подгруппам показал, что у мужчин повышение ОТ на 1 см сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска на 1,5% (ОР — 1,015; 95% ДИ 1,00–1,031), у женщин — на 2,6% (ОР — 1,026; 95% ДИ 1,008–1,044), у кыргызских респондентов — на 2,6% (ОР — 1,026; 95% ДИ 1,005–1,047), у русских респондентов — на 1,5% (ОР — 1,015; 95% ДИ 0,993–1,038).

Из других факторов риска следует отметить возраст (ОР — 1,128; 95% ДИ 1,103–1,153), уровень САД (ОР — 1,020; 95% ДИ 1,008–1,031), ИМТ (ОР — 1,044; 95% ДИ 1,016–1,073), уровень креатинина в крови (ОР — 1,011; 95% ДИ 1,00–1,022) и наличие симптомов депрессии (ОР — 1,083; 95% ДИ 1,023–1,146).

### Обсуждение

Проведенное нами исследование продемонстрировало независимое от возраста, пола и традиционных факторов риска влияние АО и величины ОТ на риск развития фатальных и нефатальных ССО в анализируемой когорте жителей Чуйского региона в обеих этнических группах, как у мужчин, так и у женщин. При этом увеличение ОТ на 1 см сопровождается увеличением риска ССО на 1,9%.

Роль ожирения, в первую очередь, оцененного по ИМТ, как фактора сердечно-сосудистого риска

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФАТАЛЬНЫХ  
И НЕФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ  
В ОБЩЕЙ КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ ЧУЙСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 7 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ  
С РАСЧЕТОМ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА (ЛОГИСТИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ)**

Фактор риска	ОР	95 % ДИ	р-значение
Возраст	1,128	1,103–1,153	< 0,0001
Курение	1,019	0,996–1,043	0,109
САД	1,020	1,008–1,031	<b>0,001</b>
ДАД	1,003	0,981–1,026	0,79
ЧСС	0,998	0,98–1,016	= 0,82
ИМТ	1,044	1,016–1,073	<b>0,002</b>
ОТ	1,019	1,005–1,032	<b>0,006</b>
ОХС	1,136	0,971–1,329	0,111
Глюкоза	1,088	0,992–1,194	0,075
Креатинин	1,011	1,00–1,022	<b>0,041</b>
Тревога	0,976	0,928–1,026	0,334
Депрессия	1,083	1,023–1,146	<b>0,006</b>

**Примечание:** ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; р-значение — значимость фактора риска в модели; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин.

определяется результатами метаанализов многочисленных проспективных исследований [12, 13]. Однако хорошо известно, что не общее количество жировой ткани, а характер ее распределения с преимущественным накоплением в брюшной полости (висцеральный жир) в большей степени определяет сердечно-сосудистый риск [8]. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что висцеральная жировая ткань метаболически более активна, богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров [6]. Адипоциты висцеральной жировой ткани синтезируют более 250 адипокинов, участвующих в целом ряде гемодинамических, провоспалительных, протромботических и проатерогенных реакций [14]. Висцеральные адипоциты также имеют более высокую плотность бета-адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и в то же время характеризуются более низкой активностью альфа-адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность висцерального жира к липолитическому действию гормонов с выделением большого количества свободных жирных кислот, что в свою очередь приводит к липолитическому поражению органов, прежде всего сердца и развитию инсулинорезистентности [7]. Кроме того, избыточное накопление висцерального жира сопряжено с другими метаболическими и гемодинамическими нарушениями, такими как АГ, СД и дислипидемии [3]. В част-

ности, М. А. Бояринова и соавторы (2021) показали, что переход метаболически «здорового» ожирения в метаболически нездоровое ожирение происходит при увеличении показателя ОТ [15].

В целом ряде исследований продемонстрирована роль АО в развитии АГ [16], коронарного и каротидного атеросклероза [17], геморрагического и ишемического инсульта [18], а также почечной дисфункции [19]. Показатель ОТ по результатам исследований служил более четким предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и СД [8]. При этом необходимо отметить, что распространенность АО, как правило, выше, чем частота общего ожирения, определяемого по ИМТ [20] и, следовательно, позволяет у большего числа лиц проводить рестратификацию сердечно-сосудистого риска с последующим проведением лечебно-профилактических вмешательств. В то же время появляются данные о модифицирующем влиянии ряда факторов [9, 10] на ассоциацию ожирения со смертностью и развитием кардиальных и церебральных осложнений, в том числе пола и этнической принадлежности.

В нашем исследовании была подтверждена роль АО в развитии как фатальных, так и нефатальных кардио- и цереброваскулярных катастроф. Продемонстрировано, что в общей когорте увеличение показателя ОТ на 1 см сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска на 1,9%. При этом следует отметить, что у женщин влияние АО на

сердечно-сосудистый риск было более выраженным, чем у мужчин (2,9% против 1,5%), что может быть связано с воздействием гормонального фактора, в частности, с дефицитом эстрогенов и относительным преобладанием на этом фоне андрогенов, а также со снижением уровня липопротеинлипазы, ответственной, наряду с эстрогенами, за накопление и распределение жировой ткани. Кроме того, нельзя исключить влияние других факторов, модифицирующих влияние ожирения на сердечно-сосудистый риск, в частности социально-экономических факторов, питания, кардиореспираторного фитнеса, медикаментозной терапии [21]. Что касается этнических различий, то для обеих этнических групп наличие АО повышало риск развития кардиальных и церебральных событий. При этом в кыргызской этнической группе наличие АО повышало риск развития кардио- и цереброваскулярных катастроф на 2,6% при возрастании ОТ на 1 см (ОР — 1,026; 95% ДИ 1,005–1,047), что было более выражено, чем для представителей русской этнической группы (возрастание риска на 1,5% — ОР — 1,015; 95% ДИ 0,993–1,038).

### Заключение

Таким образом, наличие АО и увеличение ОТ является независимым фактором риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф в анализируемой когорте жителей Чуйского региона, причем выявленная взаимосвязь наиболее выражена у женщин и респондентов кыргызской этнической группы. При этом в среднем по когорте увеличение величины ОТ на 1 см сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска на 1,9%.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Souza SA, Silva AB, Cavalcante UMB, Lima CMBL, de Souza TC. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8):e00161417. doi:10.1590/0102-311X00161417
2. Katz D, Friedman R. Diet, weight regulation, and obesity. In: *Nutrition in clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 43–101.
3. Kaplan NM. The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–1520.
4. Rosengren A, Scoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):320–325.
5. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M et al. Visceral adiposity index a reliable indicator of

visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–922. doi:10.2337/dc09-1825

6. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):75–86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86. [Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75–86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86. In Russian].

7. Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение — патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия. *Трансляционная медицина*. 2015;1:26–38. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-1-26-38. [Titov VN, Dmitriev VA. Obesity is a pathology of adipocytes: cell number, arterial bed volume, local circulation pools in vivo, natriuretic peptides and arterial hypertension. *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine*. 2015;1:26–38. In Russian].

8. Rakei D. *Integrative Medicine*. E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017.

9. Barry V, Baruth M, Beets M, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382–390. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002

10. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2716–2728. doi:10.1093/eurheartj/ehv347

11. Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. и др. Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования «Интерэпид»). *Кардиологический вестник*. 2019;2:61–6. [Dzhumagulova AS, Polupanov AG, Khalmatov AN. Gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity among residents of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic (according to the Interepid Study). *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiological Bulletin*. 2019;2:61–6. In Russian].

12. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776–786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1

13. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S et al. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156. doi:10.1136/bmj.i2156

14. Nakamura K, Fuster J, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250–259. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006

15. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М., Паскарь Н.А., Алиева А.С., Могучая Е.В. и др. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290. [Boyarinova MA, Rotar OP, Erina AM, Paskar NA, Alieva AS, Moguchaia EV et al. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290. In Russian].

16. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a Rural Japanese Population: The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1385–1390. doi:10.1291/hypres.31.1385

17. Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, D'Amato A, Manzi MV, Canciello G et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2017;244:260–264. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.045

18. Guo Y, Yue X, Li H, Song ZX, Yan HQ, Zhang P et al. Overweight and obesity in young adulthood and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(12):2995–3004. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.018

19. Salvatore SP, Chevalier JM, Kuo SF, Audia PF, Seshan SV. Kidney disease in patients with obesity: It is not always obesity-related glomerulopathy alone. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(5):597–606.

20. Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaya EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Ther Arch*. 2018;90(10):14–22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22. In Russian].

21. Barry V, Baruth M, Beets M, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382–390. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002

### Информация об авторах

Полупанов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0002-4621-3939, e-mail: polupanov\_72@mail.ru;

Маматов Азизбек Умарович — аспирант кафедры терапии № 2 Медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0003-1858-940X, e-mail: azizbek-mamatov@list.ru;

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2062-1536, e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru;

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0003-0813-4719, e-mail: dmyskal@gmail.com;

Амелин Евгений Юрьевич — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0001-7737-6901, e-mail: e.amelin1989@gmail.com;

Беззев Ильхом Хакимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиохирургии и инвазивных методов исследования и лечения Международной высшей школы медицины, ORCID: 0000-0001-6191-3397, e-mail: ilhom\_b@mail.ru;

Ахунбаев Сталбек Медерович — кандидат медицинских наук, ректор Международной высшей школы медицины, ORCID: 0000-0001-7762-8187, e-mail: stal.ahunbaev@gmail.com;

Джишамбаев Эрнест Джумакадырович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением нарушений ритма сердца Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0002-0654-596, e-mail: emestdd1958@mail.ru;

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, ORCID: 0000-0002-7533-211X, e-mail: asd\_0154@mail.ru.

### Author information

Andrey G. Polupanov, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Arterial Hypertension Department, Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-4621-3939, e-mail: polupanov\_72@mail.ru;

Azizbek U. Mamatov, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy No. 2, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Eltsyn, Bishkek, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0003-1858-940X, e-mail: azizbek-mamatov@list.ru;

Anna V. Kontsevaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, FSBI “NMIC TPM”, ORCID: 0000-0003-2062-1536, e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru;

Myskal T. Duishenalieva, MD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0003-0813-4719, e-mail: dmyskal@gmail.com;

Evgeny Yu. Amelin, MD, Junior Researcher, Arterial Hypertension Department, Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0001-7737-6901, e-mail: e.amelin1989@gmail.com;

Ilkhom Kh. Bebezov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiac Surgery and Invasive Methods of Diagnostics and Treatment, International Higher School of Medicine, ORCID: 0000-0001-6191-3397, e-mail: ilhom\_b@mail.ru;

Stalbek M. Akhunbayev, MD, PhD, Rector, International Higher School of Medicine, ORCID: 0000-0001-7762-8187, e-mail: stal.ahunbaev@gmail.com;

Ernest D. Dzhishambayev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiac Arrhythmias, Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-0654-596, e-mail: emestdd1958@mail.ru;

Ainagul S. Jumagulova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiac Surgery and X-ray Endovascular Surgery, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev, ORCID: 0000-0002-7533-211X, e-mail: asd\_0154@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1 :616.72-002.77

## Анализ клинико-anamнестических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом

Д. А. Шиманьски<sup>1</sup>, И. И. Нестерович<sup>1</sup>,  
О. В. Инамова<sup>2</sup>, С. В. Лапин<sup>1</sup>,  
О. В. Галкина<sup>1</sup>, Е. Н. Левыкина<sup>1</sup>,  
В. И. Трофимов<sup>1</sup>, Т. Д. Власов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Шиманьски Даниэль Анджеевич,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.  
И. П. Павлова Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-  
Петербург, Россия, 197022.  
Тел.: 8 (812) 338–71–09.  
E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
14.03.22 и принята к печати 18.04.22.

### Резюме

**Актуальность.** Весомый вклад в патогенез ревматоидного артрита (РА) вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая в большей степени зависит от состояния эндотелиального гликокаликса (ЭГК). Поскольку истончение ЭГК является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, важно определение факторов риска (ФР), в наибольшей степени влияющих на ЭГК при РА. **Цель исследования** — изучить связь между состоянием эндотелия и ФР неблагоприятного течения РА и сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 103 пациента в возрасте от 18 до 69 лет обоего пола с активным РА. Для оценки состояния ЭГК использовался темнопольный видеомикроскоп, позволяющий в микроциркуляторном русле оценивать глубину погружения эритроцитов в толщу ЭГК (PBR), плотность сосудов (VMD) и количество эритроцитов в них (RBC Filling). Увеличение PBR указывает на истончение ЭГК и является маркером ЭД. Снижение RBC Filling и VMD отражает уменьшение числа функционирующих сосудов. В качестве лабораторного маркера повреждения ЭГК проводили оценку циркулирующего синдекана-1 (Sdc-1). В результате двухэтапного кластерного анализа, основываясь на показателях темнопольной микроскопии, в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера, которые сравнивались по ФР неблагоприятного течения РА и сердечно-сосудистому риску (ССР). **Результаты.** Пациенты, принадлежащие к кластеру 1, имели более тонкий ЭГК (высокое PBR), низкую перфузию (низкое RBC Filling) и плотность (низкое VMD) сосудов микроциркуляторного русла, а также более высокий уровень Sdc-1, что указывает на выраженное нарушение микроциркуляции в данном кластере. Среди исследуемых ФР неблагоприятного течения РА и ССР кластер 1 отличался лишь более низкой частотой приема базисной противовоспалительной терапии (БПВП), что в дальнейшем повышало необходимость ее коррекции в 3,6 раза. **Заключение.** Отсутствие приема БПВП вносит наибольший вклад в повреждение ЭГК и нарушение микроциркуляции у пациентов с активным РА, по сравнению с другими ФР неблагоприятного течения РА и ССР. Выявленные изменения

подтверждают тесную связь нарушения состояния эндотелия с патогенезом заболевания и определяют ведущую роль БПВП в лечении РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, синдекан-1, базисная противовоспалительная терапия, метотрексат, сердечно-сосудистый риск, микроциркуляция

Для цитирования: Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Анализ клинико-anamnestических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):188–197. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197

## Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis

D. A. Shimanski<sup>1</sup>, I. I. Nesterovich<sup>1</sup>,  
O. V. Inamova<sup>2</sup>, S. V. Lapin<sup>1</sup>, O. V. Galkina<sup>1</sup>,  
E. N. Levykina<sup>1</sup>, V. I. Trophimov<sup>1</sup>, T. D. Vlasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Clinical Rheumatology Hospital № 25, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Daniel A. Shimanski,  
The First Pavlov State Medical  
University of St Petersburg,  
6/8 L'va Tolstogo street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
Phone: 8 (812) 338–71–09.  
E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 14 March 2022;  
accepted 18 April 2022.

