

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

Козилова Н. А. (Пермь)

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)

Козилова 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
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

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,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
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,
htn.almazovcentre.ru

18+

SINCE 1995

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

N. A. Koziolova (Perm)

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)

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
The Journal is included
in Russian Science 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,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
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.
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,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 316 Козиолова Н. А., Чернявина А. И.
Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор)
- 328 Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. **Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ**
- 348 Орехов А. Ю., Каражанова Л. К. **Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты**
- 357 Миронова С. В., Козиолова Н. А. **Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска**
- 376 Чернявина А. И., Сюзева Н. М. **Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска**
- 386 Семенцова Н. А., Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С. **Особенности артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей**
- 396 Кароли Н. А., Зарманбетова О. Т., Ребров А. П. **Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией**
- 405 Ионин В. А., Павлова В. А., Ананьин А. М., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Баранова Е. И. **Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия**

Content:

- 316 Koziolova N.A., Chernyavina A. I. **Hypertension and asymptomatic hyperuricemia: algorithm of diagnostics and management (literature review)**
- 328 Kuzmenko N. V., Tsyrlin V. A., Pliss M. G. **Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis**
- 348 Orehov A. Yu., Karazhanova L. K. **The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects**
- 357 Mironova S. V., Koziolova N. A. **The use of menopausal hormone therapy in women at high cardiovascular risk**
- 376 Chernyavina A. I., Syuzeva N. M. **Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk**
- 386 Sementsova N. A., Chesnikova A. I., Safronenko V. A., Skarzhinskaya N. S. **Arterial stiffness in hypertensive patients with peripheral artery disease**
- 396 Karoli N. A., Zarmanbetova O. T., Rebrov A. P. **24-hour arterial stiffness monitoring in hypertensive and normotensive patients with bronchial asthma**
- 405 Ionin V. A., Pavlova V. A., Ananyin A. M., Barashkova E. I., Zaslavskaya E. L., Morozov A. N., Baranova E. I. **Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis**

Содержание:

- 419 Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Богданова Т. А., Кузнецова О. Ю. **Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов**
- 428 Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Жержова А. Ю., Рипп Т. М. **Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии**
- 444 Погоньшева И. А., Шаламова Е. Ю., Погоньшев Д. А., Бочкарев М. В., Рагозин О. Н. **Состояние сердечно-сосудистой системы студенток северного вуза в сезоны с крайними значениями фотопериода**
- 455 Верткин А. Л., Кнорринг Г. Ю., Оттинова М. И. **Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии**
- 464 Конради А. О., Драпкина О. М., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Орлова Я. А., Сычев Д. А., Зырянов С. К. **Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи**

Content:

- 419 Turusheva A. V., Kotovskaya Yu. V., Frolova E. V., Bogdanova T. A., Kutznetsova O. Yu. **The impact of hypertension on mortality and the risk of developing geriatric syndromes**
- 428 Gapon L. I., Mikova E. V., Saveleva N. Yu., Zherzhova A. Yu., Ripp T. M. **Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia**
- 444 Pogonysheva I. A., Shalamova E. Yu., Pogonyshev D. A., Bochkarev M. V., Ragozin O. N. **Cardiovascular regulation in female students of northern university during extreme photoperiod seasons**
- 455 Vertkin A. L., Knorring G. Ju., Ottnova M. I. **Hypertension and cognitive impairment: relationship and management approaches**
- 464 Konradi A. O., Drapkina O. M., Nedogoda S. V., Arutyunov G. P., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Orlova Ya. A., Sychev D. A., Zyryanov S. K. **Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting**



Дорогие читатели!

Представляем вам четвертый номер журнала «Артериальная гипертензия» за 2022 год, посвященный проблемам артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гипертонической болезни, патогенетические механизмы ее развития до сих пор дискутируются, а высокая распространенность коморбидной патологии и вторичных форм артериальной гипертензии определяет актуальность темы номера.

На страницах журнала вы можете ознакомиться с метаанализом экспериментальных исследований, изучающих механизмы формирования унилатеральной реноваскулярной артериальной гипертензии, с обзорами по тактике ведения больных с повышением артериального давления при бессимптомной гиперурикемии и применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска.

В этом выпуске также рассматриваются особенности течения, поражения органов-мишеней и прогноза у больных артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей, бронхиальной астмой, когнитивными нарушениями при развитии гериатрических синдромов.

В номере представлены результаты исследований, в которых изучались предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у больных низким и умеренного риска, роль биомаркеров в формировании фиброза левого предсердия у больных фибрилляцией предсердий, метаболическим синдро-

мом и обструктивным апноэ во время сна, состояние сердечно-сосудистой системы у студенток северного вуза в зависимости от фотопериодов.

Вниманию читателей также предлагается заключение Совета экспертов, в котором даны рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи.

В заключение хотелось бы выразить слова благодарности всем авторам, которые прислали свои работы в номер, и пожелать им дальнейших творческих успехов.

А читателям журнала «Артериальная гипертензия» желаю приятного чтения.

С уважением,

профессор, д. м. н.,
заведующая кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
№2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени
академика Е. А. Вагнера» Минздрава России,
президент Пермского краевого кардиологического
общества, член президиума правления
Российского кардиологического общества
Н. А. Козилова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1+616.153.857-008.61

Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор)

Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина

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

Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад.
Е. А. Вагнера» Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь,
Россия, 614000.
Тел.: 8 (342) 217–20–20.
Факс: 8 (342) 217–20–21.
E-mail: rector@psma.ru

*Статья поступила в редакцию
03.07.22 и принята к печати 05.09.22.*

Резюме

Цель описательного обзора — определить диагностические критерии бессимптомной гиперурикемии с позиций риска развития сердечно-сосудистых событий, необходимость коррекции антигипертензивной терапии и возможности использования уратснижающей терапии у больных артериальной гипертензией (АГ); предложить алгоритм ведения данной категории пациентов. **Стратегия и методология поиска.** Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «бессимптомная гиперурикемия» и «артериальная гипертензия» в четырех базах данных: PubMed, Medscape, E-library, Yandex.ru. **Результаты.** В описательный обзор было включено 79 источников, из них 1 монография, 11 международных и российских рекомендаций, консенсусов, 67 обзоров, наблюдательных, нерандомизированных, рандомизированных клинических исследований, их метаанализов и дополнительных анализов, требований при выполнении анализов на содержание мочевой кислоты (МК) в крови. В описательном обзоре дано определение, представлена распространенность и рассмотрены диагностические критерии бессимптомной гиперурикемии в зависимости от метода ее определения, факторов и причин, влияющих на концентрацию МК, а также патогенетических механизмов ее увеличения. Показана линейная взаимосвязь концентрации МК с риском возникновения АГ, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. В обзоре выделены препараты, обуславливающие развитие лекарственно-индуцированной гиперурикемии, продемонстрировано влияние различных антигипертензивных и липидснижающих препаратов на концентрацию МК в крови, рассмотрен вопрос о возможности применения уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии. **Заключение.** На основании представленных в обзоре данных предложен алгоритм ведения больных с бессимптомной гиперурикемией и АГ.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, алгоритм ведения

Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор). Артериальная гипертензия. 2022;28(4):316–327. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-316-327

Hypertension and asymptomatic hyperuricemia: algorithm of diagnostics and management (literature review)

N. A. Koziolova, A. I. Chernyavina
Perm State Medical University named after
Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:
Natalya A. Koziolova,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya str., Perm,
614000 Russia.
Phone: 8 (342) 217–20–20.
Fax: 8 (342) 217–20–21.
E-mail: rector@psma.ru

*Received 03 July 2022;
accepted 05 September 2022.*

Abstract

Objective. To determine the diagnostic criteria for asymptomatic hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, the need for antihypertensive therapy and urate-reducing therapy in patients with hypertension; to develop an algorithm for the management of hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. **Search strategy and methodology.** The following key words were used for the search: “asymptomatic hyperuricemia” and “hypertension” in four databases — PubMed, Medscape, E-library Yandex.ru. **Results.** The review included 79 sources, including 1 monograph, 11 international and Russian guidelines, consensus documents, 67 reviews, observational, non-randomized, randomized clinical trials, their meta-analyses, requirements for uric acid blood tests. The review presents a definition, prevalence and diagnostic criteria for asymptomatic hyperuricemia, depending on the assessment method and factors affecting the concentration of uric acid, as well as the pathogenetic mechanisms of hyperuricemia. The linear relationship between uric acid level with the risk of hypertension, dyslipidemia, cardiovascular diseases and complications. The review discusses drug-induced hyperuricemia, the effect of various antihypertensive and lipid-lowering drugs on the blood concentration of uric acid, the indications for urate-reducing therapy in asymptomatic hyperuricemia. **Conclusions.** An algorithm for the management of patients with asymptomatic hyperuricemia and hypertension is proposed.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, hypertension, management algorithm

For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI. Hypertension and asymptomatic hyperuricemia: algorithm of diagnostics and management (literature review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):316–327. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-316-327

Введение

Связь между повышенной мочевой кислотой (МК) и артериальной гипертензией (АГ) была доказана как у животных, так и у людей, и ее актуальность уже очевидна в детском и подростковом возрасте. Механизм, ответственный за повышение артериального давления (АД) у больных с гиперурикемией (ГУ), связан как с окислительным стрес-

сом, так и с внутриклеточной уратной активностью. Увеличение относительного риска (ОР) АГ подтверждено генетическими данными и рядом мета-анализов эпидемиологических исследований.

Тем не менее остаются дискуссионными вопросы к требованиям определения МК в крови и частоты ее контроля в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска у больных АГ, диагностических

критериев бессимптомной ГУ не столько с позиций риска развития подагры, сколько с позиции взаимосвязи с возникновением сердечно-сосудистых событий, развития лекарственно-индуцированной ГУ и вклада в ее формирование антигипертензивных, липидкорректирующих препаратов, показаний для применения уратснижающей терапии при бессимптомном увеличении МК в крови.

Цель описательного обзора — определить диагностические критерии бессимптомной ГУ с позиций риска развития сердечно-сосудистых событий, необходимость коррекции антигипертензивной терапии и возможности использования уратснижающей терапии у больных АГ; предложить алгоритм ведения данной категории пациентов.

Стратегия и методология поиска

Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «бессимптомная гиперурикемия» и «артериальная гипертензия» в четырех базах данных: PubMed (162 источника, за период с января 1973 по август 2022 года); Medscape (1196 источников, за период с января 1980 по август 2022 года); E-library (870 источников за период с января 2000 по август 2022 года); Yandex.ru (35 источников за период с января 1998 по август 2022 года).

В описательный обзор было включено 79 источников, из них 1 монография, 11 международных и российских рекомендаций, консенсусов, 67 обзоров, наблюдательных, нерандомизированных, рандомизированных клинических исследований, их метаанализов и дополнительных анализов, требований при выполнении анализов на содержание МК в крови.

Определение бессимптомной гиперурикемии

Бессимптомная ГУ — это повышенный уровень МК в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [1, 2].

Концентрация МК в сыворотке крови, свидетельствующая о бессимптомной ГУ, вариабельна и зависит от метода ее определения (колориметрический, уриказный), особенностей пищевого режима и соблюдения требований забора крови, а также критериев ее определения.

С учетом температуры тела и pH мочи ГУ определяется при концентрации МК в плазме крови $> 6,8$ мг/дл (405 мкмоль/л) при физиологической температуре (37,0 °С) и нейтральном уровне pH. С позиций риска развития подагры или рецидива острого подагрического артрита нормальным значением концентрации МК в сыворотке крови считается концентрация $< 6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) [3, 4].

Ряд исследователей считают, что концентрация МК у мужчин более 7 мг/дл (416,5 мкмоль/л), а у женщин более 6 мг/дл (357 мкмоль/л) взаимосвязана с риском развития подагры и считается ГУ [5]. При этих концентрациях МК ГУ может привести к перенасыщению и оседанию кристаллов моноурата натрия. Связь между степенью ГУ и риском развития подагры была хорошо установлена в метаанализе 4 наблюдательных исследований, включающем 18 889 пациентов без проявлений подагры [6]. Кумулятивная частота клинически очевидной подагры была рассчитана в соответствии с исходными уровнями МК в сыворотке крови. Частота развития подагры (95 % доверительный интервал (ДИ)) в течение 15 лет составила 1,1 % (0,9–1,4) при концентрации МК < 6 мг/дл (357 мкмоль/л), 16,3 % (12,0–20,5) — при 8–8,9 мг/дл (476–530 мкмоль/л) и 49 % (31–67) — при уровне ≥ 10 мг/дл (595 мкмоль/л). Эти данные показывают, что концентрация МК в крови является сильным нелинейным предиктором подагры. Тем не менее только у половины пациентов с бессимптомной ГУ при концентрации МК в крови ≥ 10 мг/дл (595 мкмоль/л) появились клинические симптомы подагры в течение 15 лет, что предполагает роль других факторов в патогенезе подагры [7]. Поэтому в рекомендациях Американской коллегии ревматологии был сформулирован вывод о том, что диагноз подагры не следует устанавливать только на основании одного критерия — ГУ с уровнем и классом доказательности 2a B [8].

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск

С позиции увеличения риска смертельных исходов A. Viridis и соавторы (2020) выдвигают положение о том, что ГУ следует считать концентрацию МК $\geq 5,1$ мг/дл (304 мкмоль/л) для женщин и $\geq 5,6$ мг/дл (333 мкмоль/л) для мужчин, особенно для больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что взаимосвязано с увеличением ОР сердечно-сосудистой смертности более чем в 2 раза [9]. Имеются расчетные данные о том, что на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в крови риск сердечно-сосудистой и общей смертности соответственно увеличиваются на 12 и 20 % [10].

Кроме этого, по данным метаанализа 32 наблюдательных исследований в Великобритании, в который было включено 1 134 073 больных, был сделан вывод о том, что по мере увеличения концентрации МК линейно увеличивается и риск сердечно-сосудистой смерти [11].

Ряд экспертов считают, что риск общей и сердечно-сосудистой смерти имеет U-образную зави-

симось от концентрации МК. Так, по данным одного из регистров, в который было включено 127 771 больных в возрасте 65 лет и старше с бессимптомной ГУ, было найдено, что риск общей и сердечно-сосудистой смерти увеличивается, как при концентрации МК в крови более 8 мг/дл (476 мкмоль/л), так и при ее снижении менее 4 мг/дл (238 мкмоль) [12]. Известно, что МК обладает рядом плейотропных благоприятных эффектов, связанных преимущественно с ее антиоксидантными свойствами [13]. Поэтому в рекомендациях Ассоциации ревматологов России даже для больных с подагрой не рекомендуется длительное (в течение нескольких лет) поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л [14].

Тем не менее метаанализ 17 РКИ и наблюдательных исследований показал, что у больных бессимптомной ГУ увеличивается также риск больших сердечно-сосудистых событий на 72 %, всех событий, связанных с сердечно-сосудистыми исходами, — на 35 % [15].

При концентрации МК в крови более 8 мг/дл (477 мкмоль/л) значительно увеличивается риск разрыва атеросклеротической бляшки по данным оптической когерентной томографии [16].

Бессимптомная ГУ является независимым фактором риска желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства [17].

Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее прогноз также взаимосвязаны с бессимптомной ГУ [18]. У больных ХСН и имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами концентрация МК в крови около 6,1 мг/дл (363 мкмоль/л) является предиктором желудочковых тахикардий, требующих включения кардиовертера.

Метаанализ 13 наблюдательных исследований, в который было включено 3 256 больных с бессимптомной ГУ, показал, что на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в крови риск инсульта у мужчин увеличивается на 10 %, у женщин — на 11 % [19].

С позиций первичной профилактики факторов сердечно-сосудистого риска важным результатом является вывод о том, что бессимптомная ГУ увеличивает не только риск развития ожирения [20], но и риск развития АГ на 48 %, полученный в метаанализе 25 наблюдательных исследований (n = 97824) [21]. Р. Vjornstad и соавторы (2019) в наблюдательном исследовании продемонстрировали, что у молодых больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа при исходном уровне МК 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л) риск АГ увеличивался на 19 %, хронической болезни по-

чек (ХБП) по данным экскреции белка с мочой — на 24 % на каждый мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в течение 7 лет наблюдения [22]. У больных АГ бессимптомная ГУ увеличивает риск развития СД 2-го типа на 84 % по данным метаанализа 17 наблюдательных исследований [23].

Вопросу взаимосвязи концентрации МК в крови с риском развития сердечно-сосудистых событий посвящен ряд описательных обзоров российских исследователей [24, 25].

Распространенность подагры и гиперурикемии

ГУ является общей проблемой в ежедневной клинической практике, и по оценкам ряда исследователей встречается примерно от 8,9 % до 24,4 % в общей популяции [26]. Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет 16,8–25,3 % среди мужчин и 11,3 % среди женщин в возрасте от 25 до 64 лет [27, 28].

Частота бессимптомной ГУ без клинически значимой подагры неизвестна. Предположительно, по данным регистра National Health and Nutrition Examination Survey, в котором использовались опросник для выявления подагры и определение концентрации МК в крови, у лиц 20 лет и старше распространенность подагры в популяции составила 3,9 %, ГУ, при концентрации МК более 405 мкмоль/л (6,8 мг/дл), 14,6 % [29]. Для США, экстраполируя эти данные на количество больных, распространенность подагры и бессимптомной ГУ составили 9,2 и 32,5 млн человек соответственно. Причем за 8 лет количество этих больных увеличилось соответственно на 8,3 и 9,2 млн человек. Но следует отметить, что не всегда подагра сопровождается ГУ, а ГУ — клиническими проявлениями подагры, в том числе бессимптомным отложением моноуратов натрия в синовиальной жидкости.

Факторы риска, причины и патогенетические механизмы гиперурикемии

Факторами риска развития ГУ в большом скрининговом исследовании, в котором приняли участие более 2 миллионов человек, были установлены следующие факторы: пол (преимущественно мужчины), возраст (в 60 лет и старше ГУ реже встречается у мужчин), индекс массы тела (28 кг/м² и более — увеличение риска ГУ в 3 раза), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² увеличение риска ГУ на 46 %), наличие АГ (увеличение риска ГУ на 15 %), наличие дислипидемии (увеличение риска ГУ на 19 %), наличие жировой болезни печени (увеличение риска ГУ на 55 %) [30].