### Abstract

**Background.** Endothelial dysfunction (ED) involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is more associated with the endothelial glycocalyx (EGC) condition. EGC thinning is an independent predictor of cardiovascular complications that is why it is important to determine the risk factors (RF) that most affect EGC in RA. **Objective.** To study the relationship between the endothelium condition and RF for an RA unfavourable course and cardiovascular risk (CVR). **Design and methods.** The study involved 103 patients aged 18 to 69 years of both sexes with active RA. A dark-field microscope was used to assess the EGC condition. In the microcirculatory bed, it allows you to evaluate the depth of erythrocyte perfusion in the EGC thickness (PBR), micro vessel density (VMD) and the number of erythrocytes in them (RBC Filling). An increase in PBR indicates EGC thinning and is a marker of ED. A decrease in RBC Filling and VMD indicates a decrease in the functioning vessels number. Circulating syndecan-1 (Sdc-1) was assessed as a laboratory EGC damage marker. As a result of a two-step cluster analysis, based on dark-field microscopy, two clusters were identified in the study cohort. They were compared in terms of RF for an unfavourable course of RA and CVR. **Results.** Patients belonging to cluster 1 had thinner EGC (high PBR), low perfusion (low RBC Filling) and density (low VMD) of microvessels, higher levels of Sdc-1 than in cluster 2. This indicates a significant impairment of microcirculation in cluster 1. Among the studied RF for an unfavorable course of RA and CVR, cluster 1 differed only in a lower frequency of taking disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) compared to the other cluster. In the future, it was associated with the 3,6-fold greater need for DMARD therapy modification. **Conclusions.** The lack of DMARD therapy, compared with the other RF for the unfavorable course of RA and CVR, makes the greatest contribution to EGC damage and microcirculation disorders in patients with active RA. The revealed changes confirm relationship between endothelial disorders and the pathogenesis of this disease and determine the leading role of DMARD therapy in the RA treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, endothelial glycocalyx, dark-field microscopy, syndecan-1, disease-modifying antirheumatic drug therapy, methotrexate, cardiovascular risk, microcirculation

*For citation: Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lapin SV, Galkina OV, Levykina EN, Trophimov VI, Vlasov TD. Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):188–197. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197*

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит весомый вклад в патогенез РА, а также принимает непосредственное участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Известно, что в большей степени дисфункция эндотелия обусловлена повреждением эндотелиального гликокаликса (ЭГК) — тонкого динамического слоя макромолекул, расположенного на внутренней поверхности сосудистого эндотелия. ЭГК выполняет ряд важнейших функций, регулируя сосудистую проницаемость, экспрессию внутриклеточных белков и транскрипционных факторов в клетках эндотелия, трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, а также являясь резервуаром биологически активных молекул [2, 3]. Несмотря на имеющиеся многочисленные данные по ЭД при РА [1], появление нового неинвазивного прижизненного способа оценки состояния ЭГК с помощью темнопольной микроскопии (ТМ) позволяет использовать его при иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе при РА. В предыдущих исследованиях мы уже продемонстрировали связь истончения ЭГК, оцененного с помощью ТМ, с наличием факторов риска (ФР) неблагоприятного течения РА, в том числе с активностью заболевания и серологическим профилем, а также с уровнем циркулирующего синдекана-1 [4, 5]. Поскольку истончение ЭГК является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [6], важно определение факторов, в том числе ФР ССЗ, в наибольшей степени влияющих на состояние ЭГК при РА.

**Цель исследования** — изучить связь между состоянием эндотелия и ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ.

## Материалы и методы

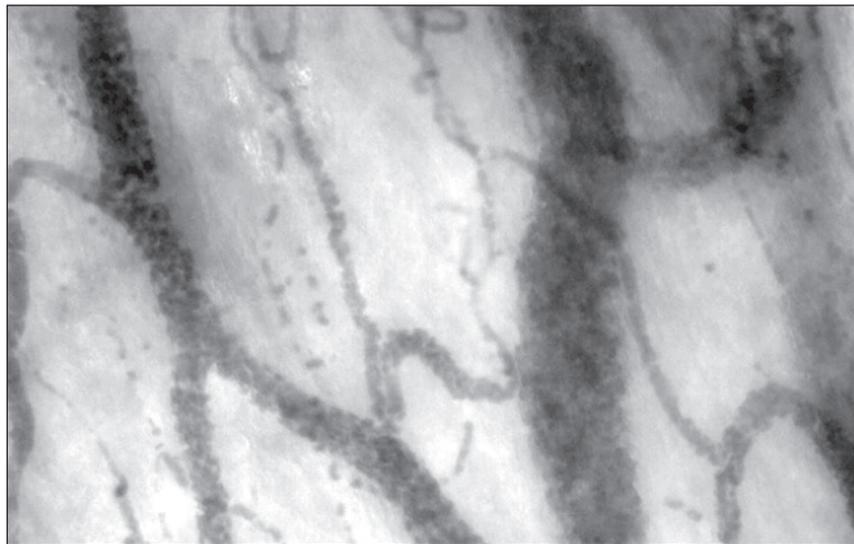
В обсервационном исследовании приняло участие 103 пациента от 18 до 69 лет обоого пола, госпитализированных в стационар. РА был диагностирован согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 года [7].

В качестве критериев невключения выступали беременность, кормление грудью, недифференци-

рованный артрит, наличие системных заболеваний соединительной ткани, заболевания ротовой полости, не позволяющие производить оценку состояния ЭГК сосудов сублингвальной слизистой оболочки, текущие онкологические заболевания и декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов.

Для оценки состояния ЭГК использовался темнопольный видеомикроскоп со светодиодным освещением в зеленой области спектра (KK Research Technology Ltd, Великобритания) и программное обеспечение GlycoCheck (Glycocheck BV, Нидерланды). Принцип ТМ основан на поглощении гемоглобином эритроцитов испускаемого микроскопом зеленого света (540 нм), что позволяет изучать динамическое боковое погружение эритроцитов в толщу гликокаликса [8, 9]. ТМ коррелирует с другими методами исследования и отражает состояние ЭГК во всем организме [10]. Исследование проводилось утром натощак в положении сидя при стандартных комнатных условиях (температура 20–24 °С, влажность 35–45 %) после 10-минутного отдыха. В день исследования исключались факторы, потенциально влияющие на микроциркуляцию слизистой оболочки ротовой полости: прием тонизирующих напитков, алкоголя, курение, травматизация десен (гигиеническая чистка зубов), любые медицинские манипуляции, ограничивалось вербальное общение, а также любые физические нагрузки [11]. Видеомикроскоп помещался на сублингвальную слизистую оболочку ротовой полости. Проверялось качество изображения, нивелировались артефакты избыточного давления, выбирался локус, содержащий сосуды с линейным ходом (не извитые) [12]. При правильно настроенном фокусе, интенсивности излучения, при отсутствии артефактов движения начиналась видеозапись изображения, продолжающаяся около 3–5 минут. Затем для улучшения диагностической точности и воспроизводимости метода [11] микроскоп перемещался на другой участок сублингвальной слизистой оболочки, где повторно проводилась запись изображения по вышеописанной методике. Таким образом, выполнялось два последовательных измерения. Анализ параметров осуществлялся в автоматическом режиме. Сосуды идентифицировались по контрастности, обусловленной наличием эритроцитов в их просвете (черное контрастирование), по сравнению с фоном (рис. 1). В каждом сег-

**Рисунок 1. Изображение, полученное при темнопольной микроскопии сублингвальной слизистой оболочки ротовой полости**



**Примечание:** Степень увеличения микрофотографии 325 ×.

менте анализировались ключевые показатели ТМ: (perfused boundary region, PBR, мкм), оцениваемая по глубине погружения эритроцитов в толщу ЭГК (рис. 2); заполненность сегментов эритроцитами (red blood cells filling, RBC Filling, %), отражающая процент сегментов, содержащих эритроциты в течение 40 кадров записи, и валидная сосудистая плотность (valid microvascular density, VMD, мкм/мм<sup>2</sup>) — плотность пригодных для анализа сегментов на 1 мм<sup>2</sup> исследуемой ткани. Ниже представлены формулы для расчета указанных параметров [8, 13]:

$$PBR = \frac{\text{(максимальный диаметр перфузии ЭГК-медиана ширины колонки эритроцитов)}}{2};$$

$$VMD = \frac{\text{количество пригодных для анализа сегментов} \times 10 \text{ мкм}}{\text{площадь визуализируемой ткани в мм}^2}.$$

Увеличение PBR (более глубокое погружение эритроцитов в толщу ЭГК) отражает истончение ЭГК, что является маркером ЭД. Снижение RBC Filling как и VMD возникает при уменьшении числа функционирующих сосудов (к примеру, вследствие экстравазального сдавления на фоне отека соединительной ткани), а также при отсутствии плотной компоновки эритроцитов (истончение ЭГК увеличивает просвет сосуда, что приводит к более широкой форме эритроцитов) или при увеличении объема капиллярной крови (снижении гематокрита) [8]. Для анализа указанных параметров вычислялось среднее значение между двумя последовательными измерениями.

В качестве лабораторного маркера повреждения ЭГК проводили количественную оценку циркулиру-

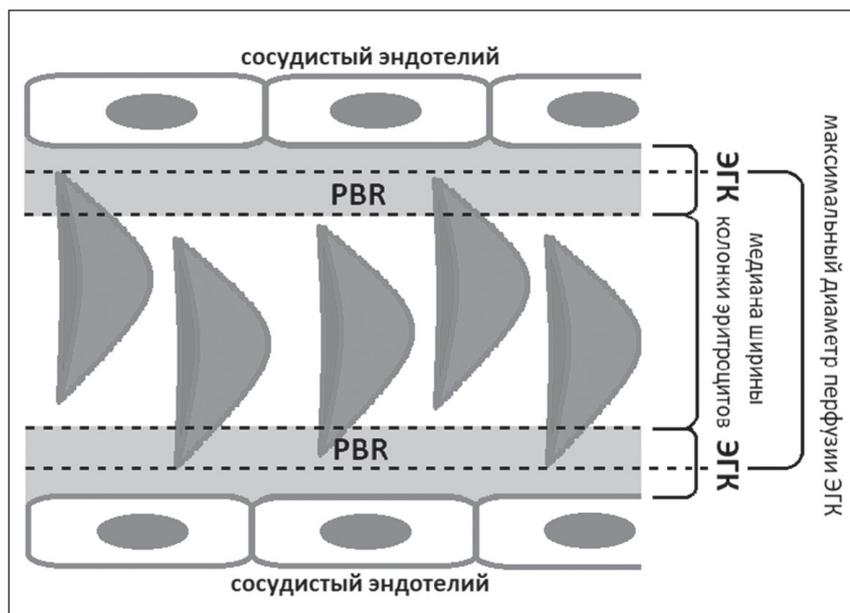
ющего синдекана-1 с использованием набора Human Syndecan 1 ELISA Kit (RayBiotech Inc., США). Синдекан-1 представляет собой «коровый» протеогликан, выполняющий функцию каркаса для других молекул, входящих в состав ЭГК, в том числе для гликозаминогликанов. Повышение концентрации синдекана-1 в крови указывает на более выраженную деградацию ЭГК [2]. Забор венозной крови в объеме около 15–20 мл осуществлялся после выполнения ТМ. Кровь инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Для анализа использовалась полученная сыворотка крови.

Для выявления клинико-анамнестических факторов, в большей степени влияющих на состояние ЭГК, у пациентов с активным РА использовался двухэтапный кластерный анализ. В качестве меры сходства исследуемых объектов использовалось евклидово расстояние, а в качестве критерия кластеризации — информационный критерий Акайке. Число кластеров определялось автоматически. В результате в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера. Доля первого кластера (кластер 1) в общей структуре составила 52,1 % (n = 37), второго (кластер 2) — 47,9 % (n = 34). В анализ было включено 68,9 % (n = 71) пациентов исследуемой выборки. Отношение размеров кластеров 1,09. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,3, что соответствует среднему качеству кластеров.

Кластеры сравнивались по наличию ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ.

В качестве широко используемых доказанных ФР неблагоприятного течения РА, влияющих на прогноз

**Рисунок 2. Определение пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса в сосудистом сегменте**



**Примечание:** ЭГК — эндотелиальный гликокаликс; PBR — пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса. Красным обозначены эритроциты.

заболевания и требующих более быстрой тактики лечения, выступали активностью заболевания, наличие аутоантител (ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)), эрозии суставных поверхностей, низкий функциональный класс, отсутствие базисной противовоспалительной терапии (БПВП), в том числе метотрексата, а также курение, запоздалое начало лечения или отсроченный ответ на него [14–17]. Активность заболевания оценивалась по индексам активности РА, с учетом скорости оседания эритроцитов (DAS28) и уровня С-реактивного белка (DAS28) [18]. Для оценки тяжести РА использовался индекс RARBIS (RA medical Records-Based Index of Severity) [19].

Анализируемыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являлись возраст, пол, курение, уровень общего холестерина, систолическое артериальное давление, на основе которых рассчитывался риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения европейских стран с высоким уровнем ССР (2019) [20]. Для окончательного определения ССР для всех пациентов с РА, в соответствии с рекомендациями EULAR (2016), применялся коэффициент умножения 1,5 к исходному риску по шкале SCORE [21]. Также учитывались индекс массы тела, наличие сахарного диабета, концентрация мочевой кислоты, наличие артериальной гипертензии и факторы ССР у пациентов с артериальной гипертензией [22]. В дополнение к вышеизложенному, наличиеотягощенной наследственности по РА, длительность РА более 10 лет, ежедневный

прием системных глюкокортикоидов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов были включены как нетрадиционные факторы ССР при РА [21, 23, 24].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения показателей в выборке определялась критерием Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, показателями эксцесса, асимметрии, в зависимости от которой применялись параметрический (t-критерий Стьюдента с проведением теста Ливиня) или непараметрический (критерий Манна–Уитни) метод. Значения представлены в виде  $M \pm SD$  (95-процентный доверительный интервал, 95% ДИ) при нормальном или Me (Q1–Q3) при ненормальном распределении показателей. Для корреляционного анализа применялся коэффициент Спирмена. Анализ номинальных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. Выполнялся дискриминантный анализ. Статистическая значимость определялась при уровне  $p < 0,05$ . Для расчета необходимой выборки использовались собственные данные. Принимая уровень значимости равным 0,05, а мощность исследования 95% при сравнении двух независимых выборок для выявления разницы PBR в 0,2 мкм при среднеквадратичном отклонении показателя 0,2 мкм, достаточно исследовать по 26 пациентов в каждом кластере [25]. Клиническое исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 года и одобрено Локальным этичес-

ским комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, расположенным по адресу: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 (протокол № 11/2019 от 28.12.2019). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом исследовании, предварительно дали на это письменное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

### Результаты и их обсуждение

Пациенты, принадлежащие к кластеру 1, имели более тонкий ЭГК (высокое PBR), низкую перфузию (низкое RBC Filling) и плотность (низкое VMD) сосудов микроциркуляторного русла, что указывает на более выраженное нарушение микроциркуляции в данном кластере (табл. 1).

Имелась тенденция к увеличению концентрации синдекана-1, являющегося биохимическим маркером деградации ЭГК, в крови у пациентов кластера 1 (табл. 1), однако различия были статистически незначимы ( $p = 0,27$ ). По данным корреляционного анализа, выявлена прямая связь PBR с синдексаном-1 в кластере 1 ( $r_{xy} = 0,622$ ;  $p = 0,031$  (рис. 3)), но не в общей выборке ( $r_{xy} = 0,186$ ;  $p = 0,293$ ). Отсутствие взаимосвязи между PBR и синдексаном-1, по данным недавнего систематического обзора, имеет место в 40% публикаций, что может быть обусловлено влиянием других эндогенных факторов на уровень биомаркера [26].

Проанализированы различия кластеров по наличию ФР неблагоприятного течения РА (табл. 2, 3; рис. 4). Кластер 1 характеризовался более редкой частотой серопозитивности. Статистически значимых различий между кластерами по активности РА, АЦЦП-позитивности, тяжести РА и другим параметрам выявлено не было ( $p > 0,05$ ), однако отмечена

изначально более низкая частота приема БПВП, а именно метотрексата, что в дальнейшем повышало необходимость коррекции БПВП в 3,6 раза.

Полученные результаты были экстраполированы на всю исследуемую группу ( $n = 103$ ). В качестве подтверждения связи приема БПВП с состоянием ЭГК выполнен дискриминантный анализ, в результате которого была получена следующая модель:

$$Y (\text{БПВП}) = -37,073 + 7,299 * X (\text{PBR } 5-25) + 0,298 * X (\text{RBC Filling } 10-19),$$

где  $Y$  (БПВП) — дискриминантная функция, характеризующая вероятность получения БПВП;  $X$  (PBR 5–25) — пограничная область перфузии в сосудах с шириной столбца эритроцитов 5–25;  $X$  (RBC Filling 10–19) — заполненность сегментов эритроцитами в сосудах с шириной столбца эритроцитов 10–19 мкм, %. Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием приема БПВП  $-0,453$ , а при наличии БПВП  $0,180$ . Соответственно, константа дискриминации равна  $-0,137$ . При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,019$ ). Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска отсутствия приема БПВП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более  $-0,137$  пациент относился к группе высокого риска отсутствия приема БПВП, при значении функции менее  $-0,137$  — к группе низкого риска. Чувствительность и специфичность модели составили 65,8% и 69% соответственно.

Таблица 1

### СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА

Показатель	Кластеры		p-значение
	Кластер 1	Кластер 2	
VMD <sub>5-25***</sub> мкм/мм <sup>2</sup>	369,27 ± 97,95 (336,61–401,93)	449 ± 135,29 (401,8–496,21)	0,006*
RBC Filling <sub>5-25***</sub> %	69,4 (66,1–70,2)	75,85 (73,3–78,6)	< 0,001*
PBR <sub>5-25***</sub> мкм	2,19 ± 0,2 (2,12–2,25)	1,9 ± 0,17 (1,84–1,96)	< 0,001*
Циркулирующий синдексан-1, нг/мл	67,73 ± 41,49 (41,37–94,1)	53,92 ± 29,78 (40,72–67,13)	0,27

**Примечание:** \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* — диапазон 5–25 отражает усредненное значение показателя для сегментов с шириной столбика эритроцитов от 5 до 25 мкм.

**Рисунок 3. Корреляция пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса с уровнем циркулирующего синдекана-1 в кластере 1 (n = 12)**

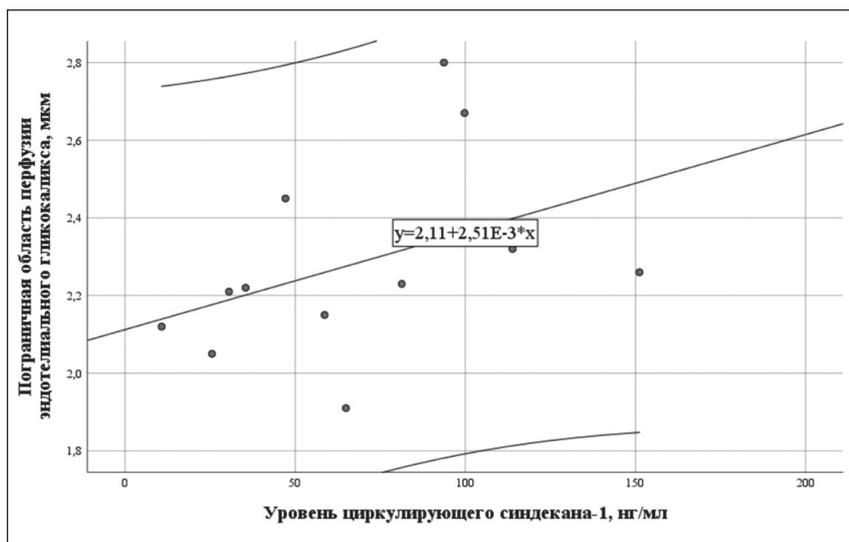


Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА**

Показатель	Кластеры		p-значение
	Кластер 1	Кластер 2	
DAS 28 (СОЭ)	5,41 ± 1,29 (4,98–5,84)	5,38 ± 1,21 (4,96–5,8)	0,927
DAS 28 (СРБ)	5,37 ± 1,33 (4,93–5,81)	5,39 ± 1,25 (4,95–5,82)	0,954
РФ при госпитализации, МЕ/мл	77,8 (20,58–157,12)	86,55 (15,7–156,7)	0,935
АЦЦП при госпитализации, Ед/мл	70,35 (8,06–192,3)	57,19 (18,86–172,65)	0,635
Максимальный уровень РФ в анамнезе, МЕ/мл	108,4 (45,9–197,4)	128 (51–172,6)	<b>0,043*</b>
Максимальный уровень АЦЦП в анамнезе, Ед/мл	13,08 (5,49–200)	41,83 (2,61–199,96)	0,172
Длительность РА, годы	5 (2–13)	7 (3–16)	0,294
Длительность приема БПВП, годы	5 (1–11)	4 (2,5–11,5)	0,928
Начало лечения БПВП после дебюта РА, годы	0 (0–2)	1 (0–2)	0,350
Длительность приема СГКС, месяцы	1 (0–13)	1 (0–16)	0,943
Кумулятивная доза СГКС, мг	450 (0–3618)	600 (0–2880)	0,991
Доза СГКС при госпитализации, мг/сут	7,5 (5–8)	5 (2,5–10)	0,830
RARBIS, баллы	6 (5–8)	7 (6–8)	0,211

**Примечание:** СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА — ревматоидный артрит; БПВП — базисная противовоспалительная терапия; СГКС — системные глюкокортикоиды; \* — различия статистически значимы (p < 0,05).

Также обращает внимание, что кластер 1, несмотря на более выраженные микроциркуляторные нарушения, характеризовался меньшим риском по шкале SCORE, меньшей частотой выявления факторов ССР и артериальной гипертензии (табл. 2, 3; рис. 4).

Таким образом, у кластера 1 по сравнению с кластером 2 отмечались более тонкий ЭГК, низкая перфузия сосудов микроциркуляторного русла и меньшее число функционирующих капилляров. Различия по ФР неблагоприятного течения РА и ССР между кластерами позволяют предполагать, что наибольшие микроциркуляторные нарушения при активном

## СРАВНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАСТЕРА

Показатель	Кластеры		p-значение
	Кластер 1	Кластер 2	
Риск по шкале SCORE с учетом множителя EULAR, %	3 (1,5–6)	4,5 (1,5–10,5)	<b>0,029*</b>
Возраст, годы	55 (46–64)	57 (51–64)	0,077
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (110–130)	130 (120–150)	<b>0,005*</b>
Общий холестерин, ммоль/л	5 (4,6–5,8)	5 (4,1–5,7)	0,103
Мочевая кислота, мкмоль/л	255,48 ± 75,14 (221,27–289,68)	325,36 ± 94,66 (283,4–367,33)	<b>0,011*</b>

**Примечание:** SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation; EULAR — Европейская лига против ревматизма; \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

## Рисунок 4. Сравнение наличия факторов риска неблагоприятного течения ревматоидного артрита и факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от кластера

Переменная	Частота кластера				Форест-плот диаграмма		p-value	ОШ	95% ДИ
	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 1	Кластер 2			
	Абс.	%	Абс.	%					
Серопозитивность	24	43,6	31	56,4			<b>0,010*</b>	5,6	1,43-21,89
Курение	2	20	8	80			<b>0,041*</b>	5,39	1,06-27,5
Прием БПВП	20	41,7	28	58,3			<b>0,011*</b>	3,97	1,33-11,84
Прием метотрексата	16	39	25	61			<b>0,010*</b>	3,65	1,34-9,93
ИМТ 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	16	39	25	61			<b>0,010*</b>	3,65	1,34-9,93
3 и более факторов ССР у пациентов с АГ	12	36,4	21	63,6			<b>0,013*</b>	3,37	1,27-8,93
Риск 3-4 по шкале SCORE***	8	33,3	16	66,7			<b>0,024*</b>	3,22	1,15-9,05
АЦЦП-позитивность	26	46,4	30	53,6			<b>0,084</b>	3,17	0,9-11,18
Артериальная гипертензия	16	41	23	59			<b>0,039*</b>	2,74	1,04-7,23
Ежедневный прием СГКС	11	42,3	15	57,7			<b>0,241</b>	1,79	0,67-4,78
Длительность РА более 10 лет	11	44	14	56			<b>0,313</b>	1,66	0,62-4,42
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	7	43,8	9	56,3			<b>0,572</b>	1,54	0,5-4,74
Эрозивная форма РА	28	50,9	27	49,1			<b>0,781</b>	1,24	0,4-3,8
3 и 4 клинические стадии РА	32	51,6	30	48,4			<b>1,0</b>	1,17	0,29-4,78
Внесуставные проявления РА	8	50	8	50			<b>1,0</b>	1,12	0,37-3,4
Сахарный диабет	4	50	4	50			<b>1,0</b>	1,1	0,25-4,79
Прием других БПВП**	6	54,5	5	45,5			<b>1,0</b>	0,89	0,25-3,24
Отягощенная наследственность по РА	12	54,5	10	45,5			<b>0,783</b>	0,87	0,32-2,38
3 и 4 рентгенологические стадии РА	17	54,8	14	45,2			<b>0,686</b>	0,82	0,32-2,11
3 и 4 функциональный класс РА	26	54,2	22	45,8			<b>0,617</b>	0,78	0,29-2,1
Ежедневный прием НПВП	22	57,9	16	42,1			<b>0,238</b>	0,57	0,22-1,46
Мужской пол	6	35,3	11	64,7			<b>0,164</b>	0,41	0,13-1,26
Назначение БПВП в стационаре	14	73,7	5	26,3			<b>0,034*</b>	0,28	0,09-0,9

**Примечание:** БПВП — базисная противовоспалительная терапия; ИМТ — индекс массы тела; ССР — сердечно-сосудистый риск; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СГКС — системные глюкокортикоиды; РА — ревматоидный артрит; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* — гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, лефлуномид, ингибитор янус-киназ, генно-инженерный биологический препарат; \*\*\* — с учетом множителя EULAR. Форест-плот диаграмма демонстрирует Log (10) от исходного отношения шансов и 95 % доверительного интервала.

РА ассоциированы с более редкой частотой приема БПВП (кластер 1) — единственным ФР, значимо преобладающим в данном кластере, что также было экстраполировано на всю исследуемую выборку. Наибольшее влияние БПВП на состояние ЭГК, вероятно, объясняется их механизмом действия, направленным на подавление основных звеньев патогенеза РА, что приводит к уменьшению слушивания (восстановлению) ЭГК. Литературные данные по

исследованию ЭГК у пациентов с РА немногочисленны. Так, в единственно опубликованной работе с использованием ТМ по результатам рандомизированного контролируемого исследования отмечено значимое утолщение ЭГК на фоне 3-месячного лечения генно-инженерными биологическими препаратами [27]. В другом исследовании наблюдалось снижение уровня синдекана-1 на фоне лечения БПВП, при этом авторы не исключали возможности

прямого влияния БПВП на ЭГК [28], однако пока такой механизм неизвестен. В целом роль терапии БПВП как основы патогенетического лечения РА, независимо от длительности и активности заболевания, крайне важна и направлена не только на снижение прогрессирования заболевания, но и на профилактику ССЗ, что подтверждается международными рекомендациями [17].

### Заключение

Отсутствие приема БПВП вносит наибольший вклад в повреждение ЭГК и нарушение микроциркуляции у пациентов с активным РА по сравнению с другими ФР неблагоприятного течения РА и ССЗ. Выявленные изменения подтверждают тесную связь нарушения состояния эндотелия с патогенезом заболевания и определяют ведущую роль БПВП в лечении РА.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404–420. doi:10.1038/s41584-018-0022-8
2. Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Шапорова Н. Л. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):5–16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, Nesterovich II, Shapорова NL. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5–16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16. In Russian].
3. Cao RN, Tang L, Xia ZY, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):963–975. doi:10.1097/CM9.000000000000177
4. Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Трофимов В. И., Галкина О. В., Левыкина Е. Н. и др. Повреждение эндотелиального гликокаликса у пациентов с ревматоидным артритом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2021;13(3):69–74. doi:10.17816/mechnikov81488. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Trophimov VI, Galkina OV, Levykina EN et al. Disruption of endothelial glycocalyx in patients with rheumatoid arthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2021;13(3):69–74. doi:10.17816/mechnikov81488. In Russian].
5. Власов Т. Д., Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Трофимов В. И. Опыт применения темнопольной микроскопии для оценки повреждения эндотелиального гликокаликса при ревматоидном артрите. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2020;12(4):73–80. doi:10.17816/mechnikov43846. [Vlasov TD, Shimanski DA, Nesterovich II, Trophimov VI. The experience of using dark-field microscopy to assess damage to the endothelial glycocalyx in rheumatoid arthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2020;12(4):73–80. doi:10.17816/mechnikov43846. In Russian].
6. Ikonomidis I, Thymis J, Simitsis P, Koliou GA, Katsanos S, Triantafyllou C et al. Impaired endothelial glycocalyx predicts adverse outcome in subjects without overt cardiovascular disease: a 6-year follow-up study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021. doi:10.1007/s12265-021-10180-2
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi:10.1002/art.27584
8. Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, Boels MG, van Teeffelen JW, de Mutser R et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One*. 2014;9(5):e96477. doi:10.1371/journal.pone.0096477
9. Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15(23):15101–15114. doi:10.1364/oe.15.015101
10. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(4):1127–1132. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619
11. Eickhoff MK, Winther SA, Hansen TW, Diaz LJ, Persson F, Rossing P et al. Assessment of the sublingual microcirculation with the GlycoCheck system: Reproducibility and examination conditions. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243737. doi:10.1371/journal.pone.0243737
12. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J et al. Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):281–299. doi:10.1007/s00134-018-5070-7
13. Long RM, Vink H, inventors; Microvascular health solutions LLC, assignee. Compositions, systems, and methods for assessing and improving vascular health and treatments involving the same. US patent WO/2018/208846. November 15, 2018. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018208846>
14. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):68. doi:10.1186/s13075-017-1266-4
15. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz002. doi:10.1093/rap/rkz002
16. Muñoz-Fernandez S, Oton-Sanchez T, Carmona L, Calvo-Alen J, Escudero A, Narvaez J et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. *Rheumatol Int*. 2018;38(12):2289–2296. doi:10.1007/s00296-018-4152-8
17. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
18. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a

prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–48. doi:10.1002/art.1780380107

19. Ting G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Cabral D, Scranon RE et al. Performance of a rheumatoid arthritis records-based index of severity. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1679–1687.