Таблица 1

ПРИЧИНЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ И ГИПЕРУРИКЕМИИ

Механизмы	Повышенный биосинтез пуринов и/или продукции уратов	Снижение клиренса мочевой кислоты
Причины	Генетические дефекты	Клинические состояния (хроническая болезнь почек, подагрическая нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, лактацидоз, преэклампсия, ожирение, гиперпаратиреозидизм, гипотиреоз, саркоидоз)
	Клинические состояния (миело- и лимфо-пролиферативные, рак, гемолитические нарушения, псориаз, ожирение, тканевая гипоксия, болезни накопления гликогена III, V, VII типа)	Генетические дефекты
	Лекарственно-, токсико- и диет-индуцированная гиперурикемия (алкоголь, пища, богатая пуринами, дефицит витамина B12, препараты)	Лекарственно- и диет-индуцированная гиперурикемия

Таблица 2

ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, С ДОКАЗАННЫМ И ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВЛИЯНИЕМ

Группа препаратов	
С доказанным влиянием на уровень мочевой кислоты	С предположительным влиянием на уровень мочевой кислоты
Противотуберкулезные препараты	Ацитретин
Аспирин (низкие дозы)	Диданосин + ритонавир
Цитотоксическая химиотерапия (ингибиторы тирозинкиназы и тому подобное)	Филграстим
Диуретики	Альфа-метилдопа
Иммуносупрессивные препараты (циклоsporин, такролимус)	Омепразол
Фруктоза	Бета-1а интерферон + рибавирин
Инфузия лактата	Силденафил
Никотиновая кислота	Терипаратрид
Тестостерон	Тикагрелор
Ксилит	Топирамар

Причины и патогенетические механизмы развития подагры и ГУ представлены в таблице 1 [31, 32].

В настоящее время изучено 43 генетических дефекта, контролирующих концентрацию МК, которые вносят большой вклад в развитие ГУ [33].

Для клинической практики большое значение имеет влияние лекарственных препаратов на уровень МК, которые способны повышать его (табл. 2) [34].

Бессимптомная гиперурикемия и диуретики

Одним из дискуссионных вопросов в тактике ведения больных АГ и бессимптомной ГУ/подагрой является использование диуретиков. Более ранние наблюдательные исследования показали, что риск развития подагры связан как с АГ, ожирением, так и с использованием диуретиков, преимущественно петлевых [35, 36]. Доза гидрохлортиазида 25 мг

увеличивала концентрацию МК в крови на 0,8 мг/дл (48 мкмоль/л). В большом наблюдательном исследовании ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study) было показано, что применение любых диуретиков увеличивало ОР развития подагры на 48 %, тиазидных диуретиков — на 44 %, петлевых диуретиков — в 2,31 раза в течение 9 лет наблюдения среди 5789 больных АГ, 37 % пациентов среди них принимали диуретическую терапию [37]. Однако после поправки на концентрацию МК в сыворотке крови взаимосвязь между применением мочегонных препаратов и подагрой была нулевой. Тем не менее концентрация МК в сыворотке крови у лиц, принимающих диуретики, была на 0,72 мг/дл (42,8 мкмоль/л) выше, чем у больных, которые их не использовали в терапии ($p < 0,001$). При этом комбинация тиазидных диуретиков с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) или дигидропиридиновыми антагонистами кальция снижала концентрацию МК в крови в сравнении с монотерапией диуретиками [38]. Следует особо отметить, что при развитии бессимптомной ГУ на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при лечении АГ частота возникновения подагры очень низкая. Так, по данным большого наблюдательного исследования ($n = 3033$), частота новых случаев подагры за 6 лет наблюдения при использовании тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид, средняя доза 25 мг) составила 1,29 %, тиазидоподобных диуретиков (хлорталидон, средняя доза 25 мг) — 1,68 % без статистически значимых различий между группами ($p = 0,27$) [39].

Более того, дополнительный анализ РКИ ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в который было включено 23 964 больных АГ, среди которых клинические признаки подагры были найдены у 597 пациентов за 4,9 года лечения, показал, что ОР развития подагры при приеме лизиноприла сопоставим с ОР при использовании хлорталидона: ОР 0,85 (95 % ДИ 0,70–1,03, $p = 0,100$) [40].

Имеются также данные о том, что и калийсберегающие диуретики могут приводить к ГУ. В частности, спиронолактон в дозе 25 мг в РКИ длительностью 40 недель увеличивал концентрацию МК в сыворотке крови у больных ХБП [41].

По результатам последних наблюдательных исследований было найдено, что риск развития подагры у лиц, принимающих мочегонные препараты, связан не столько с приемом диуретика, сколько с генетическими дефектами обмена пуринов в организме. Так, по данным большой базы данных в Великобритании (UK Biobank Resource) с включением 359 876 больных было протестировано 10 одноу-

клеотидных полиморфизмов генов, связанных с ГУ, для оценки риска развития подагры у лиц, принимающих мочегонные препараты [42]. Было найдено, что только петлевые диуретики связаны с риском развития подагры (ОР 2,34, 95 % ДИ 2,08–2,63), при приеме тиазидных диуретиков риск развития подагры снижался (ОР 0,60, 95 % ДИ 0,55–0,66). Исследователи также сделали вывод о том, что чем больше генетических дефектов обмена пуринов определялось, тем был выше риск подагры, как у лиц, не принимающих диуретики (ОР 2,63, 95 % ДИ 2,49–2,79), так и у больных на фоне приема петлевых диуретиков (ОР 2,04, 95 % ДИ 1,65–2,53), тиазидных (ОР 2,70, 95 % ДИ 2,26–3,23) и тиазидоподобных диуретиков (ОР 2,11, 95 % ДИ 1,37–3,25). Аддитивный эффект в отношении риска развития подагры при комбинации генетических дефектов и приема диуретиков не наблюдался.

Для больных с высоким риском развития подагрической нефропатии тиазидные диуретики могут быть полезны и с позиций профилактики формирования и рецидивов мочекаменной болезни. Так, метаанализ РКИ показал, что тиазидные и тиазидоподобные препараты обеспечивают профилактику образования камней в почках (табл. 3) [43].

Препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в крови

С другой стороны, в настоящее время изучен целый спектр лечебных направлений, которые могут быть полезны в снижении концентрации МК у больных с бессимптомной ГУ и подагрой: снижение массы тела и физическая активность, кофе, ягоды вишни, диета с низким содержанием пуринов и жира, лактобактерии, антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа (АРА), преимущественно лозартан, антагонисты кальция, преимущественно амлодипин, валсартан/сакубитрил, статины, фенофибрат, севеламер, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2), витамин С, фолиевая кислота [44]. Известно, что первой линией лечения гиперурикемии является низкопуриновая диета, которая может снизить концентрацию МК на 10–15 %.

Среди антигипертензивных препаратов в ряде исследований лозартан и амлодипин проявляли плейотропные эффекты в снижении концентрации МК в крови у больных подагрой [45, 46]. Урикозурический эффект этих препаратов у больных АГ с бессимптомной ГУ неясен, влияние на прогноз не оценивалось. В одном из последних наблюдательных исследований было оценено влияние на концентрацию МК ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и АРА у больных

**ВЛИЯНИЕ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ
НА РИСК РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ БЕЗ УЧЕТА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ
(РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Автор, год	Препарат	Доза	Число лече- ных / плацебо	Относительный риск рецидива	Годы лечения
Brocks, 1981	Бендрофлюметиазид	2,5 мг 3 раза в день	33/29	NS	1,6
Scholz, 1982	Гидрохлоротиазид	25 мг 2 раза в день	25/26	NS	1
Mortensen, 1986	Бендрофлюметиазид + KCl	2,5 мг 3 раза в день	12/10	NS	2
Laerum, 1984	Гидрохлоротиазид	25 мг 2 раза в день	25/25	0,39	3
Wilson, 1984	Гидрохлоротиазид	100 мг ежедневно	23/21	0,48	2,8
Robertson, 1985	Бендрофлюметиазид	2,5 мг 3 раза в день	13/9	0,38	3–5
Ettinger, 1988	Хлорталидон	25/50 мг однократно в сутки	19 (25 мг), 23 (50 мг) / 31	0,23	3
Fernandes- Rodrigues, 2006	Гидрохлоротиазид	50 мг ежедневно	50/50	0,56	3

АГ с бессимптомной ГУ в течение 7 лет наблюдения [47]. Было найдено, что ИАПФ статистически значимо не снижали концентрацию МК в крови ($5,91 \pm 0,03$ против $5,86 \pm 0,03$ мг/дл, $p = 0,059$), АРА обеспечивали урикозурический эффект уже через 3 месяца терапии ($5,71 \pm 0,01$ против $5,69 \pm 0,01$ мг/дл, $p = 0,023$). При назначении ирбесартана ($n = 1530$, $6,13 \pm 0,06$ мг/дл против $5,89 \pm 0,05$ мг/дл, $p < 0,001$) и олмесартана ($n = 2719$, $5,70 \pm 0,04$ мг/дл против $5,63 \pm 0,03$ мг/дл, $p = 0,008$) снижение МК в крови через 3 месяца терапии было статистически значимым. У больных с бессимптомной ГУ и СКФ ниже 60 мл/мин/ $1,73$ м² как ИАПФ, так и АРА показали статистически значимое снижение МК в крови.

Класс антагонистов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов снижает концентрацию МК в крови на $0,38$ мг/дл (95% ДИ $0,31$ – $0,45$), что демонстрирует более выраженное действие, чем эффект валсартана в течение 4 месяцев терапии, причем наибольший эффект проявляется у лиц с ГУ и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [48]. Этот плейотропный эффект сакубитрила/валсартана обеспечил снижение необходимости инициации уратснижающей терапии на 32% ($p < 0,001$).

Одним из спорных вопросов в лечении больных с гиперлипидемией и ГУ/подагрой является рекомендация переключения с терапии статинами на фенофибрат или свободный выбор при гиперлипидемии статинов или фенофибрата [3]. Известно, что лечение аторвастатином и розувастатином в течение нескольких месяцев терапии снижает концентрацию МК на 6,5% ($p < 0,0001$) и 3,6% ($p = 0,03$) соответственно, питавастатин статистически значимо не влияет на уровень МК [49]. Фенофибрат в сравнении с плацебо в метаанализе 9 наблюдательных исследований показал снижение МК в крови на $1,32$ мг/дл (95% ДИ с $-1,61$ до $-1,03$, $p < 0,001$), но при этом статистически значимое увеличение сывороточного креатинина на $0,09$ мг/дл (95% ДИ $0,02$ – $0,15$, $p < 0,001$) [50]. Влияние на прогноз у больных подагрой продемонстрировали только статины в большом наблюдательном исследовании в Великобритании [51]. Инициация терапии статинами у больных подагрой и лечение в течение 4,6 года привели к снижению общей смертности на 16% (95% ДИ $0,79$ – $0,89$) в сравнении с пациентами, которые не получали статины. Более того, максимальный протективный эффект статинов у больных подагрой проявлялся в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ОР $0,65$ против $0,85$; p для взаимодей-

ствия = 0,02). Ранее позитивное влияние статинов на снижение ОР смертельных исходов было получено и у больных с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями [52].

По данным метаанализа 62 РКИ ($n = 34941$) ИНГЛТ2 продемонстрировали снижение концентрации МК в крови у больных с СД 2-го типа на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ от -40,51 до -34,95) [53]. Максимальный эффект был получен при использовании эмпаглифлозина: снижение концентрации МК в крови составило 45,83 мкмоль/л (95% ДИ от -53,03 до -38,63). Однако у больных ХБП урикозурический эффект ИНГЛТ2 не был найден.

Бессимптомная гиперурикемия и уратснижающая терапия

Одним из нерешенных вопросов в лечении бессимптомной гиперурикемии у больных АГ является применение уратснижающей терапии. Так, в рекомендациях по лечению подагры Американской коллегии ревматологии, Европейской антиревматической лиги, по лечению АГ Международного общества гипертонии использование уратснижающей терапии не рекомендуется [3, 8, 54].

Действительно, влияние уратснижающей терапии на контроль АД у пациентов с повышенной концентрацией МК в сыворотке крови было исследовано в небольшом количестве надежных исследований с большой неоднородностью популяций пациентов и схем исследований. Тем не менее 2 больших систематических обзора показали статистически значимый эффект снижения АД при использовании уратснижающей терапии [55, 56]. В другом метаанализе 13 РКИ, в отличие от аллопуринола и бензбромарона в сравнении с плацебо или обычной клинической практикой, только прием фебуксостата обеспечил статистически значимое снижение диастолического АД [57].

Ряд исследователей предполагают, что применение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ у больных АГ, СД 2-го типа, ХБП может обеспечить позитивное влияние на прогноз [58–60]. Так, в метаанализе 23 РКИ было определено благоприятное влияние уратснижающей терапии на комбинированные почечные события и СКФ, но не на другие исходы. При приеме аллопуринола и фебуксостата была зарегистрирована более низкая частота почечных событий, чем при использовании плацебо (ОР 0,39, 95% ДИ 0,23–0,66 и ОР 0,68, 95% ДИ 0,46–0,99 соответственно). Оба препарата также приводили к значительно более высокому значению СКФ, чем плацебо (прирост СКФ 3,69 мл/мин/1,73 м², 95% ДИ от 1,31 до 6,08 и 2,89 мл/мин/1,73 м², 95% ДИ от 0,69 до 5,09 соответственно) [61].

В исследованиях в качестве терапии использовались преимущественно ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол или фебуксостат. Однако большие проспективные РКИ, в которых бы изучалось влияние уратснижающей терапии на жесткие конечные точки у больных бессимптомной ГУ, отсутствуют. Поэтому в Консенсусе российских экспертов и ряде описательных обзоров были даны рекомендации о необходимости проведения таких больших РКИ [62, 63].

Тем не менее в некоторых странах, таких как Япония и Южная Корея, используется уратснижающая терапия при бессимптомной ГУ у больных АГ, ишемической болезнью сердца и ХБП [64–66].

В одном из систематических обзоров были получены доказательства того, что применение уратснижающей терапии у больных с бессимптомной ГУ следует рассматривать только при определенных условиях: у пациентов со стойким уровнем МК в крови выше 13 мг/дл (773,5 мкмоль/л) у мужчин или выше 10 мг/дл (595 мкмоль/л) у женщин; при выведении МК с мочой более 1100 мг в сутки ежедневно; при планировании лучевой терапии или химиотерапии [13].

Заключение

Анализ представленных выше исследований, систематических обзоров и метаанализов, ряда консенсусов и рекомендаций позволил сформулировать следующий алгоритм ведения больных с АГ и бессимптомной ГУ:

1. Измерение концентрации МК в сыворотке крови рекомендуется как часть рутинного обследования больных с АГ и/или факторами сердечно-сосудистого риска [14, 67].

2. При увеличении концентрации МК более 360 мкмоль/л, а у больных как минимум с двумя факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, поражение органов-мишеней или предшествующие сердечно-сосудистые заболевания) более 300 мкмоль/л [68], для подтверждения наличия бессимптомной ГУ рекомендуется повторить определение МК в сыворотке крови в той же лаборатории с использованием колориметрического фосфорно-вольфрамового метода определения и строгим соблюдением требований для проведения анализа [70, 71]:

- взятие крови проводится утром натощак после 8–14 часов ночного периода голодания (воду пить можно);
- накануне исследования нужно придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами;

- исключить повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки за сутки перед проведением анализа (спортивные тренировки);

- исключить прием алкоголя за неделю;

- исключить чай, кофе, компоты, соки, мед, газированные напитки, жевательную резинку, курение за 12 часов до проведения анализа;

- перед забором крови необходим получасовой отдых;

- врач и лаборанты должны быть информированы о принимаемых пациентом лекарствах;

единицы измерения концентрации МК в сыворотке крови: мкмоль/л; альтернативные единицы измерения: мг/дл; коэффициент пересчета: $\text{мг/дл} \times 59,5 = \text{мкмоль/л}$.

3. При подтверждении бессимптомной ГУ рекомендуется консультация ревматолога с целью исключения подагры, выявления причин ее развития и рекомендаций по тактике ведения [31, 71].

4. При исключении подагры и других причин повышения уровня МК в крови, требующих консультации и лечения у других специалистов, при бессимптомной ГУ у больных АГ рекомендуется эффективное лечение АГ и коморбидных состояний с учетом выбора препаратов, снижающих концентрацию МК в крови [68]:

- в лечении АГ у больных с бессимптомной ГУ рекомендуется переключение с тиазидного диуретика — гидрохлоротиазида и петлевых диуретиков на альтернативные антигипертензивные препараты, если возможно [37, 40];

- для лечения АГ у больных с бессимптомной ГУ рекомендуются АРА (предпочтительно лозартан) и антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (предпочтительно амлодипин) [38]; переход от других АРА на лозартан не рекомендуется [48, 68];

- не рекомендуется применение или требуется отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты у больных АГ и бессимптомной ГУ в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий [72]; отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике не рекомендуется [68];

- не рекомендуется у больных АГ высокого и очень высокого риска при наличии бессимптомной ГУ отменять статины или другие липидкорректирующие препараты и назначать фенофибрат [50, 51]; фибраты следует использовать по показаниям [73].

5. Всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска:

- рекомендуется целевой уровень МК менее 360 мкмоль/л для всех больных АГ, а для пациентов как минимум с двумя факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, поражение

органов-мишеней или предшествующие сердечно-сосудистые заболевания) — менее 300 мкмоль/л [44, 68];

- для достижения целевого уровня МК в крови всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется диета с низким содержанием пуринов: требует особого ограничения потребление красного мяса, морепродуктов, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков, алкоголя [68];

- для достижения целевого уровня МК в крови всем больным с АГ, бессимптомной ГУ и ожирением рекомендуется снижение массы тела и регулярная физическая активность [74, 75];

- для снижения концентрации МК в крови всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется к пищевому рациону добавление кофе, молочных продуктов, вишни [76, 77] и аскорбиновой кислоты [78].

6. Уратснижающая терапия больным с АГ и бессимптомной ГУ может быть назначена при участии междисциплинарной команды при наличии доказательств преобладания пользы от лечения над риском побочных эффектов у каждого конкретного больного [13, 79].

7. У больных с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется мониторинг концентрации МК в крови не реже 2 раз в год, или чаще — по показаниям [8, 14].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Мазуров В. И. Клиническая ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 696 с. [Mazurov VI. Clinical rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2021. 696 p. In Russian].
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380–390. doi:10.1038/s41584-020-0441-1
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31–38. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315
4. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
5. Hao Y, Li H, Cao Y, Chen Y, Lei M, Zhang T et al. Uricase and horseradish peroxidase hybrid CaHPO nanoflower integrated with transcutaneous patches for treatment of hyperuricemia. *J Biomed Nanotechnol.* 2019;15(5):951–965. doi:10.1166/jbn.2019.2752
6. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388(10055):2039–2052. doi:10.1016/S 0140-6736(16)00346-9

7. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341–353. doi:10.1038/s41584-018-0004-x
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi:10.1002/acr.24180. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(8):1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):458.
9. Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A et al. From the working group on uric acid and cardiovascular risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302–308. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643
10. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193–199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
11. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):218. doi:10.1186/s12872-019-1215-z
12. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC; Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: the role of malnourishment. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007523. doi:10.1161/JAHA.117.007523
13. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8–17. doi:10.1016/j.ejim.2020.01.001
14. Подагра. Клинические рекомендации [Интернет]. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2018. URL: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/KP%20Подагра.pdf>. [Gout. Clinical recommendations [Internet]. Moscow: Association of Rheumatologists of Russia; 2018. URL: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/KP%20Подагра.pdf>. In Russian].
15. Zhao L, Cao L, Zhao TY, Yang X, Zhu XX, Zou HJ et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):982–993. doi:10.1097/CM9.0000000000000682
16. Kobayashi N, Asai K, Tsurumi M, Shibata Y, Okazaki H, Shirakabe A et al. Impact of accumulated serum uric acid on coronary culprit lesion morphology determined by optical coherence tomography and cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2018;141(4):190–198. doi:10.1159/000496053
17. Hu X, Fu S, Wang S. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of ventricular tachycardia and fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):199. doi:10.1186/s12872-022-02635-4
18. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P et al. Hyperuricemia treatment in acute heart failure patients does not improve their long-term prognosis: a propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):720–727. doi:10.1002/clc.23197
19. Zhong C, Zhong X, Xu T, Xu T, Zhang Y. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e005042. doi:10.1161/JAHA.116.005042
20. Hong C, Zhang Q, Chen Y, Lu Y, Chen L, He Y et al. Elevated uric acid mediates the effect of obesity on hypertension development: a causal mediation analysis in a prospective longitudinal study. *Clin Epidemiol*. 2022;14:463–73. doi:10.2147/CLEP.S363429
21. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. doi:10.1371/journal.pone.0114259
22. Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE et al.; TODAY Study Group. Elevated serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis from the treatment options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1120–1128. doi:10.2337/dc18-2147
23. Qin T, Zhou X, Wang J, Wu X, Li Y, Wang L et al. Hyperuricemia and the prognosis of hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(12):1268–1278. doi:10.1111/jch.12855
24. Фомин В. В., Морозова Т. Е., Цурко В. В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск — как ими управлять в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):75–83. doi:10.26442/00403660.2019.12.000173 [Fomin VV, Morosova TE, Tsurko VV. Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk — how to manage them in clinical practice. *Ther Arch*. 2019;91(12):75–83. doi:10.26442/00403660.2019.12.000173. In Russian].
25. Куницкая Н. А., Арьев А. Л., Немировский В. С. Роль мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: от молекулярных механизмов до клинических проявлений. *Врач*. 2022;(6):5–12. doi:10.29296/25877305-2022-06-01 [Kunitskaya NA, Ariev AL, Nemirovsky VS. The role of uric acid in the development of cardiovascular diseases: from molecular mechanisms to clinical manifestations. *Doctor*. 2022;(6):5–12. doi:10.29296/25877305-2022-06-01. In Russian].
26. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312–323. doi:10.5114/reum.2020.100140
27. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YuV et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159. In Russian].
28. Елисеев М. С., Новикова А. М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. doi:10.26442/00403660.2019.05.000232 [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Ther Arch*. 2019;91(5):120–128. doi:10.26442/00403660.2019.05.000232. In Russian].
29. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2177–2180. doi:10.1093/rheumatology/kez196
30. Choi HK, McCormick N, Lu N, Rai SK, Yokose C, Zhang Y. Population impact attributable to modifiable risk factors for hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):157–165. doi:10.1002/art.41067
31. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P; EULAR Standing Committee for International

Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):131–1324. doi:10.1136/ard.2006.055269

32. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033

33. Boocock J, Leask M, Okada Y, Matsuo H, Kawamura Y, Shi Y et al.; Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) Consortium. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. *Hum Mol Genet*. 2020;29(6):923–943. doi:10.1093/hmg/ddaa013

34. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679–688. doi:10.1093/rheumatology/kew293

35. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742–728. doi:10.1001/archinte.165.7.742

36. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1341–1345. Erratum in: *J Rheumatol*. 2006;33(8):1714.

37. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Gelber AC, Young JH, Alonso A et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the atherosclerosis risk in communities cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):121–129. doi:10.1002/art.33315

38. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):185–196. doi:10.1002/art.38203. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):427.

39. Wilson L, Nair KV, Saseen JJ. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):864–868. doi:10.1111/jch.12413

40. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, Shmerling RH, Beach JL, Ishak A et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *J Hypertens*. 2020;38(5):954–960. doi:10.1097/HJH.0000000000002359

41. Cabrera SE, Edwards NC, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*. 2014;28(3):210–211. doi:10.1038/jhh.2013.66

42. Narang RK, Gamble G, Phipps-Green AJ, Topless R, Cadzow M, Stamp LK et al. Do serum urate-associated genetic variants influence gout risk in people taking diuretics? Analysis of the UK Biobank. *J Rheumatol*. 2020;47(11):1704–1711. doi:10.3899/jrheum.191005

43. Cunha TDS, Gomes SA, Heilberg IP. Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis. *J Bras Nefrol*. 2021;43(1):103–109. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0148

44. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020;42(1):978–986. doi:10.1080/0886022X.2020.1822185

45. Eleftheriadis T, Golfinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res*. 2017;8(5):555–560. doi:10.1016/j.jare.2017.05.001

46. Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? *Reumatologia*. 2018;56(2):106–110. doi:10.5114/reum.2018.75522

47. Kim HS, Kim H, Lee SH, Kim JH. Comparative analysis of the efficacy of angiotensin II receptor blockers for uric acid level change in asymptomatic hyperuricaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(6):1264–1270. doi:10.1111/jcpt.13202

48. Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, Desai AS, Mc Causland FR, McGrath MM et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2093–2101. doi:10.1002/ehf.1984

49. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, Kaneko K. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2010;29(4–6):321–324. doi:10.1080/15257771003741323

50. Zhang J, Ji X, Dong Z, Lu J, Zhao Y, Li R et al. Impact of fenofibrate therapy on serum uric acid concentrations: a review and meta-analysis. *Endocr J*. 2021;68(7):829–837. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0808

51. Keller SF, Rai SK, Lu N, Oza A, Jorge AM, Zhang Y et al. Statin use and mortality in gout: a general population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):449–455. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.03.007

52. Jorge AM, Lu N, Keller SF, Rai SK, Zhang Y, Choi HK. The effect of statin use on mortality in systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2018;45(12):1689–1695. doi:10.3899/jrheum.171389

53. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458–462. doi:10.1111/dom.13101

54. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

55. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2013;15(6):435–442. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x

56. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. *Hypertension*. 2022;79(9):1927–1936. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956

57. Tien YY, Shih MC, Tien CP, Huang HK, Tu YK. To treat or not to treat? Effect of urate-lowering therapy on renal function, blood pressure and safety in patients with ssymptomatic hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2022;35(1):140–151. doi:10.3122/jabfm.2022.01.210273

58. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kid Dis*. 2015;65(4):543–549. doi:10.1053/ajkd.2014.11.016

59. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):475–482. doi:10.1111/cen.12673

60. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kid Dis*. 2018;72(6):798–810. doi:10.1053/ajkd.2018.06.028

61. Sapankaew T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, Numthavaj P et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized

controlled trials. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):223. doi:10.1186/s12882-022-02850-3

62. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В., Подзолков В. И., Ощепкова Е. В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI, Oshchepkova EV et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Syst Hypertens.* 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. In Russian].

63. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология.* 2020;60(12):104–109. doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158 [Kobalava ZD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia: treatment approaches according to the risk of cardiovascular and renal events. *Kardiologiya = Cardiology.* 2020;60(12):104–109. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1158. In Russian].

64. Hakoda M, Kasagi F. Increasing trend of asymptomatic hyperuricemia under treatment with urate-lowering drugs in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):880–884. doi:10.1080/14397595.2018.1519149

65. Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2014;34(4):476–481. doi:10.1007/s11596-014-1302-4

66. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension.* 2017;69(6):1036–1044. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998

67. 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

68. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, DomienikKarłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal.* 2018;25(5):545–563. doi:10.5603/CJ.2018.0116

69. [Электронный источник]. URL: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=7735>

70. [Электронный источник]. URL: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27184>

71. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679–687.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033

72. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X

73. 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. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4255.

74. Rchette P, Poitou C, Manivet P, Denis J, Bouillot JL, Clément K et al. Weight loss, xanthine oxidase, and serum urate levels: A Prospective Longitudinal Study of obese patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(7):1036–1042. doi:10.1002/acr.22798

75. Chen JH, Wen CP, Wu SB, Lan JL, Tsai MK, Tai YP et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2034–2042. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205312

76. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(3):192–196. doi:10.3109/10641963.2014.933968

77. Jacob RA, Spinuzzi GM, Simon VA, Kelley DS, Prior RL, Hess-Pierce B et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr.* 2003;133(6):1826–1829. doi:10.1093/jn/133.6.1826

78. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4133–4138. doi:10.2174/138161205774913273

79. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. *Hypertension.* 2022: 101161HYPERTENSIONAHA12217956. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956

Информация об авторах

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Author information

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:167

Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ

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

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
16.12.21 и принята к печати 19.04.22.

Резюме

К настоящему времени модель Голдблатт гипертензии «2 почки, 1 зажим» исследована в большом количестве экспериментальных работ. Известно, что активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) лежит в основе развития данной гипертензии. Основным буфером РАС является предсердный натрийуретический пептид (ПНП), уровень которого существенно повышается в ответ на рост артериального давления (АД) и высокую концентрацию ангиотензина II и ионов Na^+ . ПНП обладает выраженным гипотензивным действием. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что унилатеральная реноваскулярная гипертензия (УРГ) развивается не всегда даже при существенном стенозе почечной артерии. **Цель настоящей работы** — исследовать с помощью метаанализа литературных данных активность РАС и ПНП, сдвиги в водно-электролитном балансе, а также симпатическую активность почечных нервов, изучить гипертензивные и гипотензивные механизмы в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». **Материалы и методы.** Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). В метаанализе были использованы данные 76 публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям модели УРГ на крысах. **Результаты и выводы.** Проведенный нами метаанализ показал, что поддержание УРГ обеспечивается высокой активностью РАС и симпатической нервной системы, а также гипокалиемией и ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Однако мы не получили убедительных доказательств влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при данной модели гипертензии.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, ренин, ангиотензин II, альдостерон, предсердный натрийуретический пептид

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347

Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis

N. V. Kuzmenko, V. A. Tsyrlin, M. G. Pliss
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 16 December 2021;
accepted 19 April 2022.

Abstract

Background. Today, the Goldblatt model of hypertension “2 kidneys, 1 clamp” has been investigated in a large number of experimental studies. The activation of the renin-angiotensin system (RAS) underlies the development of this type of hypertension. The main buffer of the RAS is the atrial natriuretic peptide (ANP), its level is significantly increased in response to blood pressure (BP) elevation and high concentration of angiotensin II and Na⁺. ANP has a pronounced hypotensive effect. Clinical and experimental studies show that unilateral renovascular hypertension (URH) does not always develop even in significant stenosis of the renal artery. **The purpose** of this work is to investigate the activity of the RAS and the ANP, shifts in the water-electrolyte balance and renal sympathetic nervous activity via meta-analysis, to evaluate hypertensive and hypotensive mechanisms in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”. **Design and methods.** The meta-analysis was carried out by statistical program Review Manager 5.3 (Cochrane Library). In a meta-analysis, we used 76 publications of experimental studies of the model of renovascular hypertension in rats. **Results and conclusions.** The meta-analysis showed that the maintenance of URH is ensured by the high activity of the RAS and the sympathetic nervous system, as well as hypokalemia and cardiovascular remodeling. However, there is no convincing evidence of the effect of sodium-volume-dependent mechanisms on BP elevation in this model of hypertension.

Key words: renovascular hypertension, renin, angiotensin II, aldosterone, atrial natriuretic peptide

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347

Введение

Из всех случаев артериальной гипертензии на реноваскулярную приходится около 4% [1]. Основной причиной развития реноваскулярной гипертензии является патология почечных артерий (в 75% случаев атеросклероз, в 25% — фибромышечная дисплазия, 5% — другие причины) [2–4]. Если атеросклеротическое повреждение артерий возникает в основном

у лиц пожилого возраста, то фибромышечный стеноз может встречаться и у молодых пациентов [4].

Пионером исследований реноваскулярной гипертензии в эксперименте считается Гарри Голдблатт, опубликовавший в 1934 году в «Журнале экспериментальной медицины» результаты своих опытов, в которых наблюдал повышение уровня артериального давления (АД) при окклюзии почечных артерий

у собак [5]. В наше время гипертензия Голдблатта является одной из наиболее часто изучаемых моделей с целью исследования механизмов генезиса и поддержания гипертензии. В эксперименте в основном используют три модификации Голдблатт-гипертензии — «2 почки, 1 зажим», «2 почки, 2 зажима» и «1 почка, 1 зажим», позволяющие исследовать реноваскулярную гипертензию «в чистом виде» (без сопутствующих патологий). В клинической практике чаще встречается унилатеральный стеноз почечной артерии [6, 7], аналогом которого служит модель «2 почки, 1 зажим».

Унилатеральная реноваскулярная гипертензия (УРГ) развивается при наличии гемодинамически значимого стеноза почечной артерии (более 50% от просвета сосуда) [6, 8], который приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ренин из юкстагломерулярных клеток высвобождается в кровотоке и запускает каскад реакций с образованием ангиотензина I (АнгI), ангиотензина II (АнгII) и альдостерона, обеспечивающих вазоконстрикцию, удержание ионов Na^+ и воды. Однако клинические исследования показали, что даже при стенозе почечной артерии более 70% устойчивая гипертензия возникает не у всех пациентов [8]. Это, в частности, можно объяснить тем, что при ишемии почечной артерии активируются также механизмы, противодействующие повышению АД, основным из которых является выделение предсердного натрийуретического пептида (ПНП) кардиомиоцитами в ответ на подъем АД и активацию РАС [9].

На сегодняшний день на сайте PubMed при поиске публикаций по теме «реноваскулярная гипертензия две почки один зажим» были найдены 691 работа с использованием крыс, 36 работ с использованием мышей, 33 — кроликов, 38 — собак, 5 — морских свинок, 4 — хомяков, 6 — свиней, 2 — овец. Большое количество опубликованных данных исследований УРГ на крысах позволяет провести метаанализ параметров гемодинамики, биохимических показателей при данной патологии.

Цель настоящей работы — исследовать с помощью метаанализа активность РАС и ПНП, сдвиги в водно-электролитном балансе, а также симпатическую активность почечных нервов, изучить гипертензивные и гипотензивные механизмы в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим».

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями.

Для метаанализа были отобраны публикации, посвященные исследованию реноваскулярной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим» на крысах. Реноваскулярная гипертензия моделировалась у крыс нормотензивных линий с помощью постановки на одну из почечных артерий клипсы 0,2–0,3 мм, вторая почка оставалась интактной. В качестве контроля обычно использовали ложнопериоперированных животных (аналогичная операция, но без наложения зажима).

При поиске публикаций в базе PubMed были использованы следующие ключевые словосочетания: “renovascular hypertension rat”, “2 kidneys 1 clip rat”, “2 kidneys 1 clamp rat”. Поиск не был ограничен годами публикаций. В метаанализ не были включены работы, в которых для моделирования реноваскулярной гипертензии использовались крысы с патологией, поскольку целью было исследовать механизмы развития УРГ в «чистом виде». Также нами не были использованы работы, где сравнивались не контрольные группы животных, а исходные параметры до клипирования почечной артерии.

Из публикаций извлекались данные о параметрах гемодинамики в фазе устойчивой гипертензии (через 8–12 недель после клипирования почечной артерии) — систолического АД (САД, мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). САД и ЧСС регистрировались либо с помощью манжетки на хвосте крысы, либо с помощью катетера, вживленного в артерию.

Для оценки влияния стеноза почечной артерии на развитие гипертрофии миокарда использовались данные публикаций об индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ = масса левого желудочка / масса тела (мг/г)). Масса левого желудочка устанавливалась авторами путем взвешивания или рассчитывалась по стандартной формуле на основе результатов эхокардиографических измерений [10].

Анализировалась информация об активности ренина плазмы (АРП), АнгI (нг/мл/час), концентрации циркулирующего АнгII (пг/мл) в острой и хронической стадиях реноваскулярной гипертензии. Исследовались концентрации циркулирующего альдостерона (пг/мл) через 2–6 недель после клипирования почечной артерии. Анализировалась информация о динамике уровня циркулирующего ПНП (пг/мл) и норадреналина (нг/мл) при развитии реноваскулярной гипертензии. Если в публикации была указана молярная концентрация вещества, то она переводилась в весовую с помощью онлайн-калькулятора <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/>.

АРП оценивалась авторами методом радиоиммунного анализа. Концентрацию АнгII и норадреналина определяли с помощью радиоиммунного

и иммуноферментного анализа. Концентрации альдостерона и ПНП авторы измеряли с помощью радиоиммунного анализа.

В ходе исследования водно-электролитного баланса в динамике развития реноваскулярной гипертензии из публикаций отбирались данные об объеме потребления воды и выделения мочи (мл/сутки), о количестве выведенных с мочой ионов натрия и калия (ммоль/сутки), а также о концентрациях циркулирующих ионов Na^+ и K^+ крови (ммоль/л). Потребление воды и объем мочи авторы измеряли, помещая животных в индивидуальные метаболические клетки. Для сбора мочи некоторые исследователи также использовали катетер, вживленный в уретру. Содержание Na^+ и K^+ в моче и крови оценивали с помощью flame-фотометрии.