20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

21. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775

22. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

23. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman DD, Piguet V et al. Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *J Rheumatol.* 2020;47(6):928–938. doi:10.3899/jrheum.190261

24. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013;56(2–3):267–286. doi:10.1007/s12026-013-8398-7

25. Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б., Каданцева К. К., Кузовлев А. Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология.* 2020;(6):77–86. doi:10.17116/anaesthesiology202006177. [Likhvantsev VV, Yadgarov MYa, Berikashvili LB, Kadantseva KK, Kuzovlev AN. Sample size estimation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2020;(6):77–86. doi:10.17116/anaesthesiology202006177. In Russian].

26. Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(5):590–606. doi:10.1111/aas.13797

27. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Lambadiari V, Parisi J, Andreadou I et al. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: a mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111694. doi:10.1016/j.fct.2020.111694

28. Deyab G, Reine TM, Vuong TT, Jenssen T, Hjeltnes G, Agewall S et al. Antirheumatic treatment is associated with reduced serum syndecan-1 in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2021;16(7):e0253247. doi:10.1371/journal.pone.0253247

#### Информация об авторах

Шиманьски Даниэль Анджеевич — аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6903–2217, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com;

Нестерович Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3199–9537, e-mail: nester788@gmail.com;

Инамова Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», ORCID: 0000–0001–9126–3639, e-mail: b25@zdrav.spb.ru;

Лалин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4998–3699, e-mail: svlapin@mail.ru;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7265–7392, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Левыкина Елена Николаевна — кандидат химических наук, научный сотрудник биологической лаборатории гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8024–2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Трофимов Василий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6430–6960, e-mail: trofvi@mail.ru;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6951–7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

#### Author information

Daniel A. Shimanski, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases with the Course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6903–2217, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com;

Irina I. Nesterovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–3199–9537, e-mail: nester788@gmail.com;

Oksana V. Inamova, MD, PhD, Chief Medical Officer, Clinical Rheumatology Hospital № 25, ORCID: 0000–0001–9126–3639, e-mail: b25@zdrav.spb.ru;

Sergey V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–4998–3699, e-mail: svlapin@mail.ru;

Olga V. Galkina, PhD in Biology Sciences, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0001–7265–7392, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0001–8024–2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Vasily I. Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases with the course of Allergology and Immunology named after academician M. V. Chernorutsky with the clinic, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6430–6960, e-mail: trofvi@mail.ru;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathophysiology with the course of Clinical Pathophysiology, The First Pavlov State Medical University of St Petersburg, ORCID: 0000–0002–6951–7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.131-008.331.1

## Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса и иннервации легких у пациентов с легочной артериальной гипертензией

**Е. Г. Кошечая, И. А. Данилова, В. С. Сидорин, О. М. Моисеева, Л. Б. Митрофанова**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**  
Кошечая Елена Григорьевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: 8 (812) 702-37-49 (доб. 005991).  
E-mail: koshevaya\_eg@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
29.12.21 и принята к печати 30.03.22.*

### Резюме

**Актуальность.** Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это группа заболеваний, характеризующаяся поражением внутрилегочных сосудов и развитием правожелудочковой недостаточности. Патогенез ЛАГ до конца не изучен. К одному из звеньев патогенеза относят ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Однако большое разнообразие структур и белков, входящих в его состав, а также сложность взаимосвязей между ними значимо затрудняет изучение и представляет собой большое поле для исследовательской работы. **Цель исследования** — изучение особенностей экспрессии и распределения белков экстрацеллюлярного матрикса у пациентов без ЛАГ и с ЛАГ. **Материалы и методы.** В работе использовался архивный аутопсийный материал легких от 16 пациентов с различными типами ЛАГ, в качестве группы сравнения был отобран аутопсийный материал от 7 пациентов, умерших от гемобластозов. Помимо гистологического исследования, проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) со следующими маркерами: матриксная металлопротеиназа 9 типа (ММР9), filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A, белок S 100 (S 100), Ki67. **Результаты.** Все пациенты с ЛАГ имели продвинутые морфологические стадии легочной гипертензии с формированием плексиформных структур. При ИГХИ легких пациентов с ЛАГ было показано повышение экспрессии ММР9 и тенденция к увеличению числа нервных волокон по сравнению с группой пациентов без ЛАГ, тогда как экспрессия filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A в легочных артериях и паренхиме была снижена. Следует отметить, что, несмотря на разнородность выборки пациентов, было показано однотипное изменение профиля экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса в легочных артериях и паренхиме легких, что требует дальнейшего углубленного изучения на большей выборке пациентов. **Выводы.** Изучение маркеров экстрацеллюлярного матрикса и особенностей иннервации легких при ЛАГ у людей будет способствовать поиску таргетных препаратов и привлечению интервенционных технологий для лечения заболевания.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, внеклеточный матрикс, плексиформные структуры, иннервация легких

Для цитирования: Кошевая Е. Г., Данилова И. А., Сидорин В. С., Моисеева О. М., Митрофанова Л. Б. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса и иннервации легких у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(2):198–210. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-198-210

## Immunohistochemical study of extracellular matrix protein expression and lung innervation in patients with pulmonary arterial hypertension

E. G. Koshevaya, I. A. Danilova, V. S. Sidorin,  
O. M. Moiseeva, L. B. Mitrofanova  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Elena G. Koshevaya,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: 8 (812) 702–37–49 (ext. 005991).  
E-mail: koshevaya\_eg@almazovcentre.ru

Received 29 December 2021;  
accepted 30 March 2022.

### Abstract

**Background.** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a group of diseases characterized by the damage to the intra pulmonary vessels and the development of right ventricular insufficiency. The pathogenesis of PAH is not fully understood. Remodeling of the extracellular matrix is one suggested mechanism. However, the wide variety of its structures and proteins, as well as the complexity of the relationships between them represent a large field for research work. **The aim of the study** was to study the features of expression and distribution of extracellular matrix proteins in patients without and with PAH. **Design and methods.** Archival autopsy material of lungs from 16 patients with various types of PAH was used, autopsy material from 7 patients who died from hemoblastosis was selected as a comparison group. In addition to histological examination, immunohistochemical examination was performed with the following markers: matrix metalloproteinase 9 (MMP9), filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A, SI00, Ki67. **Results.** All patients with PAH had advanced morphological stages of pulmonary hypertension with the formation of plexiform structures. Immunohistochemical examination of the lungs of patients with PAH showed an increase in MMP9 expression and a tendency to increase the number of nerve fibers compared to the group of patients without PAH, while the expression of filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A in the pulmonary arteries and parenchyma was reduced. It should be noted that despite the heterogeneity of the patient's sample, a similar change in the expression profile of extracellular matrix proteins in the pulmonary arteries and lung parenchyma was shown, which requires further in-depth study in a larger sample of patients. **Conclusions.** The study of extracellular matrix markers and features of lung innervation in PAH in humans will contribute to the search for targeted drugs and the involvement of interventional technologies for the treatment of PAH.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, extracellular matrix, plexiform structures, lung innervation

For citation: Koshevaya EG, Danilova IA, Sidorin VS, Moiseeva OM, Mitrofanova LB. Immunohistochemical study of extracellular matrix protein expression and lung innervation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(2):198–210. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-198-210

## Введение

Легочная гипертензия гемодинамически определяется как повышение среднего давления в легочной артерии в покое 25 мм рт. ст. и выше [1]. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества / Европейского респираторного общества, выделяют следующие 5 групп легочной гипертензии: 1 — легочная гипертензия как следствие поражения артерий и артериол малого круга кровообращения (легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)); 2 — легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых камер сердца; 3 — легочная гипертензия, связанная с заболеваниями легких или гипоксией; 4 — посттромбоэмболическая легочная гипертензия; 5 — мультифакторная природа развития легочной гипертензии. С одной стороны, пациенты каждой группы имеют общие патофизиологические особенности, прогноз и терапевтические возможности. С другой стороны, внутри каждой группы наблюдается большая неоднородность. Наибольший интерес представляет ЛАГ, заболеваемость которой колеблется от 2 до 7,6 случая на миллион взрослых в год, а распространенность составляет от 11 до 26 случаев на миллион взрослых.

Для ЛАГ характерно ремоделирование артерий и артериол малого круга кровообращения с вовлечением в патологический процесс внеклеточного матрикса [2]. В состав экстрацеллюлярного матрикса входят коллагены, эластины, ламинины, фибронектин, тенасцин С и протеогликан, а также матриксные протеиназы, сериновые эластазы и их ингибиторы [3]. При ЛАГ наблюдаются выраженные изменения качественных свойств белков и их соотношения между собой. В частности, происходит повышение образования и отложения нерастворимых форм коллагена [4], усиление фрагментации эластина [5], увеличение накопления фибронектина и тенасцина [6]. Все больше данных свидетельствует о том, что снижение податливости легочных артерий и усиление пульсации вследствие ремоделирования внеклеточного матрикса играют решающую роль в патогенезе ЛАГ и являются скорее причиной, чем следствием дистальной пролиферативной васкулопатии мелких сосудов.

Большое количество данных о различных звеньях патогенеза ЛАГ нередко имеют противоречивый характер вследствие того, что влияние отдельных факторов до конца не изучено. Также постоянно происходит поиск новых молекул и взаимосвязей между ними и уже известными структурными элементами.

**Цель работы** — изучение особенностей экспрессии и распределения белков экстрацеллюлярного матрикса у пациентов без ЛАГ и с ЛАГ.

## Материалы и методы

В работу были включены пациенты с прижизненно (на основании клинико-инструментальных данных) и посмертно верифицированной ЛАГ. Ввиду редкости заболевания выборка включала 16 пациентов, умерших в период с 2010 по 2020 год. В работе использовались парафиновые блоки легких, набранные при аутопсии случайным образом, в 6 случаях из 16 (в 37,5%) в исследование были включены фрагменты из центральных и периферических отделов легких, в остальных случаях — только из периферических отделов легких. В качестве группы сравнения в работу были включены архивные аутопсийные случаи 7 пациентов, умерших от онкогематологических заболеваний и патологии центральной нервной системы (разрыв аневризмы сосудов Виллизиева круга), не имевших по клинко-морфологическим данным легочной гипертензии и иной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем на момент вскрытия. Проведение работы на архивном материале от умерших пациентов было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 2202–21 из протокола заседания локально-этического комитета № 02–21 от 15.02.21).

В ходе исследования проводился анализ данных историй болезни: пол, возраст, длительность заболевания, данные эхокардиографического исследования. При анализе протоколов вскрытия в работу были включены сведения о формулировке диагноза основного заболевания и непосредственной причины смерти.

В исследование были включены пациенты с выявленной ЛАГ следующих клинических форм: идиопатическая ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС); ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани; а также случай морфологически подтвержденной веноокклюзионной болезни легких. Средний возраст пациентов с ЛАГ составил  $43,75 \pm 4,37$  года, 15 пациентов из 16 женского пола (93,75%). Заболевание было верифицировано при жизни у всех пациентов, в 13 случаях (81,25%) выполнялась катетеризация правых камер сердца в текущую или предшествующие госпитализации. Следует отметить, что в 2 случаях у пациентов катетеризация правых камер сердца проводилась в других лечебных учреждениях, в 1 случае в текущую госпитализацию ввиду резкого ухудшения состояния в течение первых суток не была проведена. По данным эхокардиографии, среднее расчетное давление в легочной артерии составило  $113,13 \pm 8,08$  мм рт. ст. (в работу были включены данные последнего исследования). При этом в 5 случаях

(31,25%) эхокардиографическое исследование проводилось по сокращенному протоколу ввиду тяжести состояния пациентов при поступлении либо при резком ухудшении в течение первых суток от момента госпитализации. Средняя длительность заболевания по данным анамнеза составила  $7,46 \pm 1,83$  года, от 1 года до 23 лет (случай некорригированного ВПС). В 3 случаях с продолжительностью заболевания 1–2 года (18,75%) период от появления первых симптомов до верификации диагноза составил  $6 \pm 0,57$  месяцев, но следует подчеркнуть, что во всех этих случаях у пациентов наблюдалась клиническая картина ЛАГ высокой степени риска. Средний возраст пациентов из группы сравнения  $53,71 \pm 7,5$  года, 5 из них мужского пола (71,4%). У всех пациентов из группы сравнения не проводилось эхокардиографическое исследование.

В группе ЛАГ, ассоциированной с ВПС, было 3 пациентки, у одной из них был гемодинамически значимый дефект межжелудочковой перегородки с функциональным единым желудочком, у двух — открытый артериальный проток, операции по коррекции протока проводились в возрасте 3–4 лет. В группе ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, было 3 пациентки, у всех была диагностирована системная склеродермия (ССД) с поражением кожи, микроциркуляторного русла, легких с развитием пневмофиброза и сотового легкого, желудочно-кишечного тракта.

Непосредственной причиной смерти пациентов с ЛАГ в 9 случаях из 16 (в 56,25%) стала тромбоэмболия легочной артерии, в 4 случаях (в 25%) — прогрессия сердечной недостаточности. У всех пациентов наблюдались морфологические признаки правожелудочковой недостаточности: расширение полости правого желудочка, гидроторакс и асцит, «мускатная» печень. В 2 случаях (в 12,5%) летальный исход не был связан с течением ЛАГ — в одном случае у пациентки был острый инфаркт миокар-

да, в другом — абсцедирующая пневмония. Среди пациентов из группы сравнения в 6 случаях из 7 причиной смерти стала прогрессия онкогематологических заболеваний, в 1 случае — отек головного мозга и массивное субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы внутренней сонной артерии.

Для углубленного анализа и унифицированности исследуемого материала с выбранных парафиновых блоков были сделаны дополнительные срезы для окрашивания гематоксилином и эозином. Также для уточнения морфологической стадии легочной гипертензии использовалась гистохимическая окраска по ван Гизону с эластикой.

Материал всех пациентов с ЛАГ и группы сравнения был отобран для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХИ) со следующими маркерами (подробные сведения об использовавшихся антителах представлены в таблице 1):

- S 100 — для оценки внутрилегочной периваскулярной иннервации, в особенности в периферических отделах легких;
- Ki67 — для оценки пролиферативной активности эндотелиальных клеток в плексиформных структурах;
- MMP9 — матриксные металлопротеиназы, в наибольшей степени ассоциированные с развитием и прогрессией ЛАГ по данным литературы; изучалось тканеспецифичное распределение маркера;
- Collagen V — тип коллагена, задействованный в структурной организации стенок сосудов;
- Filamin A — белок экстрацеллюлярного матрикса, перспективный для изучения ЛАГ;
- Fibulin 5 — белок экстрацеллюлярного матрикса, встречающийся преимущественно в сосудистой стенке;
- Surfactant protein A — белок, в составе сурфактанта, играющий большую роль в местном врожденном иммунитете.