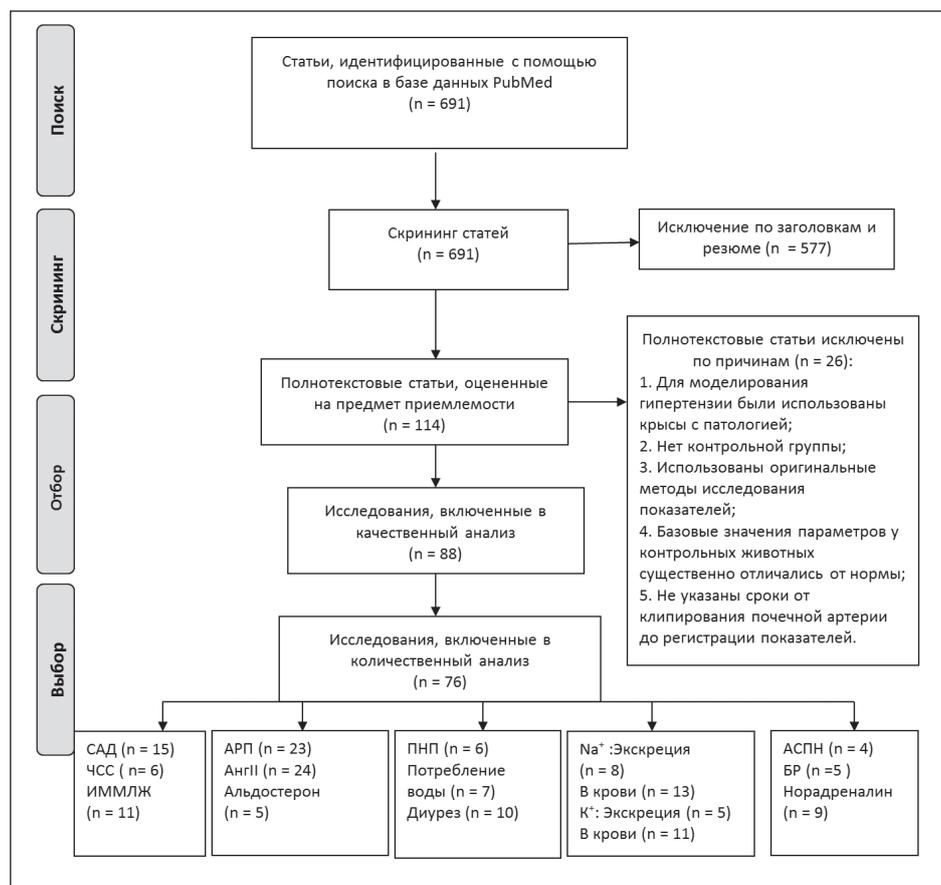
Анализировались публикации, посвященные измерению базовой активности симпатических почечных нервов при УРГ, выраженной в разряд/с, которая регистрировалась при помощи биполярных электродов и специальных систем сбора данных. Также исследовались результаты эксперименталь-

ных работ по изучению артериального барорецепторного рефлекса, тестируемого болюсным внутривенным введением фенилэфрина и выраженного в мс/мм рт. ст.

Все отобранные данные сортировались по срокам их регистрации в эксперименте (от момента клипирования почечной артерии), что дало возможность проследить изменения исследуемых параметров в динамике развития реноваскулярной гипертензии.

Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library) [11], результаты представлены в виде forest-диаграмм. В диаграммах: Mean — среднее значение, SE — стандартная ошибка среднего, Weight — средневзвешенный вклад исследования, Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами. Для анализа изменений при развитии реноваскулярной гипертензии был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответ-

Рисунок 1. Блок-схема в соответствии с рекомендациями по написанию системных обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; АРП — активность ренина плазмы; АнгII — ангиотензин II; ПНП — предсердный натрийуретический пептид; АСПН — активность симпатических почечных нервов; БР — барорецепторный рефлекс.

ствии с рекомендациями М. Borenstein и соавторов (2009) [12]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95 %. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В тексте данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

Результаты

Для метаанализа из 691 публикации было отобрано 76 [13–87] (рис. 1). Основные характеристики публикаций представлены в таблице.

По результатам 15 публикаций при моделировании у нормотензивных крыс гипертензии «2 почки, 1 зажим» через 8–12 недель после клипирования почечной артерии уровень САД повышался в среднем на 63 (56; 70) мм рт. ст. и достигал 184,5 (164,8; 190,8) мм рт. ст. по сравнению с животными в контрольной группе 124 (118; 129,8) мм рт. ст. (рис. 2). Однако многие авторы сообщают, что для исследований из группы клипированных крыс были отобраны только животные с САД > 150–160 мм рт. ст. Также статистическая обработка данных 6 публикаций показала, что при этой модели Голдблатт гипертензии значительных изменений ЧСС не происходит (рис. 2). Данные публикаций подтверждают, что уже через 6 недель после клипирования почечной артерии у крыс развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии реноваскулярной гипертензии (рис. 3).

Статистическая обработка данных публикаций показала, что АРП высокая по сравнению с контрольной группой через 1–3 недели после стенозирования почечной артерии, затем через 4–6 недель снижается ($p < 0,01$), а через 14 недель уже не отличается от контрольной группы. По данным большинства публикаций, концентрация АнгII остается высокой с 1-й по 12-ю неделю после клипирования почечной артерии. В хронической стадии реноваскулярной гипертензии уровень АнгII, хотя и существенно уменьшается, остается повышенным по сравнению с контролем (рис. 4, 5). При УРГ также возрастает уровень циркулирующего альдостерона (рис. 6).

По данным отобранных публикаций, концентрация циркулирующего ПНП повышена через 4–6 недель после клипирования почечной артерии и остается на таком же высоком уровне через 8–16 недель (рис. 7). Большинство авторов сообщают об увеличении потребления воды и выделения мочи через 1–6 недель после стенозирования почечной артерии (рис. 8, 9), но соотношение потребляемой воды к объему мочи существенно не отличается от

контроля и составляет в среднем 2.2: 1 по сравнению с 2.6: 1 ($p = 0,14$). При УРГ экскреция с мочой за сутки ионов Na^+ в первые недели увеличивается, но затем уменьшается (рис. 10). Концентрация циркулирующего Na^+ не изменяется весь период наблюдений (рис. 11). При этом наблюдаются тенденция увеличения экскреции ионов K^+ и понижение их концентрации в крови (рис. 12, 13).

Анализ экспериментальных работ подтвердил усиление базовой активности симпатических почечных нервов и существенное угнетение артериального барорецепторного рефлекса при УРГ (рис. 14). Через 3–4 недели после клипирования почечной артерии отмечалось увеличение концентрации норадреналина в плазме (рис. 15).

Обсуждение

М. Martinez-Maldonado в 1991 году выделил 3 фазы в развитии УРГ [89]. Первая и вторая фазы связаны с увеличением АРП и ростом концентрации циркулирующего АнгII. Экспериментальные исследования [35, 38] выявили прямую корреляцию между уровнем подъема АД после стенозирования почечной артерии и АРП, а также концентрацией АнгII в плазме. АнгII обладает мощным вазоконстрикторным эффектом, а также увеличивает уровень циркулирующего альдостерона, что вызывает удержание Na^+ и воды и дальнейший рост АД. Кроме того, АнгII угнетает барорецепторный рефлекс, воздействуя на вторичные афферентные нейроны барорефлекторной дуги, локализованные в *nucleus tractus solitarius* [90]. Также АнгII участвует в развитии гипертрофии миокарда [91]. В ответ на высокую концентрацию АнгII, рост АД, повышение концентрации циркулирующего Na^+ и гиперволемию наблюдается увеличение секреции ПНП кардиомиоцитами. ПНП, увеличивая диурез и натрийурез, а также подавляя выделение ренина и альдостерона, способствует снижению АД [9]. К тому же известно, что при деградации АнгII образуется Анг(1–7) [92], обладающий вазодилататорными свойствами. Сочетание гипертензивных и гипотензивных факторов при одностороннем стенозе почечной артерии приводит к тому, что реноваскулярная гипертензия развивается только в 30–50 % случаев [8, 93]. В экспериментальных исследованиях на крысах мы наблюдали, что через 8 недель после стенозирования почечной артерии уровень мРНК натрийуретического пептида А в миокарде левого желудочка повышен у всех клипированных животных независимо от величины АД [93]. Приблизительно через 14 недель после стенозирования почечной артерии начинается третья (хроническая) фаза УРГ. К этому времени АРП нормализуется под действием АнгII (принцип

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Amiri F, 1997 [13]	Spr. Dawley	–	10/10	16	0,2	САД, АРП
Arnal JF, 1993 [14]	Wistar	–	8/10	8	0,2	САД, ИММЛЖ, АРП, ПНП
Cao YJ, 2013 [15]	Spr. Dawley	+	8/8	8	0,2	САД, АнгII
García-Saura MF, 2005 [16]	Wistar	+	11/8	8	0,2	САД, ИММЛЖ
Lee TM, 2006 [17]	Wistar	+	10/12	8	0,2	САД, ЧСС, ИММЛЖ, АнгII
Matsubara H, 1990 [18]	Wistar	–	10/10	10	0,2	САД, ИММЛЖ, ПНП
Qin XP, 2009 [19]	Spr. Dawley	+	12/12	10	0,2	САД, АнгII
Rezazadeh H, 2014 [20]	Wistar	+	8/8	8	0,2	САД, АРП
Sadjadi J, 2002 [21]	Spr. Dawley	+	12/12	12	0,2	САД, АнгII
Suzuki J, 1993 [22]	Wistar	–	4/4	10	0,2	САД, ИММЛЖ
Waldman BM, 2017 [23]	Spr. Dawley	+	7/9	12	0,2	САД, ЧСС, АнгII, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Zhi JM, 2002 [24]	Wistar	–	15/12	16	0,2	САД, ЧСС, ИММЛЖ
Zhou N, 2015 [25]	Spr. Dawley	+	8/8	11	0,3	САД, АнгII
Zhou WT, 2014 [26]	Wistar	+	10/10	14	0,2	САД, АнгII
Rhaleb NE, 2001 [27]	Spr. Dawley	–	12/14	8	0,2	ЧСС
Rossi NF, 2013 [28]	Spr. Dawley	+	9/14	12	0,2	ЧСС
Zhang S, 2013 [29]	Wistar	+	10/10	9	0,2	ЧСС, АнгII
Bianciotti LG, 2001 [30]	Spr. Dawley	–	15/12	6	0,25	ИММЛЖ, ПНП
Nicoletti A, 1995 [31]	Wistar	+	9/13	18	0,2	ИММЛЖ
Park BM, 2015 [32]	Spr. Dawley	–	8/8	4	0,2	ИММЛЖ, АнгII, ПНП, АЛ
Zhu GQ, 2009 [33]	Spr. Dawley	–	63/56	4	0,2	ИММЛЖ, НА
Kobayashi N, 1999 [34]	Spr. Dawley	+	6/5	10	0,2	ИММЛЖ
Pyukönen ML, 1986 [35]	Spr. Dawley	–	8/10	7	0,2	АРП, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Guan S, 1992 [36]	Spr. Dawley	–	5/5	4	0,25	АРП, АнгII
Kageyama Y, 1987 [37]	Wistar	+	6/6	3	0,2	АРП, АЛ, НА, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Mai M, 1995 [38]	Spr. Dawley	–	4/4	3	0,2	АРП
Nakada T, 1996 [39]	Wistar	–	12/11	18	0,22	АРП, АнгII
Overbeck HW, 1982 [40]	Spr. Dawley	–	30/31	3	0,38	АРП, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Sawamura T, 1996 [41]	Wistar	–	28/28	3	0,2	АРП

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Von Thun AM, 1994 [42]	Spr. Dawley	–	6/6	2	0,25	АРП
Wolf G, 1998 [43]	Wistar	–	9/6	5	0,2	АРП
Wolf K, 2001 [44]	Spr. Dawley	–	6/4	1	0,25	АРП
Zimmerman JB, 1987 [45]	Spr. Dawley	+	12/12	3	0,2	АРП
Basso N, 1995 [46]	Wistar	–	18/12	4	0,25	АРП
Beyer AM, 2013 [47]	Spr. Dawley	–	14/9	5	0,2	АРП
Kim YG, 2016 [48]	Spr. Dawley	–	5/6	5	0,25	АРП
Kohn M, 1991 [49]	Wistar	+	6/6	6	0,2	АРП
Ohnishi A, 1986 [50]	Spr. Dawley	+	8/8	3	0,2	АРП, ПВ, ДУ, Na ⁺ (кровь)
Sporková A, 2017 [51]	Spr. Dawley	–	6/6	4	0,25	АРП, АнгII
Suzuki H, 1981 [52]	Spr. Dawley	–	15/15	4	0,2	АРП, ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Wilson SK, 1987 [53]	Wistar	–	8/5	4	0,2	АРП
Garcia R, 1986 [54]	Spr. Dawley	–	8/8	3	0,2	АРП, АЛ, ПВ, ДУ
Shao W, 2016 [55]	Spr. Dawley	–	19/16	3	0,25	АнгII, ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (моча)
Chen WW, 2013 [56]	Spr. Dawley	+	6/6	4	0,2	АнгII, НА
Maliszewska-Scislo M, 2008 [57]	Spr. Dawley	+	7/5	6	0,2	АнгII
Maneesai P, 2017 [58]	Spr. Dawley	–	12/12	4	0,2	АнгII
Najafipour H, 2015 [59]	Spr. Dawley	+	8/8	16	0,2	АнгII
Xue H, 2015 [60]	Spr. Dawley	+	6/6	4	0,25	АнгII
Zhang Y, 2016 [61]	Spr. Dawley	+	8/8	8	0,2	АнгII
Zhu X, 2018 [62]	Spr. Dawley	–	7/7	4	0,2	АнгII, НА
Gul R, 2009 [63]	Spr. Dawley	–	19/15	8	0,2	АнгII
Kava L, 2012 [64]	Spr. Dawley	–	6/5	12	0,2	АнгII
Gao S, 2016 [65]	Spr. Dawley	+	8/8	24	0,2	АнгII
Botros FT, 2005 [66]	Spr. Dawley	–	14/11	3	0,25	АЛ
Othman HK, 2012 [67]	Нормогенз.	–	7/7	4	0,25	АЛ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
An MR, 1999 [68]	Spr. Dawley	–	9/9	4	0,2	ПНП
Oh YB, 2011 [69]	Spr. Dawley	–	15/10	4	0,2	ПНП
Gouvea SA, 2014 [70]	Wistar	+	8/8	2	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ (моча)

Продолжение таблицы

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Pasquié JL, 1994 [71]	Spr. Dawley	–	10/8	4	0,22	Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Lopes NR, 2020 [72]	Wistar	–	6/7	6	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча), АСПН
Shimoura CG, 2017 [73]	Wistar	–	8/8*	6	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ (кровь, моча), АСПН
Zhang HY, 1989 [74]	Wistar	–	18/15	4	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча)
Oliveira-Sales EB, 2013 [75]	Wistar	–	7/5	6	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча)
Theilig F, 2006 [76]	Spr. Dawley	+	10/10	1	0,2	Na ⁺ (моча)
Bahner U, 1991 [77]	Spr. Dawley	+	10/10	5	0,2	Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Nishi EE, 2013 [78]	Wistar	–	11/9*	6	0,2	АСПН
Oliveira-Sales EB, 2010 [79]	Wistar	–	5/5	6	0,2	АСПН
Britto RR, 1997 [80]	Wistar	–	16/16	5	0,25	БР
Carvalho-Galvão A, 2018 [81]	Wistar	+	10/10	6	0,2	БР
Cunha TM, 2013 [82]	Fisher	–	8/8	4	0,2	БР
Edmunds ME, 1990 [83]	Wistar	+	8/10	6	0,2	БР
Dargie HJ, 1977 [84]	Wistar	–	8/8	4	0,2	НА
Katholi RE, 1982 [85]	Spr. Dawley	+	20/10*	9	0,35	НА
Qi J, 2019 [86]	Spr. Dawley	+	7/7	8	0,2	САД, НА
Ishiy C, 2020 [87]	Wistar	–	6/6	6	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (моча)
Zhang Q, 2018 [88]	Spr. Dawley	+	8/8	4	–	БР, НА

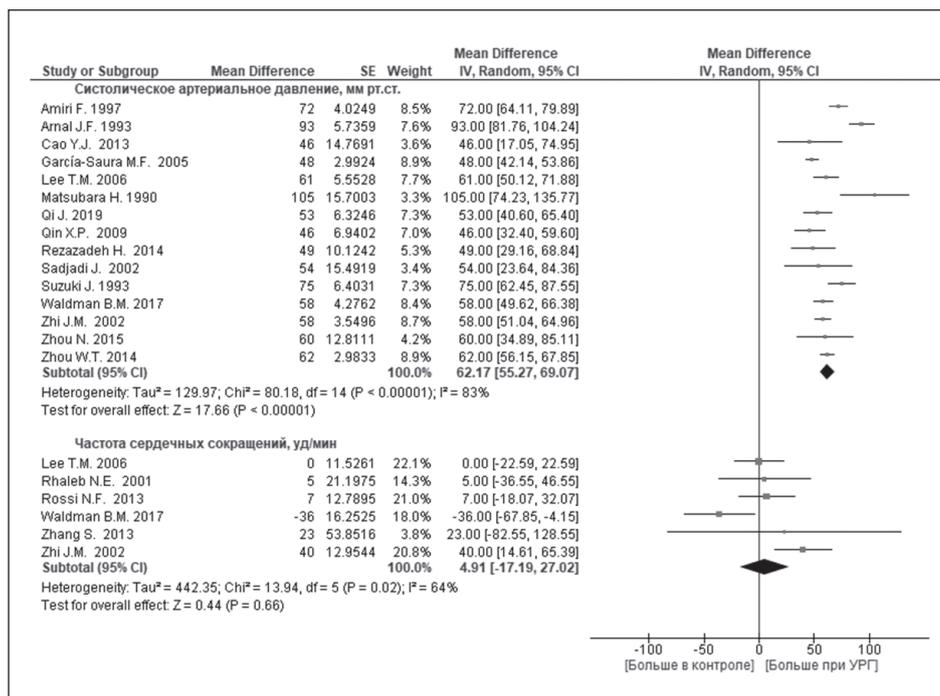
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; АРП — активность ренина плазмы; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ПНП — предсердный натрийуретический пептид; АнгII — ангиотензин II; ЧСС — частота сердечных сокращений; Na⁺ — ионы натрия; K⁺ — ионы калия; ПВ — потребление воды; ДУ — диурез; АЛ — альдостерон; НА — нордреналин; АСПН — активность симпатических почечных нервов; БР — барорецепторный рефлекс; * — в качестве контроля были использованы интактные животные; (–) — нет информации.

обратной связи), ионов Na⁺ (через рецепторы macula densa), увеличения секреции ПНП. Клинические исследования показывают, что только у 50% пациентов с реноваскулярной гипертензией наблюдается АРП выше нормы [94]. Предполагают, что в поддержании высокого уровня АД в хронической стадии реноваскулярной гипертензии участвуют внепочечные локальные РАС. Однако при этом, хотя концентрация циркулирующего АнгII существенно снижается, уровень АнгII может оставаться высоким в мозге, сердце, сосудистой стенке, надпочечниках. Также

ремоделирование сердца и сосудов, вызванное гемодинамической нагрузкой и действием АнгII, имеет существенное значение в поддержании реноваскулярной гипертензии в третьей фазе.