Таблица 1

## СВЕДЕНИЯ ОБ ИСПОЛЬЗОВАВШИХСЯ В РАБОТЕ АНТИТЕЛАХ

Название первичных антител	Разведение/буфер	Фирма-изготовитель	Страна	Клон	Тип антитела
Surfactant protein A	1:50/9.0	Leica	Великобритания	32E 12	Mono, mouse
Collagen V	1:50/9.0	LifeSpan	Нидерланды	LS-C 18873/35926	Poly, rabbit
S 100	1:600/6.0	Dako	Дания	Z 0311	Poly, rabbit
Ki67	1:50/9.0	Dako	Дания	M 7240	Mono, mouse
Fubulin 5	1:50/9.0	abnova	Тайвань	PAB 20005	Poly, rabbit
Filamin A	1:100/9/0	Santa Cruz	США	PM6/317	Mono, mouse
MMP9	1:20/9.0	Santa Cruz	США	sc-393859	Mono, mouse

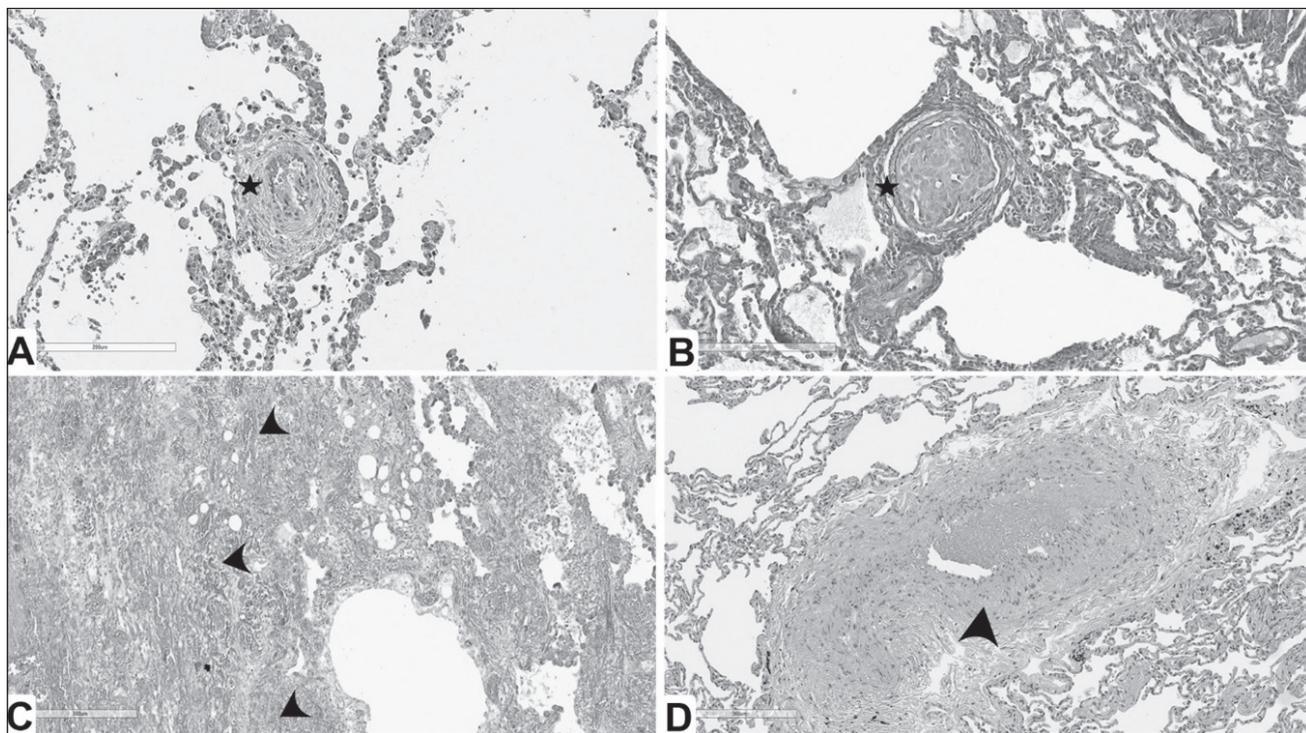
Работа выполнялась на цифровых изображениях, полученных путем сканирования препаратов на гистосканере Aperio AT2. Последующая работа с изображениями, в том числе морфометрия и проведение полуколичественного анализа изображений, проводилась в программе Aperio ImageScope 12.4.3. Для оценки уровня экспрессии различных маркеров экстрацеллюлярного матрикса в различных структурах использовалась следующая система: 1 балл — единичные структуры/клетки с характерным окрашиванием; 2 балла — до трети исследуемых структур/клеток окрашены; 3 балла — до 2/3 структур/клеток окрашено; 4 балла — более 2/3 структур экспрессируют маркер. Для статистического анализа использовался критерий Стьюдента, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У всех пациентов из группы ЛАГ выполнялось морфологическое стадирование легочной гипертензии по классификациям Heath&Edwards [7] и Wagenvoort&Wagenvoort [8]. В соответствии с ними у всех пациентов были установлены продвинутой стадии ЛАГ: IV–V стадии по Heath&Edwards и V–VI стадии по Wagenvoort&Wagenvoort. При гистологи-

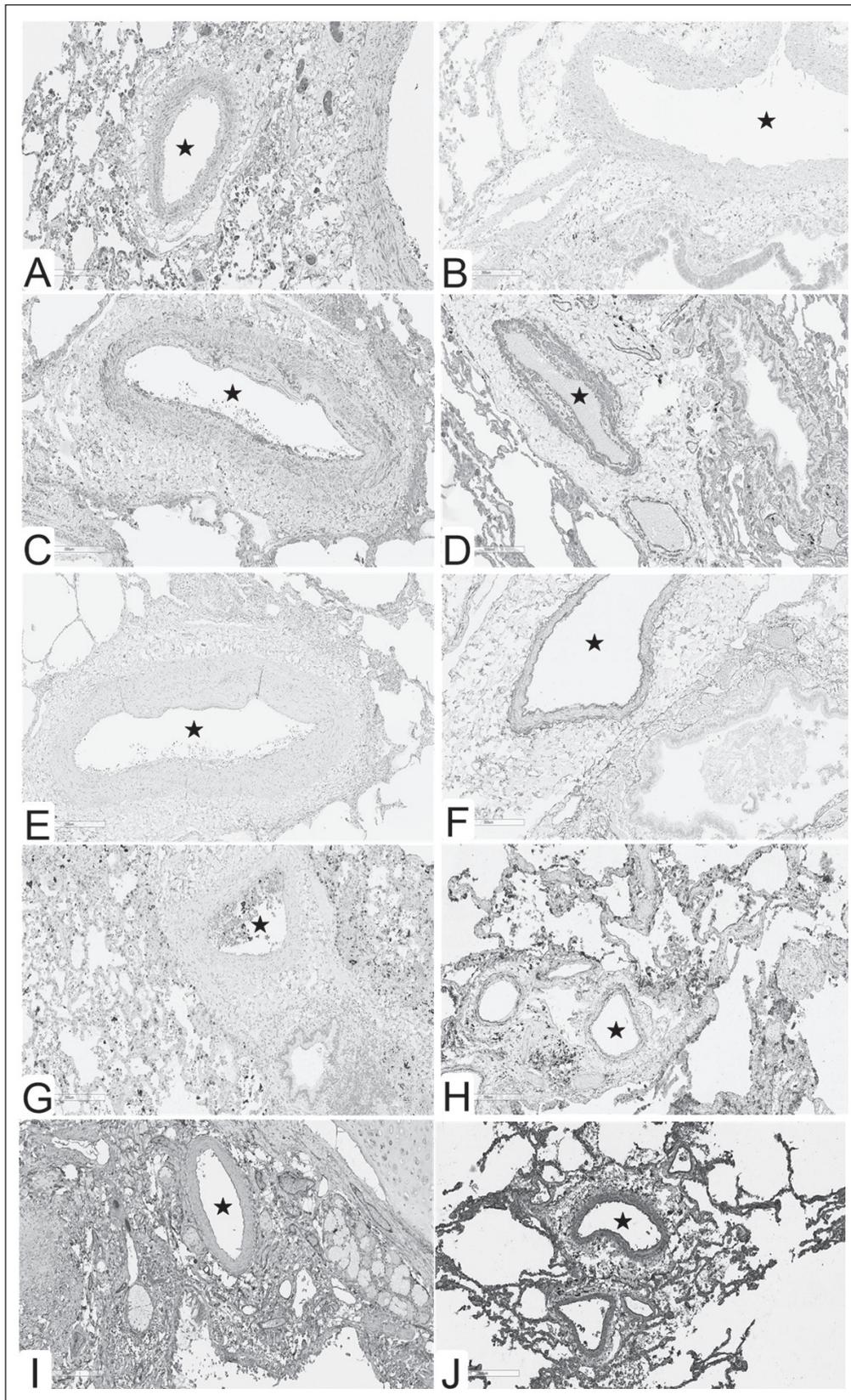
ческом исследовании в выбранных для последующего углубленного исследования препаратах легких пациентов с ЛАГ определялся концентрический фиброз стенок артерий всех калибров с облитерацией просвета части сосудов малого калибра, в 9 случаях из 16 (в 56,25%) отмечалось формирование в артериях малого калибра плексиформных структур (рис. 1А, В). В 2 случаях из 16 (в 12,5%) — выраженная дилатация и истончение стенок артерий среднего калибра. Также в случаях ЛАГ, ассоциированной с ССД, определялся выраженный фиброз межальвеолярных перегородок (рис. 1С). Также в препаратах легких пациентов с любыми вариантами ЛАГ выявлялись организованные пристеночные и обтурирующие просвет тромбы в просвете мелких ветвей легочных артерий (давностью более 1 месяца) в 7 случаях из 16 (43,75%). Под организацией тромбов подразумевалось наличие в тромботических массах коллагеновых волокон, эндотелизация и реваскуляризация тромба. При этом, по клинико-anamнестическим данным, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии была верифицирована при жизни только в 4 из 7 морфологически подтвержденных случаев (57,15%). В препаратах легких в группе сравнения в части случаев наблюдалось утолщение стенок

**Рисунок 1. Гистологические изменения, выявленные в легких пациентов с легочной артериальной гипертензией и в группе сравнения**



**Примечание:** А — плексиформные структуры в легочной артерии малого калибра (отмечено звездочкой), окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ ; В — плексиформные структуры в легочной артерии малого калибра (отмечено звездочкой), окраска по ван Гизону с эластикой, увеличение  $\times 200$ ; С — выраженный диффузный пневмофиброз у пациента с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, окраска по ван Гизону с эластикой, увеличение  $\times 100$ ; D — утолщение стенки легочной артерии за счет гиперплазии мышечного слоя в легких пациента из группы сравнения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ .

**Рисунок 2. Экспрессия используемых маркеров в паренхиме легких пациентов с легочной артериальной гипертензией и в группе сравнения**



**Примечание:** Звездочкой отмечен просвет легочных артерий, увеличение  $\times 100$ ; A — MMP9 в группе легочной артериальной гипертензии; B — MMP9 в группе сравнения; C — filamin A в группе легочной артериальной гипертензии; D — filamin A в группе сравнения; E — fibulin 5 в группе легочной артериальной гипертензии; F — fibulin 5 в группе сравнения; G — surfactant protein A в группе легочной артериальной гипертензии; H — surfactant protein A в группе сравнения; I — collagen V в группе легочной артериальной гипертензии; J — collagen V в группе сравнения.

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА ММР9 В ЛЕГКИХ В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ  
И ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Норма и типы ЛАГ с указанием числа случаев	Локализация окрашивания в клетках или структурах легочной ткани с полуколичественной оценкой в баллах			
	ЛА малого калибра	ЛА среднего и крупного калибров	МАП	Стенка бронхов
Группа сравнения (7)	1	1	1	1
Идиопатическая ЛАГ (9)	2	2	2	2
ЛАГ, связанная с ВПС (3)	1	2	2	2
ЛАГ, связанная с ССД (3)	1	2	2	1
Веноокклюзионная болезнь (1)	1	3	1	2

**Примечание:** ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; МАП — межальвеолярная перегородка; ВПС — врожденный порок сердца; ССД — системная склеродермия.

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА FILAMIN A В ЛЕГКИХ В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ И ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ  
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Норма и типы ЛАГ с указанием числа случаев	Локализация окрашивания в клетках или структурах легочной ткани с полуколичественной оценкой в баллах			
	ЛА малого калибра	ЛА среднего и крупного калибров	МАП	Стенка бронхов
Группа сравнения (7)	4	4	3	3
Идиопатическая ЛАГ (8)	3	3	2	2
ЛАГ, связанная с ВПС (3)	3	3	3	3
ЛАГ, связанная с ССД (3)	3	3	2	3
Веноокклюзионная болезнь (1)	4	4	3	4

**Примечание:** ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; МАП — межальвеолярная перегородка; ВПС — врожденный порок сердца; ССД — системная склеродермия.

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА FIBULIN 5 В ЛЕГКИХ В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ И ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ  
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Норма и типы ЛАГ с указанием числа случаев	Локализация окрашивания в клетках или структурах легочной ткани с полуколичественной оценкой в баллах			
	ЛА малого калибра	ЛА среднего и крупного калибров	МАП	Стенка брон- хов
Группа сравнения (7)	2	3	2	2
Идиопатическая ЛАГ (8)	1	2	2	2
ЛАГ, связанная с ВПС (3)	1	1	2	2
ЛАГ, связанная с ССД (3)	1	1	3	2
Веноокклюзионная болезнь (1)	1	1	1	2

**Примечание:** ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; МАП — межальвеолярная перегородка; ВПС — врожденный порок сердца; ССД — системная склеродермия.

артерий среднего калибра с утолщением стенки за счет гиперплазии мышечного слоя (рис. 1D).

При ИГХИ экспрессия MMP9 выявлялась во всех препаратах в виде гранулярного цитоплазматического окрашивания преимущественно в альвеолоцитах, макрофагах и бронхиальном эпителии (рис. 2А, В). Также экспрессия наблюдалась в интима и меди артерий среднего и крупного калибров, особенно во внутренней трети, а также в стенке бронхов различного калибра. В наблюдениях с выраженным пневмофиброзом отмечалась экспрессия белка среди фиброзированной ткани. Отдельно следует подчеркнуть, что наибольшее содержание MMP9 выявлялось в составе организующихся тромбов легочных артерий. В случаях ЛАГ наблюдалась более выраженная экспрессия белка в составе стенок артерий среднего и крупного калибров, а также в межальвеолярных перегородках, по сравнению с группой сравнения. Выраженность экспрессии в легочных артериях малого калибра и в составе стенки бронхов в группе сравнения и при ЛАГ практически идентична (табл. 2).

Экспрессия *filamin A* во всех наблюдениях определялась в меди легочных артерий любого калибра, в субэндотелиальном слое мышечной оболочки легочных вен, фиброзной перибронхиальной ткани (рис. 2С, D). Также отмечалось «контурное» окрашивание межальвеолярных перегородок. Следует отметить, что в группе контроля окрашивание легочных артерий было ограничено только медией сосуда, в то время как во всех случаях ЛАГ также определялась экспрессия белка в адвентиции сосудов и окружающей фиброзной ткани. Выраженная экспрессия филамина А также определялась в очагах пневмофиброза и в организующихся тромбах легочных артерий. В целом экспрессия белка снижена в наблюдениях ЛАГ по сравнению с группой гемобластозов во всех исследованных локализациях (табл. 3).

Экспрессия *fibulin 5* в группе сравнения определялась в стенках легочных артерий и вен всех калибров по ходу внутренней и наружной эластических мембран (рис. 2Е, F). В артериях крупного калибра экспрессия в некоторых случаях имела более прерывистый характер, чем в сосудах меньшего калибра. Также волокна, содержащие *fibulin 5*, определялись в составе межальвеолярных перегородок. Во всех случаях ЛАГ отмечалось резкое снижение экспрессии белка в стенке легочных артерий всех калибров, в большей степени — в артериях малого калибра (табл. 4). При этом отмечалось окрашивание волокон в адвентиции сосудов, а также в тромботических массах. Обращает на себя внимание более высокий уровень экспрессии *fibulin 5* в составе

межальвеолярных перегородок, а также в очагах пневмофиброза в случаях ЛАГ, ассоциированных с ВПС и ССД.

Экспрессия *surfactant protein A* определялась в виде цитоплазматического окрашивания в альвеолоцитах и макрофагах, а также в единичных клетках бронхиального эпителия (рис. 2G, H). В части случаев отмечалось «контурное» окрашивание межальвеолярных перегородок. В группе сравнения в 6 случаях из 7 (в 85,7%) экспрессия *surfactant protein A* наблюдалась в мышечном слое артерий и вен всех калибров, преимущественно в составе стенок артерий малого калибра. Во всех случаях ЛАГ отмечалось отсутствие или снижение уровня экспрессии белка в стенках артерий (табл. 5). В очагах пневмофиброза определялись единичные волокна, экспрессирующие *surfactant protein A*.

Экспрессия *collagen V* наблюдалась во всех случаях в субэндотелиальном слое сосудов разного калибра в виде полного или прерывистого контура просвета сосуда, также определялось диффузное окрашивание стенок легочных артерий (рис. 2I, J). Отмечалось «контурное» окрашивание стенок альвеол и экспрессия маркера отдельными волокнами в составе стенок бронха. Во всех случаях ЛАГ отмечалось снижение уровня экспрессии *collagen V* в стенках легочных артерий разного калибра, в артериях малого и среднего калибра в большинстве случаев было полное исчезновение диффузного окрашивания стенки сосуда (табл. 6). Однако субэндотелиальная экспрессия наблюдалась во всех случаях, в том числе — в плексиформных структурах. Уровень экспрессии белка в межальвеолярных перегородках в группах ЛАГ был снижен по сравнению с группой сравнения, также следует отметить, что экспрессия белка не наблюдалась в очагах пневмофиброза.

В исследованных нами случаях маркер пролиферации Ki67 не экспрессировался в стенке сосудов ни в одном случае. Пролиферативная активность в альвеолярном и бронхиальном эпителии не оценивалась.

Дополнительно проводилось ИГХИ с маркером S 100 для выявления нервных волокон в ткани легкого. Нервные волокна и единичные ганглии определялись в 6 случаях из 7 в группе сравнения (в 85,7%) и в 12 случаях ЛАГ из 16 (в 75%). Нервные волокна в группе сравнения выявлялись преимущественно вблизи крупных бронхов и в меньшей степени — вблизи легочных вен и артерий. На 1 см<sup>2</sup> определялось  $6,94 \pm 1,41$  нервных волокон диаметром  $24,4 \pm 4,62$  мкм. В группе ЛАГ нервные волокна и единичные ганглии выявлялись вблизи легочных артерий крупного и среднего калибров

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА SURFACTANT PROTEIN A В ЛЕГКИХ  
В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ И ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Норма и типы ЛАГ с указанием числа случаев	Локализация окрашивания в клетках или структурах легочной ткани с полуколичественной оценкой в баллах			
	ЛА малого калибра	ЛА среднего и крупного калибров	МАП*	Стенка бронхов*
Группа сравнения (7)	2	1	3	2
Идиопатическая ЛАГ (8)	–/1	–/1	2	1
ЛАГ, связанная с ВПС (3)	–	–	2	1
ЛАГ, связанная с ССД (3)	–	–	2	1
Веноокклюзионная болезнь (1)	1	1	2	1

**Примечание:** ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; МАП — межальвеолярная перегородка; ВПС — врожденный порок сердца; ССД — системная склеродермия; \* — в отличие от предшествующих таблиц оценивалась интраэпителиальная экспрессия маркера.

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА COLLAGEN V В ЛЕГКИХ В НОРМЕ  
И ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Норма и типы ЛАГ с указанием числа случаев	Локализация окрашивания в клетках или структурах легочной ткани с полуколичественной оценкой в баллах			
	ЛА малого калибра	ЛА среднего и крупного калибров	МАП	Стенка брон- хов
Группа контроля (7)	2	3	3	2
Идиопатическая ЛАГ (8)	1	1	2	1
ЛАГ, связанная с ВПС (3)	1	1	2	1
ЛАГ, связанная с ССД (3)	1	1	1	1
Веноокклюзионная болезнь (1)	1	2	3	2–3

**Примечание:** ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; МАП — межальвеолярная перегородка; ВПС — врожденный порок сердца; ССД — системная склеродермия.

и перибронхиально. Также отмечались нервные волокна среди очагов пневмофиброза. На 1 см<sup>2</sup> определялось  $12,37 \pm 2,44$  нервных волокон диаметром  $21,46 \pm 2,16$  мкм. Статистически значимой разницы в плотности расположения нервных волокон между группами контроля и ЛАГ не было выявлено ( $p = 0,07$ ), однако определена тенденция к увеличению числа и плотности расположения нервных волокон в случаях ЛАГ. Также не было выявлено различий в содержании нервных волокон в легочной паренхиме при разных вариантах ЛАГ. Диаметр нервных волокон не различался в группах сравнения и ЛАГ ( $p = 0,57$ ).

Таким образом, в исследованной нами группе пациентов с ЛАГ преобладали женщины среднего возраста. Непосредственной причиной смерти в большинстве случаев стали тромбоэмболия легочной артерии и прогрессия сердечной недостаточ-

ности. По данным гистологического исследования препаратов легких, преобладали продвинутые стадии легочной гипертензии. При ИГХИ экспрессия MMP9 была выше в группе ЛАГ, в то время как экспрессия остальных маркеров — filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A — была снижена относительно группы сравнения. Также была выявлена тенденция к увеличению числа нервных волокон в легочной паренхиме у пациентов с ЛАГ, в отличие от группы сравнения.

### Обсуждение

Для ЛАГ характерен половой диморфизм, заболевание намного чаще встречается у женщин, соотношение полов по данным различных исследований может достигать 4:1, по другим данным — до 70–80% пациентов с ЛАГ женского пола [9, 10]. При этом преобладание женщин отмечается при различ-

ных подтипах ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ, наследственную и ЛАГ, ассоциированную с ВПС, ССД и шистосомозом. Следует отметить, что у женщин чаще отмечается более благоприятное течение заболевания по сравнению с мужчинами. В нашей работе почти все пациенты с ЛАГ женского пола, но четко обозначить причины такого отличия от общемировой статистики представляется затруднительным.

Типичными патологическими изменениями, наблюдающимися при ЛАГ, являются гипертрофическое ремоделирование дистальных отделов легочной артерии, периваскулярное воспаление, тромбоз сосудов [11]. Также наблюдается процесс неоваскуляризации, приводящий к формированию таких патогномоничных для заболевания изменений, как плексиформные структуры. Совокупность перечисленных признаков характерна для всех подтипов ЛАГ. В случаях развития веноокклюзионной болезни наблюдается ремоделирование венул и вен малого калибра за счет фиброза интимы и адвентиции, приводящее к закрытию просвета с последующей реканализацией [12]. Аналогичные изменения наблюдаются также в артериолах, но в меньшей степени. В нашем наблюдении у всех пациентов с ЛАГ отмечался полный спектр морфологических признаков заболевания в разной степени выраженности.

Матриксные металлопротеиназы, к которым относится ММР9, являются важным компонентом экстрацеллюлярного матрикса, к числу их ведущих функций относится деградация коллагена, фибронектина и различных протеогликанов для физиологических процессов ремоделирования и репарации [13]. ММР9 также влияет на миграцию и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и эндотелия [14]. Хотя роль матриксных металлопротеиназ в развитии различных патологических изменений в сосудах до конца не изучена, большинство исследователей подчеркивают их значимую роль в прогрессировании ЛАГ и формировании плексиформных изменений [15]. В работе К. Matsui и соавторов (2002) было показано, что различные типы металлопротеиназ экспрессируются в утолщенных стенках сосудов и плексиформных структурах, но экспрессия ММР9 была низкой относительно других металлопротеиназ. В рамках нашего исследования мы также отмечали невысокий уровень экспрессии белка в группах сравнения и ЛАГ. Следует отметить, что полученные нами данные о повышении уровня экспрессии ММР9 в группе ЛАГ соответствуют экспериментальным данным. В работах Х. Peng и соавторов (2014) и М. Žaloudíková и соавторов (2019) было показано повышение экспрессии ММР2 и ММР9 в стенках легочных артерий малого калибра у мы-

шей с ЛАГ, индуцированной монокроталином и гипоксией [16, 17].

В нашем исследовании было показано снижение экспрессии *filamin A* во всех структурах легочной паренхимы при ЛАГ. Но важно отметить, что ни в одном случае не было выявлено полного отсутствия экспрессии. *Filamin A* является белком цитоскелета, но весь спектр его функций в клетке до конца не изучен [18]. Известно, что *null*-мутации в гене белка приводят к нарушению миграции нейронов из перивентрикулярной зоны мозга в область коры, вызывая эпилептические припадки. Также в экспериментальных работах было показано, что у мышей отсутствие гена приводит к ранней эмбриональной летальности и формированию выраженных пороков развития сердечно-сосудистой системы [19]. Но если роль *filamin A* в нейрональной миграции активно изучается, то его специфическая функция в других клетках, в частности в артериальных миоцитах, слабо исследована. По литературным данным, при мутации в гене *filamin A* у человека могут наблюдаться такие пороки развития сердечно-сосудистой системы, как открытый артериальный проток, дилатация и аневризма корня аорты, диспластические изменения клапанов, фенотип, похожий на синдром Эллера–Данло [20]. Следует отметить, что поражение легких, ассоциированное с нарушением работы гена белка, чаще всего представлено более высокой частотой развития пневмоний и дыхательной недостаточности, однако случаи развития ЛАГ крайне редки [21]. В описанных случаях ЛАГ чаще всего развивалась в ассоциации с ВПС, в большинстве случаев — при открытом артериальном протоке.

Нами продемонстрировано снижение экспрессии *fibulin 5* в стенках артерий различного калибра в группе ЛАГ, однако полной потери экспрессии не наблюдалось. *Fibulin 5* является одним из белков экстрацеллюлярного матрикса и крайне важен для формирования эластических волокон [22]. Мутации в гене, кодирующем белок, могут приводить к развитию синдрома дряблой кожи. Описаны единичные случаи пациентов с данным синдромом с развитием ЛАГ [23]. Следует отметить, что в экспериментальных работах на мышах отсутствие гена *fibulin 4* приводило к более значимым изменениям в эластическом каркасе сосудов с развитием аневризмы либо стеноза аорты, чем отсутствие гена *fibulin 5*, несмотря на аналогичные функции этих белков [24].

*Surfactant protein A* в основном экспрессируется в легких для поддержания поверхностного натяжения в альвеолах и участвует в системе местного врожденного иммунитета [25]. Также белок определяется во многих других внелегочных локализациях, включая стенку сосудов. В работе R. Ran и соавторов

(2021) было показано, что surfactant может участвовать в поддержании гомеостаза гладкомышечных клеток, увеличиваясь при механическом повреждении сосудистой стенки. В исследованных нами случаях отмечалось снижение уровня экспрессии surfactant в группе пациентов с ЛАГ. Вероятно, это могло быть связано с тем, что большинство из них умерло в результате острой тромбоэмболии. В работе С. Р. Liu и соавторов (2005) при исследовании содержания мРНК и белка surfactant protein A у экспериментальных животных с эмболией легочной артерии в течение периода наблюдения отмечалось снижение уровня белка и мРНК в ткани легких [26].

Collagen V играет важную роль в формировании фибриллярной коллагеновой сети и способствует формированию связей между стромальным коллагеном и базальной мембраной, обеспечивая тем самым сохранение и целостность сосудистой стенки [27]. В нашем исследовании продемонстрировано, что экспрессия collagen V в стенке легочных артерий у группы пациентов с ЛАГ снижена относительно группы контроля. Также следует подчеркнуть, что это наблюдалось у всех подтипов ЛАГ. Однако из литературных источников следует, что collagen V играет большую роль в патогенезе ССД, показано увеличение его экспрессии в стенке легочных артерий у больных и экспериментальных животных [28, 29].

В нашей работе во всех компонентах стенки легочных артерий у пациентов с ЛАГ отсутствовала экспрессия маркера пролиферации Ki67. По данным различных авторов, в эндотелии плексиформных структур и мышечной оболочке легочных артерий наблюдается повышенная пролиферативная активность клеток у пациентов с ЛАГ и у экспериментальных животных по сравнению с нормальными легкими [30]. В работе С. D. Cool и соавторов (1999) было показано существование двух субпопуляций эндотелиальных клеток: с низкой способностью к делению, выстилающих просветы плексиформных структур, и пролиферирующих клеток, занимающих центральную зону в образованных эндотелиальных слоях [31]. Следует отметить, что результаты исследований пролиферативной активности гладкомышечных клеток достаточно противоречивы. Хотя гиперплазия мышечного слоя легочных артерий считается одной из основных причин развития ЛАГ, ряд экспериментальных данных показывает, что пролиферация субпопуляций гладкомышечных клеток является временным явлением и наблюдается только в начале развития заболевания [32]. В то же время в исследованиях на животных разного возраста было продемонстрировано, что у новорожденных наблюдается более высокая способность к пролиферации

у клеток меди. Из этого следует, что отсутствие пролиферативной активности в стенке легочных артерий в нашем наблюдении может быть связано как с длительностью течения ЛАГ у пациентов, так и с их возрастом.

Также в нашем исследовании уделено внимание особенностям иннервации легочных артерий в паренхиме легких. Нами было показано, что у пациентов с ЛАГ выше плотность расположения нервных волокон в паренхиме легкого в сравнении с пациентами без ЛАГ. Известно, что легочные сосуды иннервируют ветви блуждающего нерва и шейного симпатического сплетения [33]. Нервные волокна распространяются по ходу артерий вплоть до респираторного ацинуса, локализуясь преимущественно в адвентиции сосудов. Также по данным различных авторов было показано, что у человека наблюдается симпатическая адренэргическая иннервация ветвей легочной артерии [34, 35]. При ЛАГ достаточно часто обнаруживается повышенная активация симпатической нервной системы, однако роль этого процесса в патогенезе заболевания до конца не изучена [36]. Предполагается, что это может оказаться новой терапевтической мишенью как для фармакологического лечения, так и для интервенционных технологий, например, для катетерной денервации легочной артерии.