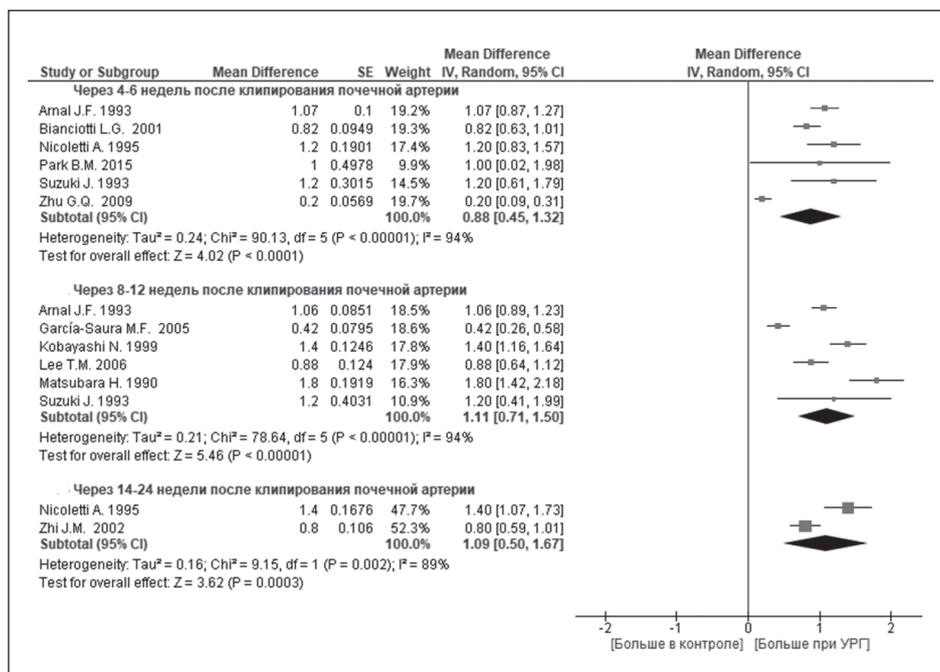
Поскольку авторы большинства экспериментальных исследований сообщают о том, что после клипирования почечной артерии специально отбирали животных с высоким уровнем АД, в нашем метаанализе изучаются процессы, происходящие при выраженной (существенной) реноваскулярной гипертензии. По данным большинства исследований,

Рисунок 2. Параметры гемодинамики при унилатеральной реноваскулярной гипертензии через 8–12 недель после клипирования почечной артерии



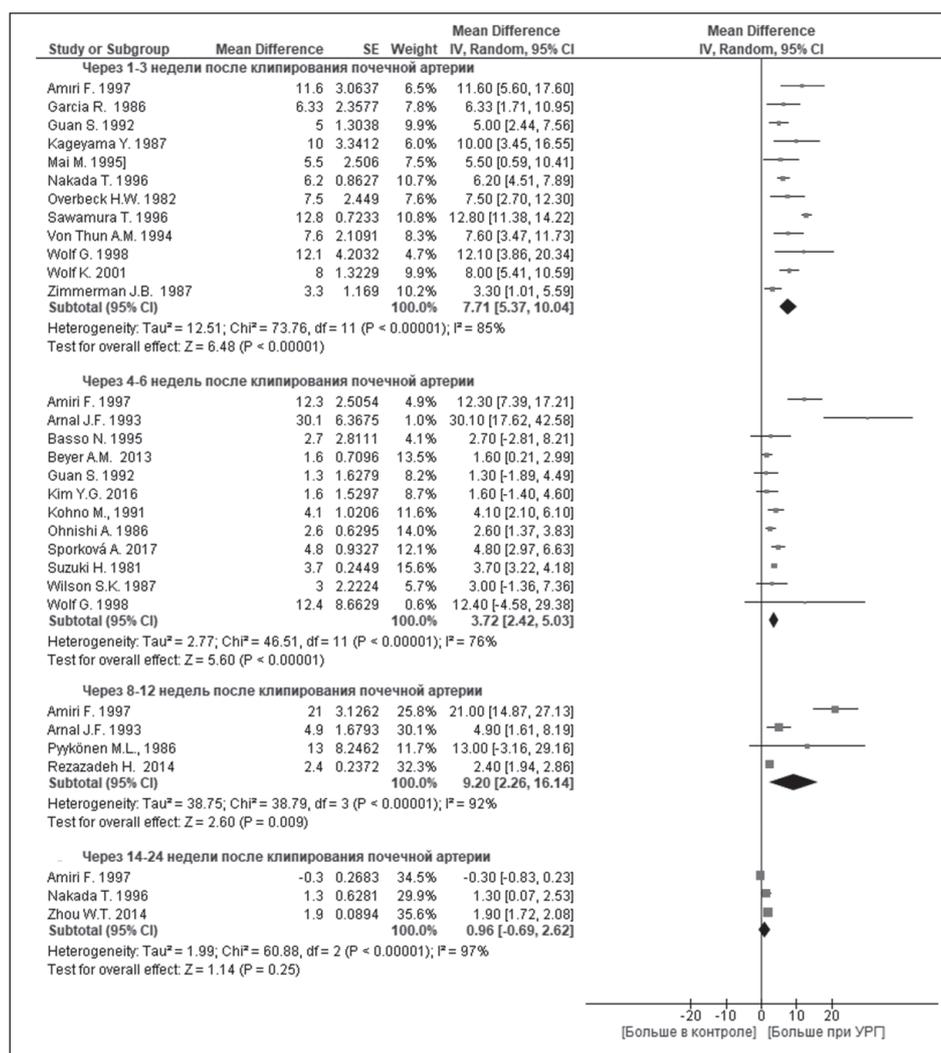
Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 3. Изменение индекса массы миокарда левого желудочка (мг/г) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 4. Динамика активности ренина плазмы (Анг I нг/мл/час) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

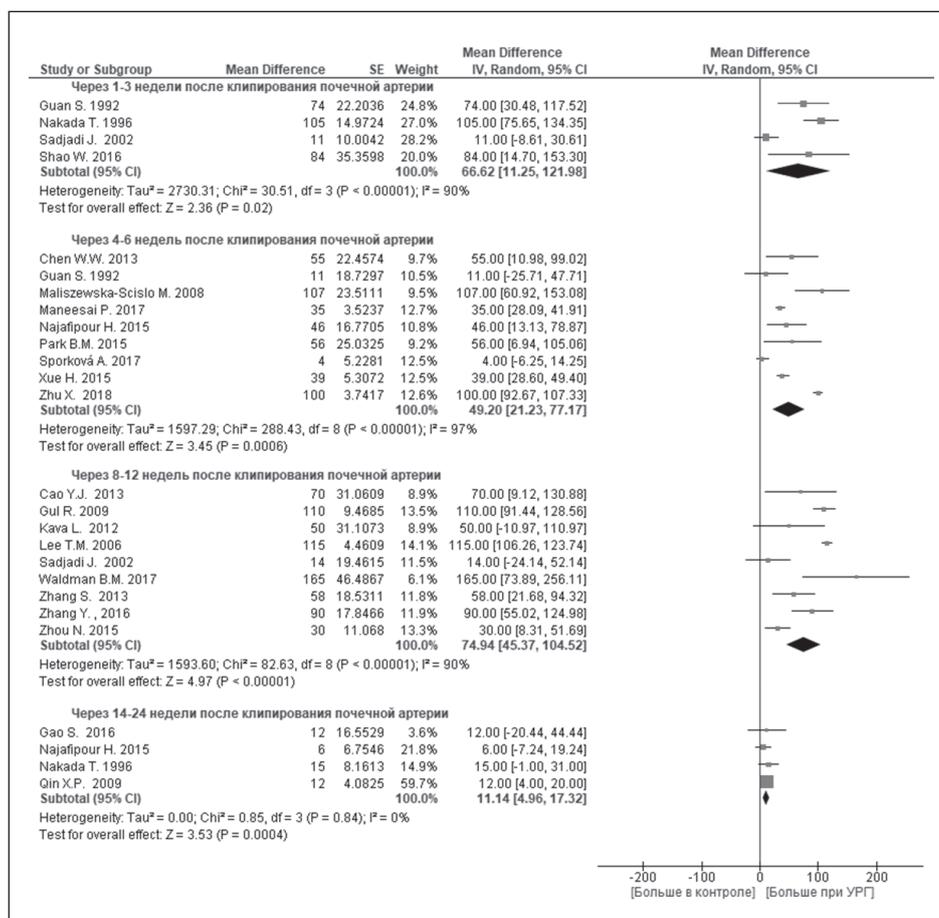
УРГ не сопровождается изменением ЧСС. Однако результаты экспериментов с использованием телеметрии [95] и крыс с SPF статусом [93] выявили учащение сердечного ритма через 6–8 недель после клипирования почечной артерии.

Результаты проведенного нами метаанализа показали увеличение АРП, концентраций Анг II и альдостерона в 1-й и 2-й фазах УРГ. Далее в хронической стадии АРП снижается до нормального уровня, концентрация циркулирующего Анг II, хотя существенно и уменьшается, но все равно остается выше, чем у контрольных животных. Также при стенозе почечной артерии наблюдается увеличение концентрации циркулирующего ПНП. Помимо ПНП, при УРГ увеличивается концентрация циркулирующего мозгового натрийуретического пептида, обладающего аналогичным действием и продуцирующегося

кардиомиоцитами желудочков сердца [30]. Метаанализ опубликованных экспериментальных исследований позволил установить, что у крыс с УРГ увеличивается потребление воды и выделение мочи, при этом концентрация циркулирующих ионов Na⁺ не изменяется, а концентрация ионов K⁺ снижается, что свидетельствует об удержании ионов Na⁺ при УРГ. Однако оказывает ли это влияние на поддержание высокого уровня АД?

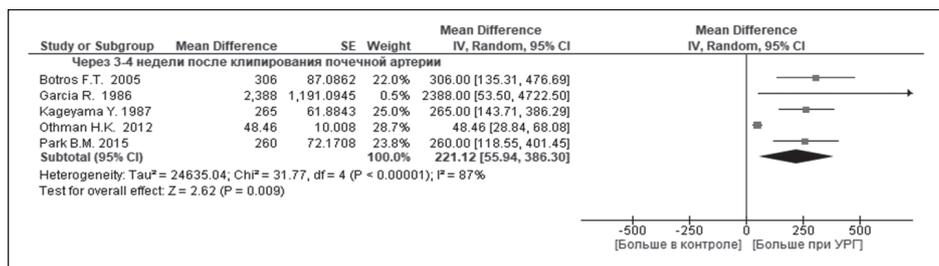
Экспериментальные исследования показали, что при диете с повышенным содержанием NaCl, хотя и наблюдается еще большее увеличение количества потребленной воды и выделенной мочи, это не усиливает гипертензию при одностороннем стенозе почечной артерии [73]. Напротив, в ряде экспериментальных работ исследователи отмечали, что диета с повышенным содержанием NaCl

Рисунок 5. Изменение концентрации циркулирующего ангиотензина II (пг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 6. Изменение концентрации циркулирующего альдостерона (пг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

значительно снижала АРП [47, 96, 97] и повышала концентрацию натрийуретического пептида в плазме [98], при этом концентрация циркулирующего Na⁺ существенно не изменялась [73]. В работах [73, 97, 98] наблюдали существенное ослабление УРГ у крыс, содержащихся на диете с повышенным содержанием NaCl. Интересно отметить, что

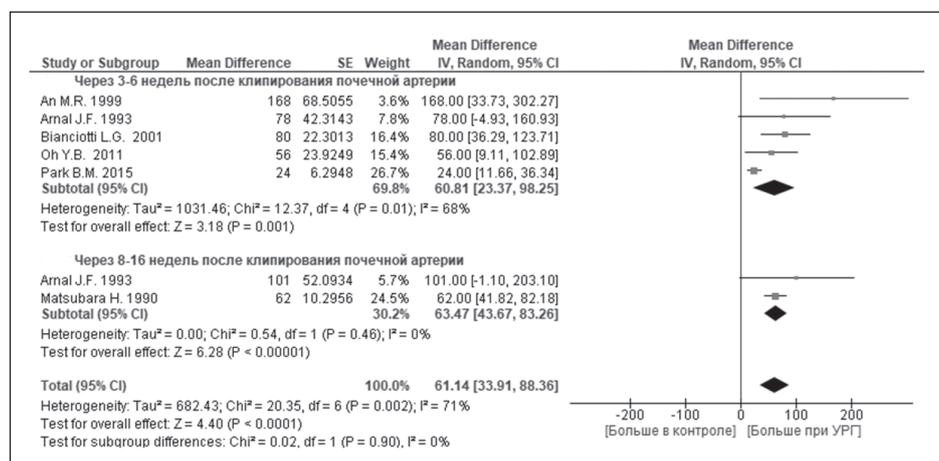
при моделировании гипертензии, вызванной периферическим введением АнгII при высокосолевого диете, наоборот, наблюдался существенный рост АД [99]. И это вполне объяснимо, поскольку при постоянном поступлении в организм экзогенных АнгII и NaCl внутреннее равновесие между PAC и натрийуретическим пептидом не имеет значения.

В других исследованиях диета с повышенным содержанием КС1 существенно уменьшала подъем АД после клипирования почечной артерии [52, 67, 74]. Кроме того, наблюдалось увеличение потребления воды и выделения мочи, повышались натрийурез и калийурез, но в то же время увеличивалась концентрация циркулирующего калия [52, 67, 74]. Диета с повышенным содержанием КС1 не предотвращала увеличение АРП при стенозировании почечной артерии [52]. Авторы полагают, что при УРГ гипокалиемия, вызванная повышенным диурезом, способствует поддержанию высокого уровня АД.

Также известно, что модуляция почечной функ-

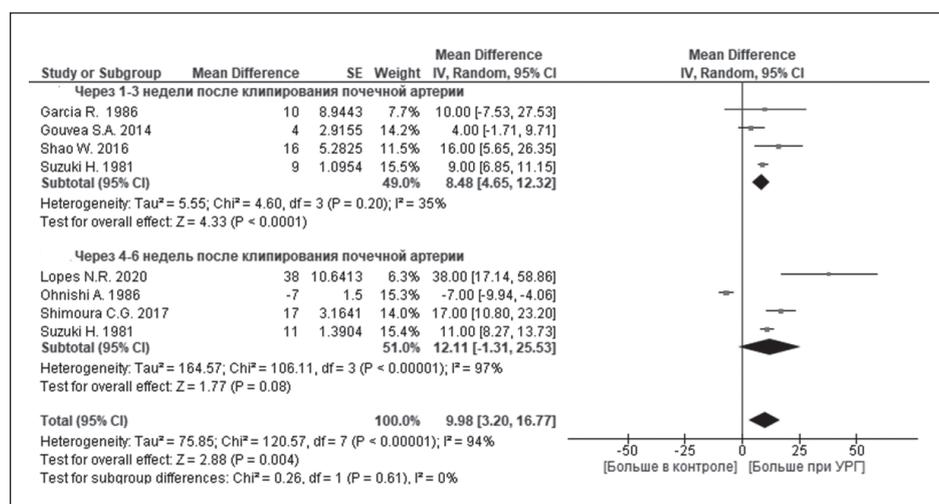
ции посредством почечных нервов играет важную роль в диурезе, натрийурезе, секреции ренина и поддержании уровня АД. Показано, что при УРГ симпатическая активность, регистрируемая на почечных нервах, существенно возрастает вследствие воздействия АнгII на периферические нервы и на центральные Анг-рецепторы, локализованные в organum subfornicale, area postrema и nucleus tractus solitarius [73, 100]. Эффекты АнгII на активность симпатической нервной системы связаны со стимуляцией передачи импульсов в симпатических ганглиях, усилением высвобождения норадреналина в симпатических терминалях, повышением чувствительности альфа-

Рисунок 7. Изменение концентрации циркулирующего предсердного натрийуретического пептида (пг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



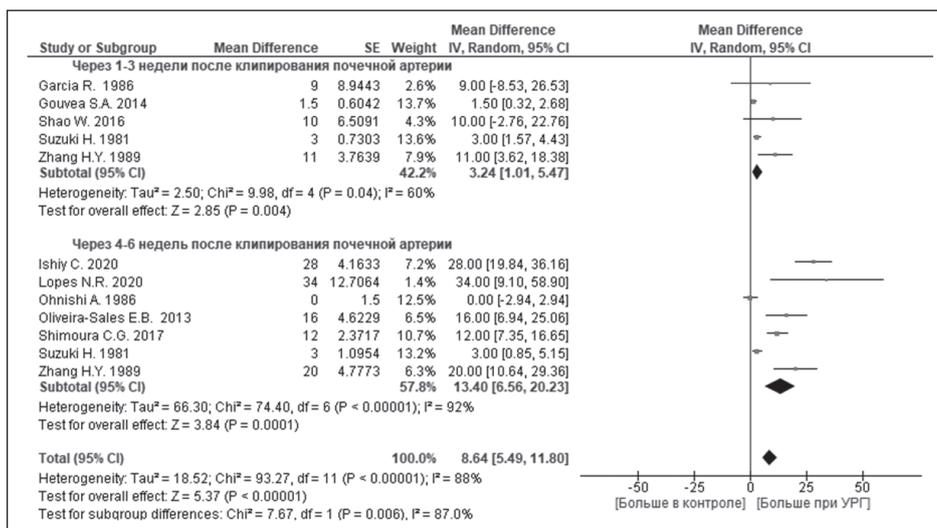
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 8. Изменение потребления воды (мл/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



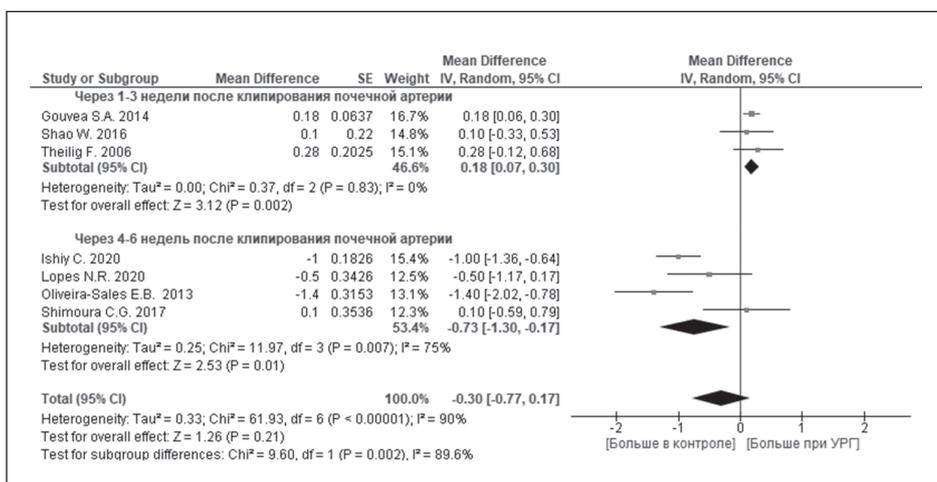
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 9. Изменение выделения мочи (мл/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 10. Изменение экскреции с мочой ионов Na⁺ (ммоль/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