В объеме нашего исследования часть полученных данных сопоставима с ранее известными сведениями. Но другая часть из них, например, снижение экспрессии collagen V, отсутствие пролиферативной активности клеток в сосудистых стенках, противоречат литературным данным. Возможно, это связано с тем, что исследования проводились в эксперименте на животных. Кроме того, мы анализировали изменения в терминальной стадии ЛАГ.

Следует подчеркнуть, что наше пилотное исследование пациентов с разными группами ЛАГ показало однотипное изменение профиля экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса в легочных артериях и увеличение содержания нервных волокон в легочной паренхиме, что требует дальнейшего углубленного изучения на большей выборке пациентов.

#### *Ограничения исследования*

Выборка больных насчитывает всего 16 случаев из разных групп легочной артериальной гипертензии в терминальной стадии.

#### **Выводы**

ИГХИ легких пациентов с терминальной стадией ЛАГ показало повышение экспрессии MMP9 и тенденцию к увеличению числа нервных волокон по сравнению с группой пациентов без ЛАГ, тогда как

экспрессия filamin A, fibulin 5, collagen V, surfactant protein A в легочных артериях была снижена. Дальнейшее изучение маркеров экстрацеллюлярного матрикса и особенностей иннервации легких при ЛАГ у людей будет способствовать поиску таргетных препаратов и привлечению интервенционных технологий для лечения заболевания.

#### Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, договор № 075–15–2020–800. / The work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Contract No. 075–15–2020–800.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

- Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Br Med J*. 2018;360: j5492. doi:10.1136/bmj.j5492
- Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):H1322–H1331. doi:10.1152/ajpheart.00136.2018
- Chelladurai P, Seeger W, Pullamsetti SS. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2012;40(3):766–782. doi:10.1183/09031936.00209911
- Hoffmann J, Marsh LM, Pieper M, Stacher E, Ghanim B, Kovacs G et al. Compartment-specific expression of collagens and their processing enzymes in intrapulmonary arteries of IPAH patients. *Am J of Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(10):L1002–L1013. doi:10.1152/ajplung.00383.2014
- Todorovich-Hunter L, Johnson DJ, Ranger P, Keeley FW, Rabinovitch M. Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline. A biochemical and ultrastructural study. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1988;58(2):184–195.
- Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension: extracellular matrix. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):433–449. doi:10.1016/s0272-5231(05)70282-3
- Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18(4Part1):533–547.
- Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pathology of pulmonary hypertension. New York: John Wiley & Sons, 1977.
- Kostyunina DS, McLoughlin P. Sex dimorphism in pulmonary hypertension: the role of the sex chromosomes. *Antioxidants*. 2021;10(5):779. doi:10.3390/antiox10050779
- Docherty CK, Harvey KY, Mair KM, Griffin S, Denver N, MacLean MR. The role of sex in the pathophysiology of pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:511–528. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_31
- Leopold JA, Maron BA. Molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):761. doi:10.3390/ijms17050761
- Balko R, Edriss H, Nugent K, Test V. Pulmonary veno-occlusive disease: an important consideration in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2017;132:203–209. doi:10.1016/j.rmed.2017.10.015
- Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2002;3(4):409–421. doi:10.2174/1389203023380549
- George J, D'Armiento J. Transgenic expression of human matrix metalloproteinase-9 augments monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in mice. *J Hypertens*. 2011;29(2):299. doi:10.1097/HJH.0b013e328340a0e4
- Matsui K, Takano Y, Yu ZX, Hi JE, Stetler-Stevenson WG, Travis WD et al. Immunohistochemical study of endothelin-1 and matrix metalloproteinases in plexogenic pulmonary arteriopathy. *Pathol Res Pract*. 2002;198(6):403–412. doi:10.1078/0344-0338-00273
- Peng X, Li HX, Shao HJ, Li GW, Sun J, Xi YH et al. Involvement of calcium-sensing receptors in hypoxia-induced vascular remodeling and pulmonary hypertension by promoting phenotypic modulation of small pulmonary arteries. *Mol Cell Biochem*. 2014;396(1–2):87–98. doi:10.1007/s11010-014-2145-9
- Žaloudíková M, Eckhardt A, Vytásek R, Uhlík J, Novotný T, Bačáková L et al. Decreased collagen VI in the tunica media of pulmonary vessels during exposure to hypoxia: a novel step in pulmonary arterial remodeling. *Pulm Circ*. 2019;9(3):2045894019860747. doi:10.1177/2045894019860747
- Retailleau K, Arhatte M, Demolombe S, Peyronnet R, Baudrie V, Jodar M et al. Arterial myogenic activation through smooth muscle filamin A. *Cell Rep*. 2016;14(9):2050–2058. doi:10.1016/j.celrep.2016.02.019
- Feng Y, Chen MH, Moskowitz IP, Mendonza AM, Vidali L, Nakamura F et al. Filamin A (FLNA) is required for cell-cell contact in vascular development and cardiac morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(52):19836–19841. doi:10.1073/pnas.0609628104
- Eltahir S, Ahmad KS, Al-Balawi MM, Bukhamsien H, Al-Mobaireek K, Alotaibi W et al. Lung disease associated with filamin A gene mutation: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):1–5. doi:10.1186/s13256-016-0871-1
- Deng X, Li S, Qiu Q, Jin B, Yan M, Hu Y et al. Where the congenital heart disease meets the pulmonary arterial hypertension, FLNA matters: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1–5. doi:10.1186/s12887-020-02393-2
- Papke CL, Yanagisawa H. Fibulin-4 and fibulin-5 in elastogenesis and beyond: Insights from mouse and human studies. *Matrix Biol*. 2014;37:142–149. doi:10.1016/j.matbio.2014.02.004
- Brunetti-Pierri N, Piccolo P, Morava E, Wevers RA, McGuirk M, Johnson YR et al. Cutis laxa and fatal pulmonary hypertension: a newly recognized syndrome? *Clin Dysmorphol*. 2011;20(2):77–81. doi:10.1097/MCD.0b013e3283439676
- Brunetti-Pierri N, Piccolo P, Morava E, Wevers RA, McGuirk M, Johnson YR et al. Characterization of a distinct lethal arteriopathy syndrome in twenty-two infants associated with an identical, novel mutation in FBLN4 gene, confirms fibulin-4 as a critical determinant of human vascular elastogenesis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:61. doi:10.1186/1750-1172-7-61
- Ran R, Cai D, King SD, Que X, Bath JM, Chen SY. Surfactant protein A, a novel regulator for smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling — brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(2):808–814. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314622
- Liu CP, Zhang YJ, Lu WX, Ji YQ, Zhang WH, Wang C. The change of pulmonary surfactant associated protein A in acute pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2005;28(9):600–603.
- Parra ER, Teodoro WR, Velosa AP, de Oliveira CC, Yoshinari NH, Capelozzi VL. Interstitial and vascular type

V collagen morphologic disorganization in usual interstitial pneumonia. *J Histochem Cytochem.* 2006;54(12):1315–1325. doi:10.1369/jhc.6A6969.2006

28. Marangoni RG, Korman BD, Parra ER, Velosa APP, Barbeiro HV, Martins V et al. Pathological pulmonary vascular remodeling is induced by type V collagen in a model of scleroderma. *Pathology-Research and Practice.* 2021;220:153382. doi:10.1016/j.prp.2021.153382

29. Parra ER, Teodoro WR, de Moraes J, Katayama ML, de Souza R, Yoshinari NH et al. Increased mRNA expression of collagen V gene in pulmonary fibrosis of systemic sclerosis. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(2):110–120. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02224.x

30. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol.* 1997;28(4):434–442. doi:10.1016/s0046-8177(97)90032-0

31. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol.* 1999;155(2):411–419. doi:10.1016/S0002-9440(10)65137-1

32. Stenmark KR, Frid MG, Graham BB, Tuder RM. Dynamic and diverse changes in the functional properties of vascular smooth muscle cells in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):551–564. doi:10.1093/cvr/cvy004

33. Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries and veins. *Compr Physiol.* 2012;2(1):675–709. doi:10.1002/cphy.c100081

34. Allen KM, Wharton J, Polak JM, Haworth SG. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. *Heart.* 1989;62(5):353–360. doi:10.1136/hrt.62.5.353

35. Sheppard MN, Polak JM, Allen JM, Bloom SR. Neuropeptide tyrosine (NPY): a newly discovered peptide is present in the mammalian respiratory tract. *Thorax.* 1984;39(5):326–330. doi:10.1136/thx.39.5.326

36. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, Nguyen J, Hoftman N, Ruffenach G et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2017;18(1):201. doi:10.1186/s12931-017-0679-6

#### Информация об авторах

Кошевая Елена Григорьевна — очный аспирант 2-го года обучения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9656–1704;

Данилова Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ORCID: 0000–0003–0865–5936;

Сидорин Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1739–2480;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847;

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0735–7822.

#### Author information

Elena G. Koshevaya, MD, Fulltime 2<sup>nd</sup>-year Postgraduate Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–9656–1704;

Irina A. Danilova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0865–5936;

Vasily S. Sidorin, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Institute of Pathomorphology of the Nervous System, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–1739–2480;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Head and Chief Researcher, Department of Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847;

Lyubov B. Mitrofanova, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Institute of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0735–7822.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.46

---

## Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности

**А. С. Галявич, З. М. Галеева,**

**Л. В. Балеева, А. А. Сабирзянова**

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

### Контактная информация:

Галявич Альберт Сарварович,  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»  
Минздрава России,  
ул. Бутлерова, д. 49, Казань,  
Россия, 420012.  
E-mail: agalyavich@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
12.01.22 и принята к печати 24.02.22.*

---

### Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) — один из важнейших факторов риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Представленный клинический случай демонстрирует особенности диагностики и лечения пациента с ХСН с низкой фракцией выброса, причиной которой была неконтролируемая АГ. Немедикаментозная коррекция образа жизни и адекватно подобранное антигипертензивное лечение в течение 5 лет привели к нормализации артериального давления и увеличению сократимости миокарда, что уменьшило проявления ХСН.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, неконтролируемое артериальное давление, адекватное лечение

*Для цитирования:* Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В., Сабирзянова А. А. Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):211–217. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-211-217

## Hypertension as a cause of chronic heart failure

A. S. Galyavich, Z. M. Galeeva,  
L. V. Baleeva, A. A. Sabirzyanova  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Corresponding author:**  
Albert S. Galyavich,  
Kazan State Medical University,  
49 Butlerova street, Kazan,  
420012 Russia.  
E-mail: agalyavich@mail.ru

Received 12 January 2022;  
accepted 24 February 2022.

### Abstract

Hypertension (HTN) is one of the most important risk factors for the development of chronic heart failure (CHF). The presented clinical case demonstrates the peculiarities of diagnosis and treatment of the patient with CHF with reduced ejection fraction, resulted from uncontrolled HTN. Lifestyle modification and adequate antihypertensive treatment during 5 years led to blood pressure control and improved myocardial contractility, resulting in the reduction of CHF manifestations.

**Key words:** hypertension, chronic heart failure, reduced ejection fraction, uncontrolled blood pressure, adequate treatment

*For citation: Galyavich AS, Galeeva ZM, Baleeva LV, Sabirzyanova AA. Hypertension as a cause of chronic heart failure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):211–217. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-211-217*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающаяся патология сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации. Менее половины пациентов с АГ достигают целевого уровня артериального давления (АД) [1–4]. Недостижение целевого уровня АД приводит к поражению органов-мишеней — сердца, мозга, почек и артерий. Одним из видов поражения сердца у пациентов с АГ может быть развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) [5–7].

### Клинический случай

Пациент Б., мужчина, 1964 г.р., с анамнезом АГ на протяжении нескольких лет, максимальные показатели систолического АД 180 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты принимал нерегулярно. При измерении АД чаще всего превышало 140/90 мм рт. ст.

В течение 6 месяцев стали беспокоить одышка, дискомфорт, стеснение в груди и перебои в работе сердца при физических нагрузках, периодически отекали нижние конечности. С 02:00 06.06.2018

заметил ухудшение самочувствия — усиление одышки, волнообразные давящие боли в груди после физической активности. Утром 06.06.18 обратился к участковому врачу, систолическое АД 230 мм рт. ст., была зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ), в связи с выявленными изменениями был направлен в терапевтическое отделение на обследование. Уровень тропонина 0,01 нг/мл (в нормальных пределах). Предварительный диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС): инфаркт миокарда без зубца Q нижней-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) от 07.06.2018. Гипертоническая болезнь III стадии. В связи с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) переведен в специализированную клинику в кардиологическое отделение.

*При поступлении 07.06.2018 в 18:11:* общее состояние средней тяжести, рост 180 см, масса тела 130 кг, индекс массы тела 40,12 кг/м<sup>2</sup>. Пульс 74 уд/мин, АД 190/120 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, приглушенные, шумы не выслушиваются. Невыраженные отеки на нижних конечностях.

Зарегистрирована ЭКГ от 07.06.2018 (рис. 1 а-г).

Рисунок 1а. Электрокардиограмма от 07.06.2018, отведения I–III

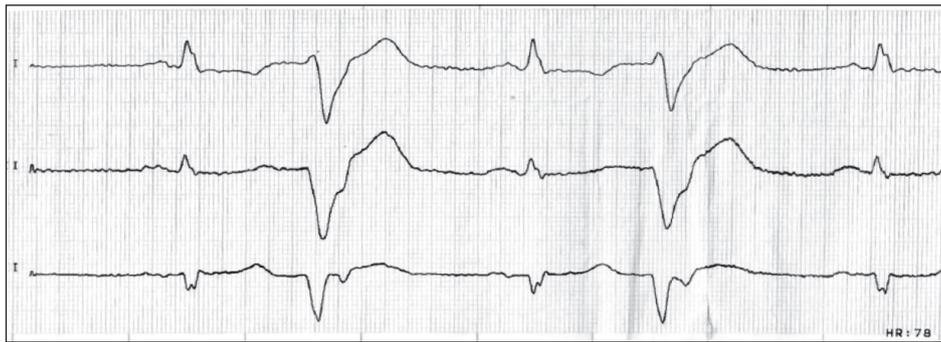


Рисунок 1б. Электрокардиограмма от 07.06.2018, отведения aVR, aVL, aVF



Рисунок 1в. Электрокардиограмма от 07.06.2018, отведения V1–3



Рисунок 1г. Электрокардиограмма от 07.06.2018, отведения V4–6.



**Примечание:** Электрокардиограмма от 07.06.2018: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 78 уд/мин, желудочковая экстрасистолия, эпизоды бигеминии, ST небольшая депрессия с переходом в отрицательный зубец Т в I, aVL, V5, V6 отведениях.

Уровень тропонина I в динамике дважды  $< 0,20$  (норма 0–1 нг/мл). В общем анализе крови: скорость оседания эритроцитов 2 (норма 1–15 мм/ч), лейкоциты в динамике 7,1–7–7,2 (норма  $4–9 \times 10^9/\text{л}$ ).

Биохимический анализ крови: холестерин общий 4,0 ммоль/л, триглицериды 1,53 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,5 ммоль/л, натрий 145 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), глюкоза 5,3 ммоль/л (норма 3,6–6 ммоль/л). В динамике: креатинин 105, 110, 119, 122 мкмоль/л (норма 71–115 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕПІ 69, 65, 59, 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно, калий 4,2–4,27 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л).

**Диагноз при поступлении:** ИБС: ОКС без подъема сегмента ST? Нарушение ритма сердца — частая желудочковая экстрасистолия, временами по типу бигеминии. Гипертоническая болезнь III стадии. Гипертрофия ЛЖ. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 4 (очень высокий). Гипертонический криз. ХСН 2 Б стадии, функциональный класс 3. Эритроцитоз.

**Назначено в приемном покое:** ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг, эноксапарин 100 МЕ 2 раза п/к, омега-3 20 мг, рамиприл 10 мг, спиронолактон 50 мг, фуросемид 20 мг в/в, далее по диурезу, бета-адреноблокаторы в плане после ЭхоКГ.

**Эхокардиография 7.06.2018:** Гипертрофия миокарда ЛЖ, масса миокарда 497,1 г (норма 88–224 г), индекс массы миокарда ЛЖ 198,8 г/м<sup>2</sup> (норма по площади поверхности тела 49–115 г/м<sup>2</sup>), увеличение размеров ЛЖ (диастолический 6,9 см (норма 4,2–5,9 см), систолический 5,9 см (норма 2,1–4,0 см), увеличение размеров левого (максимальный объ-

ем 125 мл (норма 18–58 мл) и правого 80 мл (норма 18–58 мл) предсердий. Значительное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ, ФВ по Симпсону 30%. Диффузный гипокинез всех сегментов ЛЖ (рис. 2).

К терапии добавлен бисопролол 5 мг.

**Рентгенография легких (реанимационное отделение)** от 07.06.2018: в легких — рентгенологические признаки венозного застоя. Кардиомегалия 1-й степени.

**Коронароангиография от 08.06.2018** (рис. 3).

**Заключение:** тип коронарного кровообращения правый. Ствол левой коронарной артерии — контуры неровные. Передняя нисходящая артерия — контуры неровные. ТІМІ 3. Огибающая артерия (4,0 мм) — контуры неровные. ТІМІ 3. Правая коронарная артерия (6,0 мм) — контуры неровные. ТІМІ 3.

**Перфузионная сцинтиграфия миокарда (в покое)** от 09.06.2018 (рис. 4). Выраженное диффузное снижение сократительной функции ЛЖ. Конечный диастолический объем ЛЖ (норма 81–121 мл) — 347 мл. ФВ ЛЖ (норма 50–64%) — 21%.

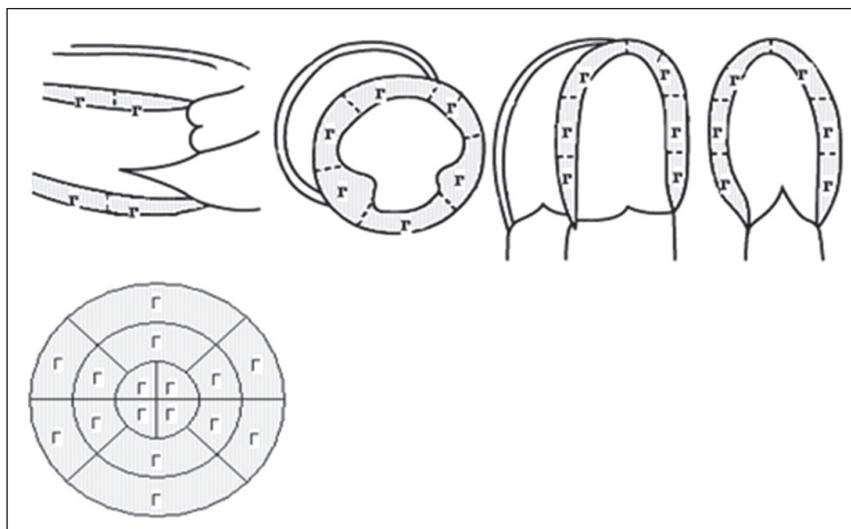
**Заключение:** признаки нарушения коронарной микроциркуляции. Миокард ЛЖ утолщен. Отмечается визуализация увеличенного правого желудочка.

**УЗИ органов гепатобилиарной системы от 14.06.2018:** умеренные диффузные изменения паренхимы печени (стеатоз). Увеличение печени.

**УЗИ почек и надпочечников 14.06.2018:** кисты почек.

**Медикаментозное лечение в отделении:** ацетилсалициловая кислота и клопидогрел — отмена, периндоприл 5–10 мг, бисопролол 5 мг, спиронолактон 50 мг, фуросемид раствор 20 мг в/в курс 5 дней с переводом на торасемид 10 мг.

**Рисунок 2. Выраженный диффузный гипокинез стенок левого желудочка**



**Примечание:** Н — нормокинез, Г — гипокинез, А — акинез, Д — дискинез.

Рисунок 3. Коронароангиография от 08.06.2018: без патологических изменений

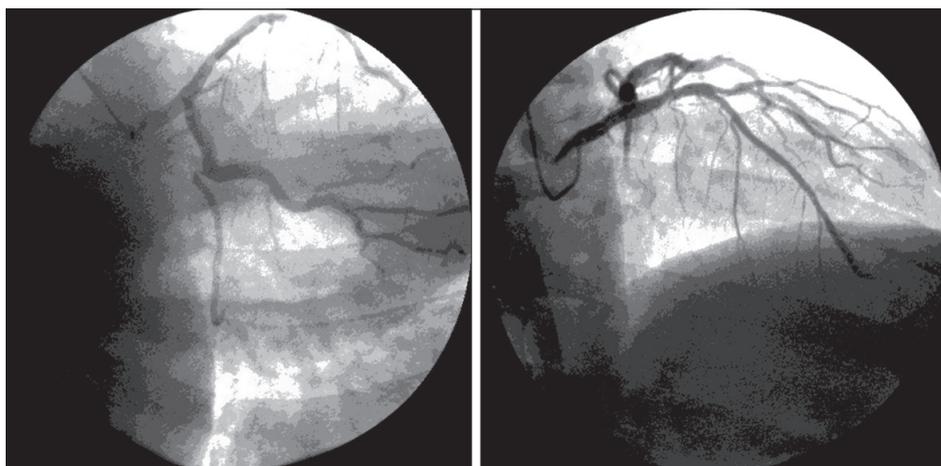
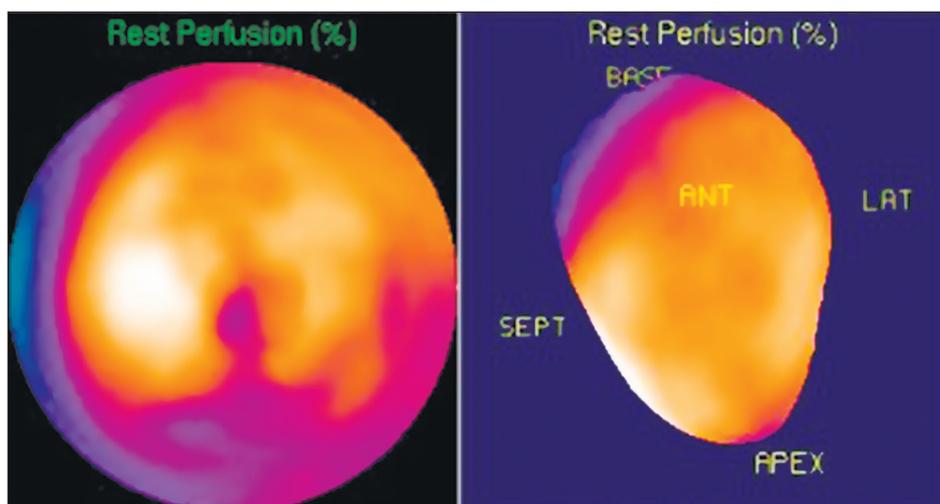


Рисунок 4. Перфузионная сцинтиграфия миокарда (в покое) от 09.06.2018: признаки нарушения коронарной микроциркуляции



**Примечание:** Rest Perfusion — перфузионная сцинтиграфия в покое. BASE — базальный отдел левого желудочка, SEPT — межжелудочковая перегородка, APEX — верхушка левого желудочка, ANT — передняя стенка левого желудочка, LAT — боковая область левого желудочка.

В ходе терапии достигнуты целевые значения АД 130–139/70–79 мм рт. ст.

**Заключительный клинический диагноз.** Основной: гипертоническая болезнь III стадии. Гипертрофия ЛЖ. Риск ССО 4 (очень высокий). Нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия, временами по типу бигеминии, пробежки желудочковой тахикардии; частая суправентрикулярная экстрасистолия, пробежки наджелудочковой тахикардии (холтеровское мониторирование ЭКГ от 13.06.2018). ХСН 2 Б стадии, функциональный класс 2. Сопутствующие: ожирение 2-й степени. Увеличение печени. Стеатоз. Гипербилирубинемия. Хронический панкреатит вне обострения. Нефропатия смешанного генеза. Кисты почек. Хроническая болезнь почек (ХБП) С3 (по формуле СКД-ЕРІ: 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

*Лечение, рекомендованное для применения на амбулаторном этапе:* бисопролол 5 мг, периндоприл 10 мг, спиронолактон 50 мг.

*При подборе терапии необходимо учитывать наличие АГ, ХСН со сниженной ФВ и ХБП: целевой диапазон АД при ХБП 130–139/70–79 мм рт. ст. При сочетании АГ и ХСН: при низкой или сохраненной ФВ необходима антигипертензивная терапия при АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст. для снижения сердечно-сосудистой смертности; при сниженной ФВ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II + бета-адреноблокаторы (ББ) + диуретики и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (ЕОК/ЕОАГ ІА (УУР А, УДД 1); при недостаточном контроле АД возможно добавление дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов для*

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА Б. И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Годы / Препараты	2018	2019	05.08.2021
АМКР	спиронолактон 50 мг — 25 мг		эплеренон 25 мг
Диуретики	торасемид 5 мг	индапамид 1,5 мг	
ИАПФ	эналаприл 10 мг 2 раза в сутки	лизиноприл 20 мг	рампиприл 10 мг
ББ	бисопролол 5 мг	бисопролол 5 мг	бисопролол 5 мг
БМКК		амлодипин 10 мг	амлодипин 5 мг
Уровень АД, мм рт. ст.	145/85–115/70	140/80–120/91–135/100	135/100

**Примечание:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ — бета-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; АД — артериальное давление.

## ДИНАМИКА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПАЦИЕНТА Б.

Год	2018	2019	05.08.2021
ФВ	30 %	39–49 %	48 %
	Диффузный гипокинез всех сегментов ЛЖ со снижением его сократительной функции	Диффузный гипокинез всех сегментов ЛЖ со снижением его сократительной функции	Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ со снижением его сократительной функции

**Примечание:** ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.

достижения целевого АД (ЕОК/ЕОАГ Шв С (УУР С, УДД 5) [1].

**Обсуждение**

Причинами развития сердечной недостаточности может быть множество заболеваний, в частности АГ [8]. Согласно классическому сердечно-сосудистому континууму, у пациентов с неконтролируемой АГ развивается гипертрофия ЛЖ, усугубляется течение атеросклероза и возникает инфаркт миокарда [9]. У части пациентов, как и у пациента Б., континуум протекал по более короткому пути — АГ привела к развитию гипертрофии ЛЖ и в дальнейшем к развитию систолической дисфункции ЛЖ, при этом не развился коронарный атеросклероз [10]. У пациента Б. имела место длительная неконтролируемая АГ, на фоне которой в 2016 году при значительном повышении АД развился дебют ХСН. При обследовании впервые были обнаружены диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ и сниженная ФВ ЛЖ (30% по Симпсону). В ходе обследования также было выявлено нарушение функции почек, что потребовало установления целевого диапазона АД 130–139/70–79 мм рт. ст. На протяжении 4 лет наблюдения пациент выполнял все предписания

врачей и принимал рекомендуемые лекарственные препараты. Проводилось лечение ГБ в сочетании с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (табл. 1) согласно действующим клиническим рекомендациям. На фоне терапии ФВ ЛЖ увеличилась с 30 до 48% (табл. 2).

Последовательность событий у пациента с АГ, приведшей к развитию ХСН: неконтролируемая АГ — диастолическая дисфункция ЛЖ — гипертрофия ЛЖ — систолическая дисфункция ЛЖ — ХСН.

**Заключение**

Наличие ХСН потребовало проведения дифференциальной диагностики для уточнения причины ее возникновения. Было установлено, что длительная неконтролируемая АГ привела к ХСН с низкой ФВ. Адекватная антигипертензивная терапия (ББ, ИАПФ, АМКР и диуретики) в сочетании с немедикаментозным воздействием привела к нормализации АД и уменьшению проявлений ХСН (включая увеличение ФВ ЛЖ).

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Источник: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) [Arterial hypertension in adults. Clinical practice guidelines 2020. Source: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf)].
2. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11. [Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. ESSE-RF research results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. In Russian].
3. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among people aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on research materials ESSE. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. In Russian].
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
5. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243–250. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
7. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. (от имени экспертов). Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV (on behalf of the experts). Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16 (1):6–31. In Russian].
8. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Источник: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf). [Chronic heart failure. Clinical practice guidelines 2020. Source: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf)].
9. Евдокимова А. Г., Стрюк Р. И., Евдокимов В. В., Голикова А. А. Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан). *Consilium Medicum*. 2021;23(1):84–92. doi:10.26442/20751753.2021.1.200730. [Evdokimova AG, Stryuk RI, Evdokimov VV, Golikova AA. Opportunities to reduce the risk of developing chronic heart failure in patients with arterial hypertension from the standpoint of evidence-based medicine (focus on candesartan). *Consilium Medicum*. 2021;23(1):84–92. doi:10.26442/20751753.2021.1.200730. In Russian].
10. Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. How to assess beneficial effects of

antihypertensive treatments? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(1):9–17.

**Информация об авторах**

Галявич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4510–6197;

Галеева Зульфия Марселевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9580–3695;

Балеева Лариса Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7974–5894;

Сабирзянова Александра Андреевна — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2130–0593.

**Author information**

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–4510–6197;

Zulfiya M. Galeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–9580–3695;

Larisa V. Baleeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–7974–5894;

Aleksandra A. Sabirzyanova, MD, Assistant, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–2130–0593.

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»  
в агентстве «Роспечать» на 2022 год  
на персональный адрес или подписаться коллективно  
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).  
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ <b>АБОНЕМЕНТ</b> на _____ журнал _____ <b>36876</b> <span style="float: right;">Индекс издания</span>											
	<b>«Артериальная гипертензия»</b> (наименование издания)						Количество комплектов					
	<b>на 202__ год по месяцам</b>											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда _____						_____					
	(почтовый индекс)						(адрес)					
	Кому _____											
	(фамилия, инициалы)											
<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b>												
	ПВ	место	СП тер.	на _____ журнал _____				<b>36876</b> Индекс издания				
	<b>«Артериальная гипертензия»</b> (наименование издания)											
	стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество		_____		
		переадресовки		_____ руб.		_____ коп.		комплeктов		_____		
	<b>на 202__ год по месяцам</b>											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда _____						_____					
	(почтовый индекс)						(адрес)					
	Кому _____											
	(фамилия, инициалы)											