рецепторов к вазоконстрикторным симпатическим стимулам и угнетением барорецепторного рефлекса [101]. Проведенный нами метаанализ подтвердил усиление базовой активности симпатических почечных нервов, угнетение барорецепторного рефлекса и увеличение концентрации норадреналина в плазме при УРГ. Таким образом, в то время как высокая концентрация АнгII в противном случае подавляла бы секрецию ренина механизмом обратной связи, одновременная симпатическая активация и низкое перфузионное давление в ишемизированной почке вместе приводят к высокому уровню циркулирующего

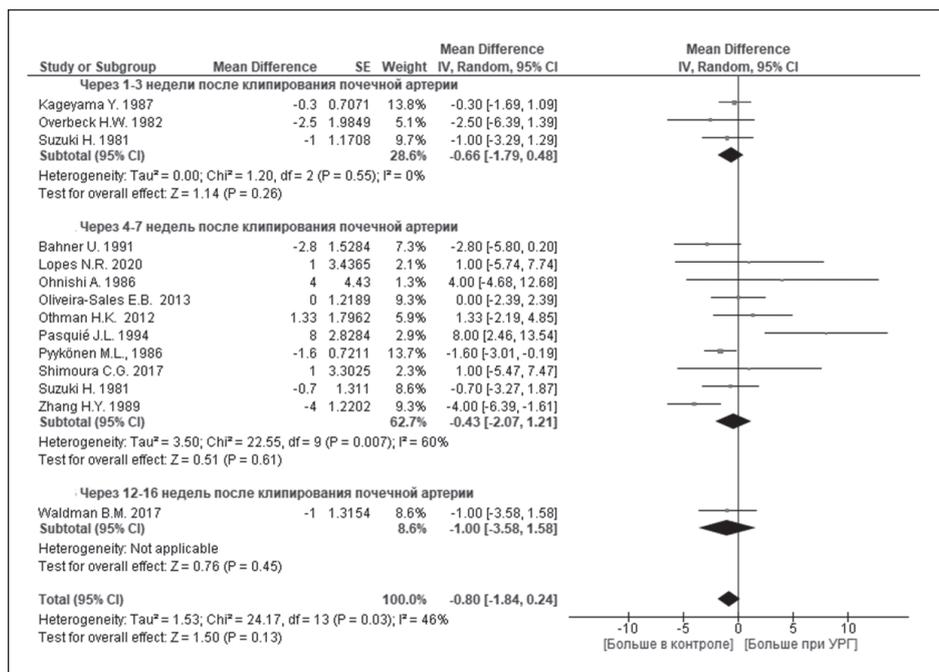
АнгII. В экспериментах на крысах денервация ишемизированной почки, проведенная через 6 недель после клипирования почечной артерии, снижала уровень АД и нормализовала концентрацию АнгII в плазме [100]; билатеральная денервация почек увеличивала потребление воды и выделение мочи, а также препятствовала развитию гипертензии или нормализовала уровень АД после стенозирования почечной артерии [70, 102]. Диета с повышенным содержанием NaCl не изменяла у крыс с УРГ базовую активность симпатических почечных нервов, но существенно усиливала барорефлекторную чув-

ствительность, скорее всего, за счет уменьшения АРП [73]. При гипертензии, вызванной экзогенным введением АнгII и NaCl, полная денервация почек не оказывала влияния ни на подъем АД, ни на водно-электролитный баланс [103].

Поддержание реноваскулярной гипертензии в хронической стадии обеспечивается, в том числе, гипертрофией сосудистой стенки и миокарда,

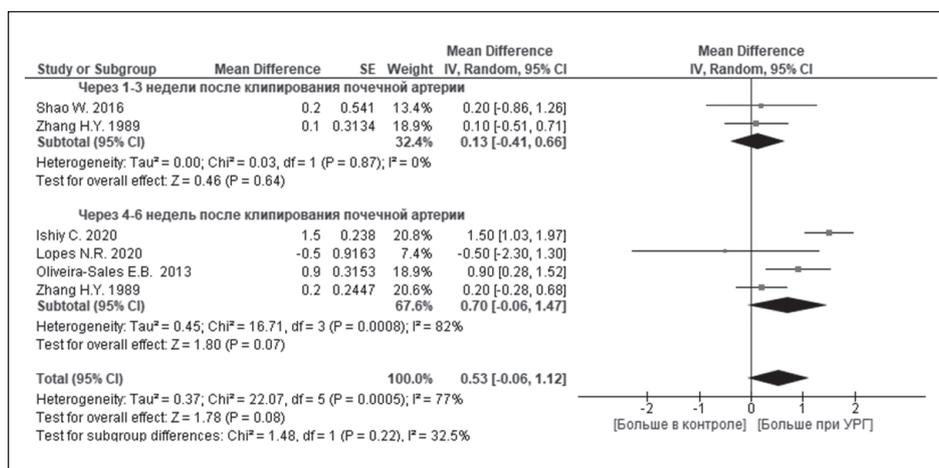
вызванной высоким уровнем АД, гиперволемией (связанной с увеличением потребления воды) и ремоделирующим действием АнгII, который участвует в процессах воспаления миокарда и сосудов посредством активации различных типов клеток и секреции цитокинов, а также увеличивает оксидативный стресс [91]. Напротив, ПНП обладает кардиопротективными свойствами: снижает гемодинамиче-

Рисунок 11. Изменение концентрации циркулирующих ионов Na⁺ (ммоль/л) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



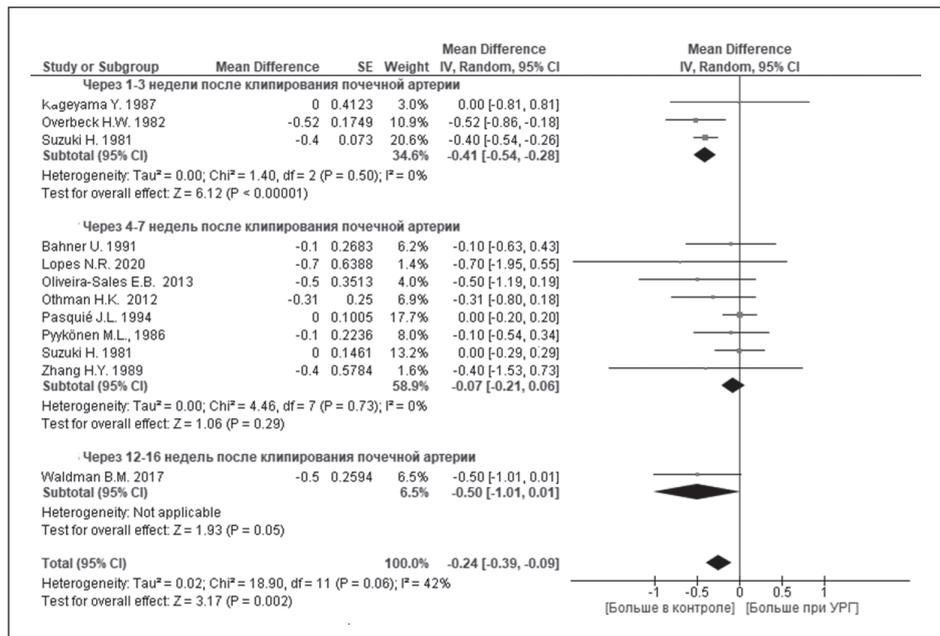
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 12. Изменение экскреции с мочой ионов K⁺ (ммоль/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



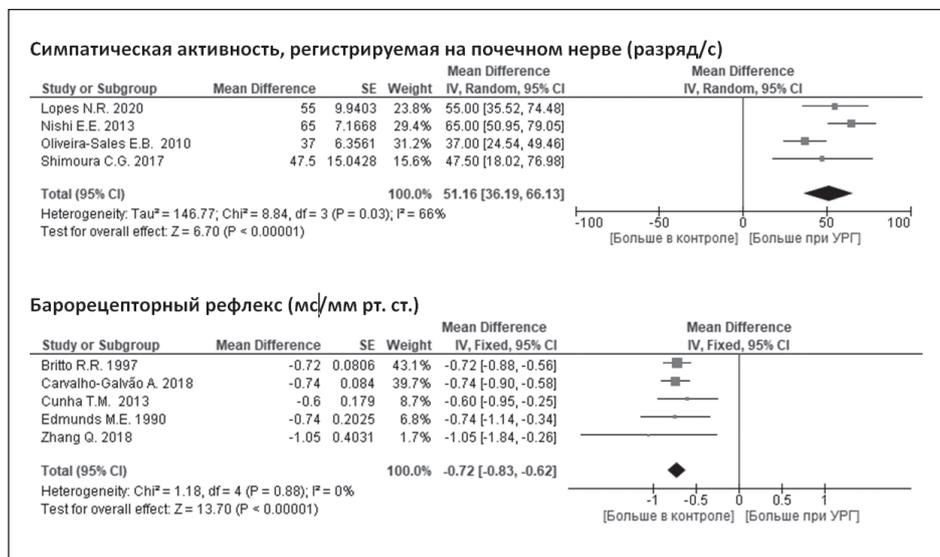
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 13. Изменение концентрации циркулирующих ионов K⁺ (ммоль/л) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



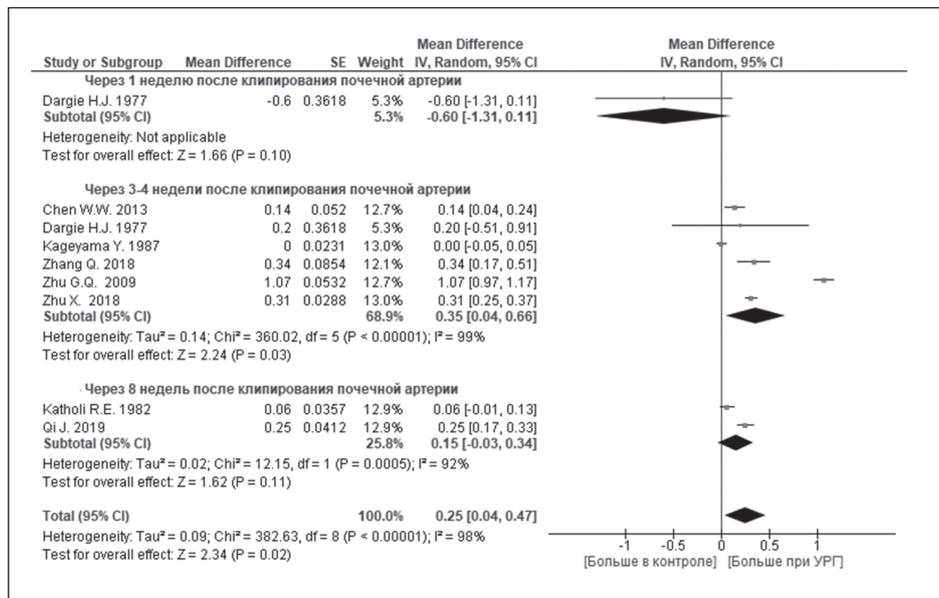
Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 14. Усиление активности симпатической нервной системы через 4–6 недель после клипирования почечной артерии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 15. Изменение концентрации норадреналина в плазме (нг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

скую нагрузку, усиливая диурез, уменьшает АРП, ингибирует синтез ДНК в фибробластах [9]. Диета с повышенным содержанием NaCl при УРГ способствует увеличению ИММЛЖ, несмотря на то, что снижает АРП, увеличивает ПНП и не усиливает гипертензию [71]. К настоящему времени механизм развития гипертрофии миокарда при высокосольевой диете до конца не изучен, есть предположения об участии гиперволемии, локальных РАС, а также воспалительного и окислительного стресса [104].

Результаты проведенного нами метаанализа подтверждают, что уже через 6 недель после клипирования почечной артерии у крыс с высоким уровнем АД развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии реноваскулярной гипертензии. Можно предположить, что стабилизация АД на определенном уровне, снижение АРП и увеличение секреции ПНП в поздних фазах УРГ препятствуют дальнейшему увеличению ИММЛЖ. Особенно существенно возрастает уровень мРНК гена ПНП в кардиомиоцитах желудочков [30]. Тем не менее А. Nicoletti и соавторы (1995) наблюдали, что, хотя ИММЛЖ у крыс через 1 и 4 месяца после клипирования почечной артерии существенно не различаются, фиброз, в основном вокруг коронарных артерий, более выражен через 4 месяца после стенозирования почечной артерии [31]. Другие исследователи показали прогрессирование гипертрофии стенки брюшной аорты в хронической фазе реноваскуляр-

ной гипертензии [105]. Авторы предположили, что процесс ремоделирования артериальных сосудов обеспечивается высокой концентрацией АнгII внутри сосудистой стенки.

В итоге результаты нашего метаанализа литературных данных подтвердили участие РАС в поддержании УРГ даже на хронической стадии, при этом мы не получили убедительных доказательств существенного влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при данной модели гипертензии. Это, вероятно, связано с тем, что удержание ионов Na⁺ активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию ПНП. Действительно, в многочисленных экспериментальных исследованиях доказано выраженное антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и блокаторов АнгII-рецепторов на разных стадиях УРГ [13, 15, 19, 25, 26, 31, 62, 65, 106, 107], в то время как монотерапия диуретиками (даже калийсберегающими) в опытах на животных в данной модели гипертензии не показала существенного гипотензивного эффекта [31, 107, 108, 109].

Заключение

1. РАС принимает участие в поддержании УРГ даже на хронической стадии.
2. Не получено убедительных доказательств существенного влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при УРГ. Удержание ио-

нов Na⁺ при данной модели гипертензии активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию ПНП.

3. При УРГ происходит вымывание ионов K⁺ из организма, что может способствовать поддержанию высокого уровня АД.

4. Увеличение активности симпатических почечных нервов и угнетение барорецепторного рефлекса способствуют поддержанию УРГ.

5. При УРГ развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии.

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056–00109–21–02. / The work was funded by the State Task No. 056–00109–21–02.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mehta AN, Fenves A. Current opinions in renovascular hypertension. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2010;23(3):246–249.
2. Ram CV. Renovascular hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997;6(6):575–579.
3. Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокорецидивные артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017;9(2):7–18. [Barsukov AV, Korneychuk NN, Shustov SB. High-renin hypertension: from symptom to diagnosis. Bulletin of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2017;9(2):7–18. In Russian].
4. Nandwani A, Kher V. Renovascular hypertension. Hypertens J. 2016;2(2):86–95.
5. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934;59(3):347–379.
6. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol. 1992;2(11):1608–1616.
7. Кирищева Э. К., Шутов А. М., Серов В. А., Осипенко А. А., Каменев Е. В. Частота и выраженность атеросклероза почечных артерий у больных с артериальной гипертензией первой и второй степеней тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015;4:31–37. [Kirischeva EK, Shutov AM, Serov VA, Osipenko AA, Kamenev EV. The incidence and severity of renal artery atherosclerosis in patients with arterial hypertension first and degree of gravity. Ulyanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal. 2015;4:31–37. In Russian].
8. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. Mt Sinai J Med. 2004;71(2):73–85.
9. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovasc Res. 2006;69(2):318–328.

10. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57(6):450–458.
11. Guraya SY. The usage of social networking sites by medical students for educational purposes: a meta-analysis and systematic review. N Am J Med Sci. 2016;8(7):268.
12. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-analysis. Wiley: Chichester. 2009.
13. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptor regulation in two-kidney, one clip hypertensive rats: effect of ACE inhibition. Hypertension. 1997;30(3Pt1):337–344.
14. Arnal JF, el Amrani AI, Chatellier G, Ménard J, Michel JB. Cardiac weight in hypertension induced by nitric oxide synthase blockade. Hypertension. 1993;22(3):380–387.
15. Cao YJ, He X, Wang N, He LC. Effects of imperatorin, the active component from Radix Angelicae (Baizhi), on the blood pressure and oxidative stress in 2K, 1C hypertensive rats. Phytomedicine. 2013;20(12):1048–1054. doi:10.1016/j.phymed.2013.04.021
16. García-Saura MF, Galisteo M, Villar IC, Bermejo A, Zarzuelo A, Vargas F et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. Mol Cell Biochem. 2005;270(1–2):147–155.
17. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Effect of pravastatin on left ventricular mass in the two-kidney, one-clip hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(6):H2705–H2713.
18. Matsubara H, Yamamoto J, Hirata Y, Mori Y, Oikawa S, Inada M. Changes of atrial natriuretic peptide and its messenger RNA with development and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. Circ Res. 1990;66(1):176–184.
19. Qin XP, Zeng SY, Tian HH, Deng SX, Ren JF, Zheng YB et al. Involvement of prolylcarboxypeptidase in the effect of rutaecarpine on the regression of mesenteric artery hypertrophy in renovascular hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009;36(3):319–324. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.05079.x
20. Rezazadeh H, Hosseini Kahnouei M, Hassanshahi G, Allahavakoli M, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A et al. Regulatory effects of chronic low-dose morphine on nitric oxide level along with baroreflex sensitivity in two-kidney one-clip hypertensive rats. Iran J Kidney Dis. 2014;8(3):194–200.
21. Sadjadi J, Puttappathi K, Welborn MB, Rogers TE, Moe O, Clagett GP et al. Upregulation of autocrine-paracrine renin-angiotensin systems in chronic renovascular hypertension. J Vasc Surg. 2002;36(2):386–392.
22. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. Circ Res. 1993;73(3):439–447.
23. Waldman BM, Augustyniak RA, Chen H, Rossi NF. Effects of voluntary exercise on blood pressure, angiotensin II, aldosterone, and renal function in two-kidney, one-clip hypertensive rats. Integr Blood Press Control. 2017;10:41–51. doi:10.2147/IBPC.S147122
24. Zhi JM, Zhao LY, Jiao XY, Zhao RR. Changes in autoantibody against cardiovascular AT1-receptor during development of renovascular hypertension in rats. Sheng Li Xue Bao. 2002;54(4):317–320.
25. Zhou N, Zhang Y, Wang T, He J, He H, He L. The imperatorin derivative OW1, a new vasoactive compound, inhibits VSMC proliferation and extracellular matrix hyperplasia. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;284(2):125–133. doi:10.1016/j.taap.2015.02.019
26. Zhou WT, Abdurahman A, Abdusalam E, Yiming W, Abliz P, Aji Q et al. Effect of Cydonia oblonga Mill. Leaf extracts or captopril on blood pressure and related biomarkers in renal

- hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;153(3):635–40. doi:10.1016/j.jep.2014.03.014
27. Rhaleb NE, Peng H, Yang XP, Liu YH, Mehta D, Ezan E et al. Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Circulation.* 2001;103(25):3136–3141.
28. Rossi NF, Chen H, Maliszewska-Scislo M. Paraventricular nucleus control of blood pressure in two-kidney, one-clip rats: effects of exercise training and resting blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(11): R 1390–R 1400. doi:10.1152/ajpregu.00546.2012
29. Zhang S, Li H, Li Y, Zhang F, Liu Y, Chen X. Nicousamide normalizes renovascular hypertension in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Biomed Rep.* 2013;1(1):89–92.
30. Bianciotti LG, de Bold AJ. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovasc Res.* 2001;49(4):808–816.
31. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, Appay MD, Philippe M, Sassy-Prigent C et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone. *Hypertension.* 1995;26(1):101–111.
32. Park BM, Gao S, Cha SA, Kim SH. Attenuation of renovascular hypertension by cyclooxygenase-2 inhibitor partly through ANP release. *Peptides.* 2015;69:1–8. doi:10.1016/j.peptides.2015.03.022
33. Zhu GQ, Xu Y, Zhou LM, Li YH, Fan LM, Wang W et al. Enhanced cardiac sympathetic afferent reflex involved in sympathetic overactivity in renovascular hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2009;94(7):785–794. doi:10.1113/expphysiol.2008.046565
34. Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K, Higashi T, Yanaka H, Yagi S et al. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):483–491.
35. Pyykönen ML, Ylitalo P, Karp M, Nurmi AK, Tikkanen I. The effect of sodium load on the development of hypertension, plasma renin and kininogen in rats with renal artery constriction. *Acta Physiol Scand.* 1986;127(4):461–466. doi:10.1111/j.1748-1716.1986.tb07929.x
36. Guan S, Fox J, Mitchell KD, Navar LG. Angiotensin and angiotensin converting enzyme tissue levels in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension.* 1992;20(6):763–767.
37. Kageyama Y, Suzuki H, Arima K, Saruta T. Oral calcium treatment lowers blood pressure in renovascular hypertensive rats by suppressing the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1987;10(4):375–382.
38. Mai M, Hilgers KF, Wagner J, Mann JF, Geiger H. Expression of angiotensin-converting enzyme in renovascular hypertensive rat kidney. *Hypertension.* 1995;25(4Pt2):674–478.
39. Nakada T, Iijima Y, Kubota Y, Watanabe M, Ishigooka M, Suzuki H. Increased vascular collagen and noncollagenous protein synthesis contributes to sustain chronic phase of two-kidney, one-clip renovascular hypertension. *J Urol.* 1996;156(3):1180–1185.
40. Overbeck HW, Grissette DE. Sodium pump activity in arteries of rats with Goldblatt hypertension. *Hypertension.* 1982;4(1):132–139.
41. Sawamura T, Nakada T. Role of dopamine in the striatum, renin-angiotensin system and renal sympathetic nerve on the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *J Urol.* 1996;155(3):1108–1111.
42. Von Thun AM, el-Dahr SS, Vari RC, Navar LG. Modulation of renin-angiotensin and kallikrein gene expression in experimental hypertension. *Hypertension.* 1994;23(1):1131–1136.
43. Wolf G, Schneider A, Wenzel U, Helmchen U, Stahl RA. Regulation of glomerular TGF-beta expression in the contralateral kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(5):763–772.
44. Wolf K, Kurtz A, Pfeifer M, Höcherl K, Riegger GA, Krämer BK. Different regulation of left ventricular ANP, BNP and adrenomedullin mRNA in the two-kidney, one-clip model of renovascular hypertension. *Pflugers Arch.* 2001;442(2):212–217.
45. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest.* 1987;80(2):443–457.
46. Basso N, Kurnjek ML, Ruiz P, Cannata MA. Effect of EXP 3174 on blood pressure of normoreninemic renal hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;25(2):283–287.
47. Beyer AM, Fredrich K, Lombard JH. AT1 receptors prevent salt-induced vascular dysfunction in isolated middle cerebral arteries of 2 kidney-1 clip hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2013;26(12):1398–1404. doi:10.1093/ajh/hpt129
48. Kim YG, Lee SH, Kim SY, Lee A, Moon JY, Jeong KH et al. Sequential activation of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of hypertensive nephropathy in Goldblatt rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(1): F195–F206. doi:10.1152/ajprenal.00001.2015
49. Kohno M, Murakawa K, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Fukui T et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension.* 1991;18(1):93–100.
50. Ohnishi A, Branch RA, Jackson K, Hamilton R, Biaggioni I, Deray G et al. Chronic caffeine administration exacerbates renovascular, but not genetic, hypertension in rats. *J Clin Invest.* 1986;78(4):1045–1050.
51. Sporková A, Čertíková Chábová V, Doleželová Š, Jíhová Š, Kopkan L, Vaňourková Z et al. Fenofibrate Attenuates hypertension in Goldblatt hypertensive rats: role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the nonclipped kidney. *Am J Med Sci.* 2017;353(6):568–579. doi:10.1016/j.amjms.2017.04.009
52. Suzuki H, Kondo K, Saruta T. Effect of potassium chloride on the blood pressure in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension.* 1981;3(5):566–573.
53. Wilson SK, Lynch DR, Snyder SH. Angiotensin-converting enzyme labeled with [3H] captopril. Tissue localizations and changes in different models of hypertension in the rat. *J Clin Invest.* 1987;80(3):841–851.
54. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M. Effect of chronic infusion of atrial natriuretic factor on plasma and urinary aldosterone, plasma renin activity, blood pressure and sodium excretion in 2-K, 1-C hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1986;8(7):1127–1147. doi:10.3109/10641968609045478
55. Shao W, Miyata K, Katsurada A, Satou R, Seth DM, Rosales CB et al. Increased angiotensinogen expression, urinary angiotensinogen excretion, and tissue injury in nonclipped kidneys of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(2):F278–F290. doi:10.1152/ajprenal.00419.2015
56. Chen WW, Sun HJ, Zhang F, Zhou YB, Xiong XQ, Wang JJ et al. Salusin-β in paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic outflow via vasopressin in hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 2013;98(3):344–351. doi:10.1093/cvr/cvt031
57. Maliszewska-Scislo M, Chen H, Augustyniak RA, Seth D, Rossi NF. Subfornical organ differentially modulates baroreflex function in normotensive and two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(3): R 741–R 750. doi:10.1152/ajpregu.00157.2008
58. Maneesai P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, Senggunprai L, Kukongviriyapan V, Prachaney P et al. Effect of asiatic acid on the Ang II-AT₁R-NADPH oxidase-NF-κB pathway in renovascular hypertension rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2017;390(10):1073–1083. doi:10.1007/s00210-017-1408-x

59. Najafipour H, Vakili A, Shahouzehi B, Soltani Hekmat A, Masoomi Y, Yeganeh Hajahmadi M et al. Investigation of changes in apelin receptor mRNA and protein expression in the myocardium and aorta of rats with two-kidney, one-clip (2K1C) Goldblatt hypertension. *J Physiol Biochem*. 2015;71(2):165–175. doi:10.1007/s13105-015-0394-z
60. Xue H, Zhou S, Xiao L, Guo Q, Liu S, Wu Y. Hydrogen sulfide improves the endothelial dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Physiol Res*. 2015;64(5):663–672.
61. Zhang Y, Yu XJ, Chen WS, Gao HL, Liu KL, Shi XL et al. Exercise training attenuates renovascular hypertension partly via RAS-ROS-glutamate pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Sci Rep*. 2016;6:37467. doi:10.1038/srep37467
62. Zhu X, Zhou Z, Zhang Q, Cai W, Zhou Y, Sun H et al. Vaccarin administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):926–937. doi:10.1002/jcb.26258
63. Gul R, Park JH, Kim SY, Jang KY, Chae JK, Ko JK et al. Inhibition of ADP-ribosyl cyclase attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):582–591. doi:10.1093/cvr/cvn232
64. Kava L, Rossi NF, Mattingly R, Yingst DR. Increased expression of Na, K-ATPase and a selective increase in phosphorylation at Ser-11 in the cortex of the 2-kidney, 1-clip hypertensive rat. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):487–491. doi:10.1038/ajh.2011.247
65. Gao S, Park BM, Cha SA, Bae UJ, Park BH, Park WH et al. Oxidative stress increases the risk of pancreatic β cell damage in chronic renal hypertensive rats. *Physiol Rep*. 2016;4(16):pii: e12900. doi:10.14814/phy2.12900
66. Botros FT, Schwartzman ML, Stier CT, Goodman AI, Abraham NG. Increase in heme oxygenase-1 levels ameliorates renovascular hypertension. *Kidney Int*. 2005;68(6):2745–2755.
67. Othman HK, Almas M, Mahmud R. Effects of potassium and magnesium on some hemodynamic and renal function related parameters in 2k1c hypertensive rats. *IOSR J Pharmacy*. 2012;2(6):33–42.
68. An MR, Chung YJ, Kang DG, Nam SC, Lee J. Augmented expression of cardiac atrial natriuretic peptide system in hypertensive rats. *J Korean Med Sci*. 1999;14(5):497–501.
69. Oh YB, Gao S, Shah A, Kim JH, Park WH, Kim SH. Endogenous angiotensin II suppresses stretch-induced ANP secretion via AT1 receptor pathway. *Peptides*. 2011;32(2):374–381. doi:10.1016/j.peptides.2010.10.031
70. Gouvea SA, Tiradentes RV, Santuzzi CH, Mengal V, Futuro Neto Hde A, Silva NF et al. Role of renal nerves in the treatment of renovascular hypertensive rats with L-arginine. *Int J Hypertens*. 2014;2014:735627. doi:10.1155/2014/735627
71. Pasqu e JL, Jover B, du Cailar G, Mimran A. Sodium but not chloride ion modulates left ventricular hypertrophy in two-kidney, one clip hypertension. *J Hypertens*. 1994;12(9):1013–1018.
72. Lopes NR, Milanez MIO, Martins BS, Veiga AC, Ferreira GR, Gomes GN et al. Afferent innervation of the ischemic kidney contributes to renal dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Pflugers Arch*. 2020;472(3):325–334. doi:10.1007/s00424-019-02346-4
73. Shimoura CG, Lincevicius GS, Nishi EE, Girardi AC, Simon KA, Bergamaschi CT et al. Increased dietary salt changes baroreceptor sensitivity and intrarenal renin-angiotensin system in Goldblatt hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(1):28–36.
74. Zhang HY, Li HQ, Lu MW. Effects of dietary K on blood pressure, prostaglandin, and kallikrein in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1989;10(5):418–421.
75. Oliveira-Sales EB, Maquigussa E, Smedo P, Pereira LG, Ferreira VM, C amara NO et al. Mesenchymal stem cells (MSC) prevented the progression of renovascular hypertension, improved renal function and architecture. *PLoS One*. 2013;8(11):e78464. doi:10.1371/journal.pone.0078464
76. Theilig F, Debiec H, Nafz B, Ronco P, N using R, Seyberth HW et al. Renal cortical regulation of COX-1 and functionally related products in early renovascular hypertension (rat). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(5):F987–F994.
77. Bahner U, Geiger H, Palkovits M, Ganten D, Klotz B, Heidland A. Changes in the central ANF-system of renovascular hypertensive rats. *Kidney Int*. 1991;39(1):33–38.
78. Nishi EE, Bergamaschi CT, Oliveira-Sales EB, Simon KA, Campos RR. Losartan reduces oxidative stress within the rostral ventrolateral medulla of rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):858–865. doi:10.1093/ajh/hpt037
79. de Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, Campos RR. Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. *Am J Hypertens*. 2010;23(7):708–715. doi:10.1038/ajh.2010.64
80. Britto RR, Santos RA, Fagundes-Moura CR, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ. Role of angiotensin-(1–7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30(3Pt2):549–556.
81. Carvalho-Galv ao A, Gadelha DDA, de Brito Alves JL, Khan BA, Castro-Gomez RJH, Cruz JC et al. A newly isolated carboxymethyl-glucan (CM-G) restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Front Physiol*. 2018;9:607.
82. Cunha TM, Lima WG, Silva ME, Souza Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Alzamora AC. The nonpeptide ANG-(1–7) mimic AVE0991 attenuates cardiac remodeling and improves baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Life Sci*. 2013;92(4–5):266–275. doi:10.1016/j.lfs.2012.12.008
83. Edmunds ME, Russell GI, Burton PR, Swales JD. Baroreceptor-heart rate reflex function before and after surgical reversal of two-kidney, one-clip hypertension in the rat. *Circ Res*. 1990;66(6):1673–1680.
84. Dargie HJ, Franklin SS, Reid JL. Central and peripheral noradrenaline in the two kidney model of renovascular hypertension in the rat. *Br J Pharmacol*. 1977;61(2):213–215.
85. Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension*. 1982;4(3Pt 2):166–174.
86. Qi J, Yu XJ, Fu LY, Liu KL, Gao TT, Tu JW et al. Exercise training attenuates hypertension through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Front Neurosci*. 2019;13:1138. doi:10.3389/fnins.2019.01138
87. Ishiy CSRA, Ormanji MS, Maquigussa E, Ribeiro RS, da Silva Novaes A, Boim MA. Comparison of the effects of mesenchymal stem cells with their extracellular vesicles on the treatment of kidney damage induced by chronic renal artery stenosis. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8814574. doi:10.1155/2020/8814574
88. Zhang Q, Tan YY, Liu XH, Yao FR, Cao DY. Electroacupuncture improves baroreflex and γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated responses in the nucleus tractus solitarii of hypertensive rats. *Neural Plast*. 2018;2018:8919347. doi:10.1155/2018/8919347
89. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991;17(5):707–719.
90. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, Pickering AE, Paton JF. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(5):1954–1960.
91. Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension*. 2011;57(6):1034–1038. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172700

92. Garcia-Espinosa MA, Shaltout HA, Gallagher PE, Chappell MC, Diz DI. In vivo expression of angiotensin-(1–7) lowers blood pressure and improves baroreflex function in transgenic (mRen2)27 rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(2):150–157.
93. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал.* 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian Journal of Physiology.* 2017;103(12):1377–1394. In Russian].
94. Nandwani A, Kher V. Renovascular hypertension. *Hypertens J.* 2016;2(2):86–95. doi:10.5005/jp-journals-10043-0037
95. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR, Paton JF. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. *Auton Neurosci.* 2014;183(100):23–29.
96. Liu DT, Birchall I, Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Effect of dietary sodium chloride on the development of renal glomerular and vascular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;20(12):763–772. doi:10.1111/j.1440-1681.1993.tb03014.x
97. Jackson CA, Navar LG. Arterial pressure and renal function in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats maintained on a high-salt intake. *J Hypertens.* 1986;4(2):215–221.
98. Lee J, Kim JK, Choi KC, Gill WS. High salt intake attenuates the development of hypertension in two-kidney, one-clip Goldblatt rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1991;197(2):181–185.
99. Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol.* 2010;95(1):61–68.
100. Rossi NF, Pajewski R, Chen H, Littrup PJ, Maliszewska-Scislo M. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(2): R197–R208. doi:10.1152/ajpregu.00331.2015
101. Конради А. О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(6):577–583. [Konradi AO. Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2012;18(6):577–583. In Russian].
102. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(6):552–558. [Tsyrlin VF, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Renovascular hypertension in kidney denervation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;2(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558. In Russian].
103. Foss JD, Fiege J, Shimizu Y, Collister JP, Mayerhofer T, Wood L et al. Role of afferent and efferent renal nerves in the development of AngII-salt hypertension in rats. *Physiol Rep.* 2018;6(3):e13602. doi:10.14814/phy2.13602
104. Katayama IA, Pereira RC, Dopona EP, Shimizu MH, Furukawa LN, Oliveira IB et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type 1 receptor activation. *J Nutr.* 2014;144(10):1571–1578. doi:10.3945/jn.114.192054
105. Morishita R, Higaki J, Miyazaki M, Ogihara T. Possible role of the vascular renin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension.* 1992;19(2Suppl):II62–II67.
106. Ling Q, Guo ZG, Su Z, Guo X. Regression of cardiac hypertrophy and myosin isoenzyme patterns by losartan and captopril in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1994;15(3):206–210.
107. Wang YX, Gavras I, Wierzbicka T, Gavras H. Comparison of systemic and regional hemodynamic effects of a diuretic, an angiotensin II receptor antagonist, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in conscious renovascular hypertensive rats. *J Lab Clin Med.* 1992;119(3):267–272.
108. Ceron CS, Castro MM, Rizzi E, Montenegro MF, Fontana V, Salgado MC et al. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. *Br J Pharmacol.* 2010;160(1):77–87. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00678.x
109. Kopecky RT, Thomas FD, McAfee JG. Furosemide augments the effects of captopril on nuclear studies in renovascular stenosis. *Hypertension.* 1987;10(2):181–188.

Информация об авторах

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6027–7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7767–8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1515–1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

Author information

Natalia V. Kuzmenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–6027–7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7767–8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–1515–1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.89:616.12-008.331.1

Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты

А. Ю. Орехов, Л. К. Каражанова
Некоммерческое акционерное общество
«Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан

Контактная информация:
Орехов Андрей Юрьевич,
НАО «Медицинский университет Семей»,
ул. Абая Кунанбаева, д. 103,
Восточно-Казахстанская обл.,
г. Семей, Казахстан, 071400.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

*Статья поступила в редакцию
26.01.22 и принята к печати 04.04.22.*

Резюме

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) — мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Такие клинические состояния, как ожирение, обструктивное апноэ во время сна и гиперальдостеронизм, являются взаимосвязанными звеньями клинического фенотипа данных пациентов. Эти состояния объединяет патофизиологическая основа — доказанная активность симпатической нервной системы (СНС). **Цель исследования** — систематизировать данные о роли персистирующей гиперактивации СНС в развитии и прогрессировании резистентной АГ. **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных (PubMed, Cochrane Library) клинических исследований и систематических обзоров, изучающих роль симпатического овердрайва, а также методов лечения резистентной АГ, направленных на блокирование гиперсимпатикотонии. **Результаты.** Повышенная активность СНС является одним из важнейших звеньев формирования резистентности к антигипертензивной терапии. Кроме того, именно хронический симпатический овердрайв объединяет наиболее часто встречаемые факторы риска формирования резистентной АГ, а именно синдром обструктивного апноэ во время сна, ожирение и инсулинорезистентность, активацию ренин-ангиотензиновой системы, гиперпродукцию альдостерона. **Выводы.** Возросший в последние десятилетия интерес к изучению СНС способствовал накоплению новых данных о патофизиологических и клинических аспектах резистентной АГ, а также расширил методы ее лечения за счет внедрения в клиническую практику методики симпатической денервации почечных артерий. Дальнейшее изучение гиперсимпатикотонии способствует созданию новых терапевтических методик и изменит менеджмент пациентов с резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, обструктивное апноэ во сне, механизмы, ожирение

Для цитирования: Орехов А. Ю., Каражанова Л. К. Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356

The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects

A. Yu. Orehov, L. K. Karazhanova
Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan

Corresponding author:
Andrey Yu. Orehov,
Non-Commercial Joint-Stock Company
“Semey Medical University”,
103 Abay Kunanbayev str., East
Kazakhstan region, Semey,
071400 Kazakhstan.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Received 26 January 2022;
accepted 04 April 2022.

Abstract

Resistant arterial hypertension (HTN) is a significant risk factor for cardiovascular disease and mortality. Such clinical conditions as obesity, obstructive sleep apnea and hyperaldosteronism are interrelated links of the clinical phenotype of these patients. At the same time, these conditions are interrelated by the pathophysiological basis, i. e. activity of the sympathetic nervous system. **Objective.** To systematize data on the role of persistent sympathetic nervous system hyperactivation in the development and progression of resistant HTN. **Design and methods.** We searched for clinical studies and systematic reviews in databases (PubMed, Cochrane Library) examining the role of sympathetic overdrive, as well as treatment methods for resistant HTN aimed at blocking sympathetic activation. **Results.** Increased activity of the sympathetic nervous system is one of the most important links in the formation of resistance to antihypertensive therapy. Moreover, it is the chronic sympathetic overdrive that unites the most common risk factors of resistant HTN, namely obstructive sleep apnea, obesity and insulin resistance, renin-angiotensin system activation, and aldosterone hyperproduction. **Conclusions.** The increased interest in the study of the sympathetic nervous system in recent decades has contributed to the accumulation of new data on the pathophysiological and clinical aspects of resistant HTN, as well as expanded its treatment methods by introducing into clinical practice the technique of sympathetic denervation of the renal arteries. Further study of sympathetic activation contributes to the development of new therapeutic techniques and will change the management of patients with resistant HTN.

Key words: resistant hypertension, sympathetic nervous system, obstructive sleep apnea, mechanisms, obesity

For citation: Orehov AYu, Karazhanova LK. The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущий модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизации и смертности в мире. Согласно The Global Burden of Diseases 2019 Risk Factors Collaborators, высокий уровень систолического артериального давления (САД) является преимущественной причиной смертности, на которую в мире приходится 10,8 миллиона летальных

исходов (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 9,51–12,1) или 19,2 % (16,9–21,3 %) [1]. Несмотря на доступные на сегодня стратегии медикаментозного и немедикаментозного лечения АГ, контроль артериального давления (АД) остается довольно низким в развитых и тем более в развивающихся странах [2]. При этом даже в проводимых контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых не удалось достичь целевого уровня

АД, составило 20–35%, также в систематическом обзоре Н. Dugand и соавторов (2017) показано, что не приверженными к лечению были 31,2% пациентов (95% ДИ 20,2–44,7) [3].

По прогнозам многих исследователей, количество больных, не достигших целевого АД, будет только увеличиваться. Появившиеся данные о целесообразности более низких уровней АД (SPRINT) диктуют необходимость пересмотра целевых значений АД [4]. Согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association (2017) и European Society of Cardiology (2018), уровень АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. является отправной точкой для инициации антигипертензивной терапии у лиц с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2, 5].

Очевидной причиной отсутствия достижения целевого АД является резистентная АГ, под которой понимают неспособность достичь целевых показателей САД или диастолического АД, несмотря на рекомендованную тактику лечения, то есть модификацию образа жизни и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, включая диуретик [2].

Данные о распространенности резистентной АГ варьируемы, часто они зависят от исследуемой популяции пациентов. Так, среди больных сахарным диабетом резистентная АГ выявляется в 16,1%, у больных с хронической болезнью почек — 40,4%. Однако, по данным регистровых исследований, в общей популяции ее частота составляет 12–15% [6].

Категория пациентов с устойчивой к терапии АГ весьма разнообразна, что значительно усложняет ее лечение. Согласно анализу исследований Framingham и ALLHAT, наиболее значимыми предикторами отсутствия эффективного контроля АД были пожилой возраст, ожирение, чрезмерное потребление соли и хронические заболевания почек [7].

Резистентная АГ по сравнению с контролируемой АГ ассоциирована с более высоким риском развития ССЗ и неблагоприятным прогнозом. В ретроспективном анализе с участием более 200 000 пациентов с АГ с медианой наблюдения 3,8 года резистентность к проводимой терапии сопровождалась увеличением вероятности наступления комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт или хроническая болезнь почек) на 47% [6].

Изучение распространенности, механизмов формирования резистентности к антигипертензивной терапии является принципиально важной задачей, так как их идентификация предположительно даст возможность разработать персонализированный, патофизиологически обоснованный подход к терапии.

Цель данного обзора — систематизировать данные о роли персистирующей гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) в развитии и прогрессировании резистентной АГ.

Симпатический овердрайв и резистентная АГ

Хотя результаты экспериментальных работ значительно расширили наши знания о роли СНС в гомеостазе, в настоящее время нет рекомендаций по оценке симпатической активности у лиц с резистентной АГ. Однако чаще других в исследованиях фигурируют методики выделения медиаторов симпатикотонии (норадреналина, адреналина или дофамина) в плазме крови или моче, инвазивная регистрация активности симпатических нервов — микронейрография, изучение спилловера норадреналина с использованием радиоактивных методов и более простые методики, такие как оценка вариабельности сердечного ритма и АД [8].

В классическом понимании длительный вазоспазм, вызванный действием норадреналина, приводит к пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что ведет к увеличению периферического сосудистого сопротивления и стойкому повышению АД. В дополнение к этому снижение эффективного почечного кровотока вследствие спазма почечных сосудов в совокупности с повышенными показателями АД стимулирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуя высвобождению ренина в почках и образованию из него ангиотензина II, который в свою очередь усиливает секрецию норадреналина в нервных окончаниях. Образующийся из ангиотензина II альдостерон приводит к задержке ионов натрия, перегрузке организма жидкостью, что служит дополнительным компонентом в развитии АГ.

Однако точные фундаментальные механизмы, приводящие к развитию резистентной АГ, остаются до конца неясными, в то же время по результатам ряда исследований, ключевую роль в развитии резистентной АГ принято отводить нейрогуморальной активации [9]. Было продемонстрировано, что гиперсимпатикотония, выявляемая путем детекции повышенной мышечной симпатической активности периферических нервов и увеличенной почечной секреции норадреналина, является характерной особенностью пациентов с рефрактерностью к антигипертензивной терапии [8, 10].

В работе G. Grassi и соавторов (2016) было показано, что спилловер норадреналина почечных артерий повышен среди лиц с АГ, что приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах и способствует секреции ренина [11].

Ранние стадии АГ характеризуются так называемым гиперкинетическим типом кровообращения, в основе которого лежит активация СНС. В ранее опубликованных работах путем измерения введенного меченного радиоактивного норадреналина было продемонстрировано, что повышенная секреция катехоламинов наблюдается уже у больных с пограничной АГ. Также группой G. Grassi (2016) доказана роль гиперактивности СНС в прогрессировании АГ и развитии поражения органов-мишеней, в первую очередь сердца и почек [11]. Это подтверждает утверждение С. Tsioufis с соавторами (2011), что длительный симпатический овердрайв способствует возникновению, поддержанию и прогрессированию АГ, в том числе формированию резистентности к медикаментозной терапии [12].

Длительная гиперсимпатикотония играет ключевую роль в прогрессировании АГ, оказывая системный эффект. В первую очередь это связано с нейрогенной регуляцией высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата почки. Однако показано, что существенное значение для возникновения, развития и поддержания АГ имеют и эфферентные и афферентные симпатические почечные волокна [13]. Активация эфферентных симпатических почечных нервов приводит к задержке натрия, снижению почечного кровотока и повышению секреции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сигналы от афферентных чувствительных почечных волокон в ответ на внутригломерулярную ишемию оказывают прямое влияние, способствуя повышению центральной симпатической стимуляции периферических тканей и органов [14]. В работах, изучающих роль гиперсимпатикотонии, путем микронейрографии было продемонстрировано, что гиперактивность СНС выявляется на ранних стадиях и, помимо этого, постепенно усиливается по мере прогрессирования заболевания [15].

Активация СНС участвует в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования, эндотелиальной дисфункции, а также в повышении артериальной жесткости. В итальянском исследовании, проведенном на людях с односторонним поражением верхней или нижней конечности, которое потребовало хирургического вмешательства, снижение адренергического тонуса с помощью ипсилатеральной анестезии плечевого сплетения или ипсилатеральное удаление поясничных симпатических ганглиев привело к заметному увеличению растяжения лучевой и бедренной артерий соответственно [16].

Большой интерес представляют результаты фундаментальных исследований, которые продемонстрировали принципиальную роль активации СНС

в развитии и поддержании хронического воспаления за счет продукции провоспалительных цитокинов клетками костного мозга и других органов и тканей, в результате которого происходят процессы ремоделирования сосудистой стенки [17].

Таким образом, симпатический овердрайв является одним из ключевых звеньев формирования и поддержания резистентности к антигипертензивной терапии (рис. 1).

Фенотипы резистентной АГ: фокус на СНС

Множество сопутствующих состояний и заболеваний связаны с резистентной АГ. Так, было показано, что ожирение, гипертрофия левого желудочка, протеинурия и хроническая болезнь почек, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) значительно чаще выявляются в этой когорте пациентов. В то же время в исследовании Rodrigo P. Pedrosa с соавторами (2018) установлено, что именно СОАС является причиной резистентной АГ в 64,0% случаев [18].

Персистирующая гиперсимпатикотония может быть причиной:

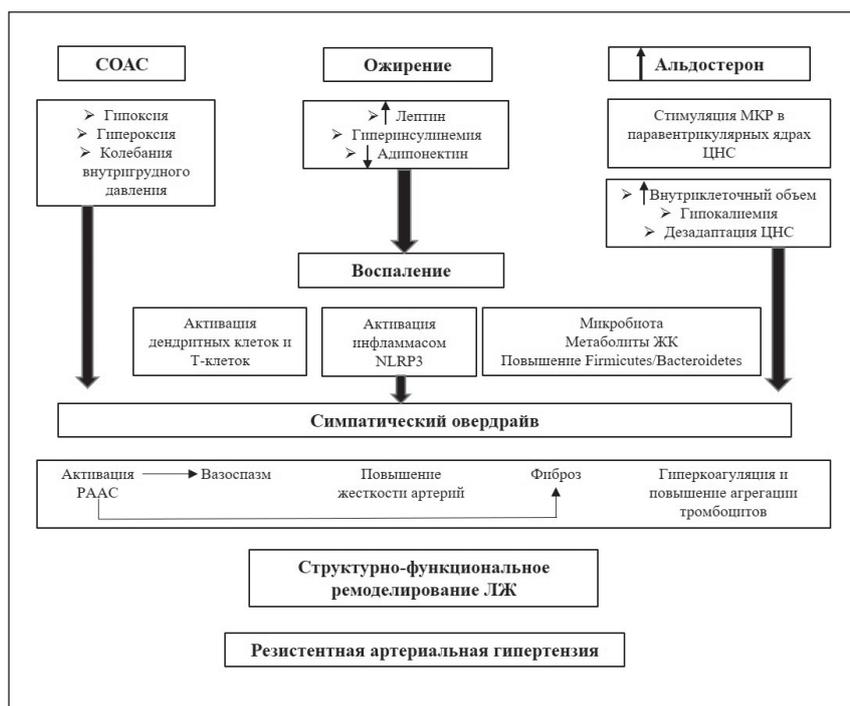
- 1) гемодинамических нарушений, в первую очередь за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышения общего периферического сосудистого сопротивления;
- 2) метаболических нарушений: так, показано, что гиперинсулинемия может активировать СНС, в конечном счете способствуя развитию инсулинорезистентности;
- 3) трофических последствий — ремоделирование ЛЖ и сосудистой системы;
- 4) изменений коагуляции с формированием гиперкоагуляции и повышенной агрегации тромбоцитов [19].

По современным представлениям, именно гиперсимпатикотония объединяет такие состояния, как ожирение, инсулинорезистентность, СОАС и гиперальдостеронизм. Эти же состояния характеризуют классический фенотип пациентов резистентной АГ [12].

Согласно опубликованным исследованиям, определена взаимосвязь — при повышении степени тяжести нарушений дыхания во сне снижается вероятность достижения целевых уровней АД вне зависимости от количества принимаемых препаратов [20]. Кроме того, в исследовании P. Lloberes и соавторов (2010) СОАС был диагностирован у 90% больных с резистентной АГ [21].

В настоящее время активация СНС является одним из основных механизмов развития резистентной АГ среди пациентов с СОАС; классический обзор Соу и соавторов продемонстрировал повышенную

Рисунок. Место симпатической нервной системы в формировании резистентной артериальной гипертензии



Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; МКР — минералокортикоидные рецепторы; ЦНС — центральная нервная система; ЖК — жирные кислоты; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЛЖ — левый желудочек.

симпатическую активность по результатам микро-нейрографии у пациентов с апноэ во время сна, что было более выражено у лиц с ожирением [22]. В эксперименте было продемонстрировано, что гипоксемия оказывает стимулирующее влияние на СНС [23]. Также убедительно доказано снижение гиперсимпатикотонии после пролонгированного лечения СРАР-терапией (Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) СОАС у лиц с АГ, снижение активности симпатических нервов отмечалось уже после 6 месяцев терапии [22]. Клиническими признаками повышения тонуса СНС у лиц с апноэ во сне является повышение ЧСС в покое и во время физических нагрузок, а также повышение вариабельности АД. Кроме того, доказательством ведущей роли симпатикотонии при апноэ во сне является эффективность ренальной денервации в лечении данных пациентов; так, в одном из рандомизированных контролируемых исследований удалось достичь не только снижения офисного и амбулаторного АД, а также значительно снизилась тяжесть обструктивного апноэ во сне (индекс апноэ/гипопноэ 39,4 против 31,2 события в час в контрольной группе и в группе ренальной денервации; $p = 0,015$) [24].

Еще одной особенностью пациентов с резистентной АГ и повышенным тонусом СНС является нарушение нормального суточного профиля АД.

Недостаточное снижение АД (non-dipper) и повышение АД в ночное время (night-peaker) чаще встречалось среди пациентов с резистентной АГ и повышенным тонусом СНС [25].

Данные, полученные G. Grassi и др., продемонстрировали, что изменение циркадного ритма АД с отсутствием снижения АД в ночное время связано с гиперактивацией СНС [26].

Dudenbostel и его коллеги обнаружили, что пациенты с резистентной АГ имеют более высокую 24-часовую ЧСС в амбулаторных условиях и меньшую вариабельность ЧСС по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [16].

Еще одним характерным клиническим признаком резистентной АГ является ожирение. Полученные данные подтверждают мультифакторный механизм формирования и прогрессирования АГ у пациентов с ожирением.

Висцеральную жировую ткань рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, адипоциты которого синтезируют гормонально-активные вещества — лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухолей, ингибиторы активации плазминогена 1-го типа, интерлейкины, простагландины и другие. Гиперинсулинемия активизирует СНС, в результате чего повышается сердечный выброс и усиливается вазоконстрикция [27].

В большом метаанализе G. Grassi и соавторов (2019) методом микронеурографии периферических симпатических нервов у лиц с ожирением и АГ, в том числе резистентной, убедительно показана гиперактивация СНС с формированием хронического симпатического овердрайва при абдоминальном ожирении и АГ, вне зависимости от индекса массы тела [28].

Кроме того, гиперинсулинемия блокирует трансмембранные ионные механизмы (Na-, K-, Са-зависимые АТФазы), что приводит к ионному перераспределению с уменьшением внутриклеточного калия, что увеличивает чувствительность эндотелиоцитов к прессорным аминам, в первую очередь катехоламинам [27].

Свободные жирные кислоты и лептин также вызывают гиперсимпатикотонию, повышают активность в первую очередь альфа-адренорецепторов сосудистой стенки. Показана корреляция лептина не только со степенью повышения АД, но также продемонстрировано, что концентрация лептина прямо пропорционально связана с инсулином и норадреналином, эти показатели оказались выше у лиц с ожирением и АГ [11].

Распространенность гиперальдостеронизма (исключая случаи первичного гиперальдостеронизма — симптоматической АГ) среди лиц с резистентной АГ высока. Контроль секреции альдостерона весьма сложен и включает много механизмов. Однако все большее количество исследований свидетельствуют о том, что альдостерон способствует развитию АГ. Продemonстрировано, что у больных с резистентной АГ уровень альдостерона значительно выше, чем в группе пациентов с контролируемой АГ [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что избыток альдостерона обуславливает формирование устойчивости к проводимой многокомпонентной антигипертензивной терапии. Однако точные молекулярные механизмы этого влияния изучены недостаточно. Предложена теория роли альдостерона в развитии дезадаптивных изменений в центральной нервной системе [30]. Показано, что минералокортикоидные рецепторы экспрессируются во многих типах клеток, включая нейроны центральной нервной системы, а именно паравентрикулярные ядра, стимуляция которых вызывает усиление активности СНС. В рандомизированном исследовании показано значительное снижение гиперсимпатикотонии после шести месяцев терапии блокатором рецепторов альдостерона, которое было достигнуто без изменения альфа-адренергической реакции конечного органа, что указывает на центральный механизм активации СНС [31].

Коррекция симпатического овердрайва в лечении резистентной АГ

Модуляция гиперсимпатикотонии является одной из наиболее ранних стратегий лечения АГ. Согласно доступным на сегодня данным, интерес к изучению роли СНС в развитии АГ, в том числе резистентной, имеет определенную цикличность. Работы Г. Ф. Ланга, признанного основоположника нейрофизиологической теории АГ, послужили во многом отправной точкой для создания концепций нейрогуморальной блокады в качестве таргетного воздействия при лечении АГ [32]. Позже интерес к этой проблеме значительно уменьшился, были предложены другие стратегии (блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Однако последние десятилетия вновь показали весомую роль симпатикотонии у лиц с АГ. Так, предложенные интервенционные методы лечения резистентной АГ базируются именно на влиянии на СНС.

Согласно международным рекомендациям и консенсусам, терапия резистентной АГ (или 4-я линия терапии АГ) должна базироваться на блокаде биологических эффектов альдостерона [2]. Действительно, в опубликованном исследовании PATHWAY-2 [33] и последующим за ним метаанализом [34] было показано, что применение спиронолактона более эффективно в снижении АД, чем другие классы препаратов 4-й линии. В том же исследовании оценивали эффективность бета-блокаторов (биспролол) и альфа-адреноблокаторов (доксазозин) в качестве одного из компонентов лечения резистентной АГ. Оба препарата продемонстрировали существенное снижение АД по сравнению с плацебо. Выбор в данном случае бета-блокаторов абсолютно обоснован, более 50 лет эти препараты используются как средства, подавляющие активность СНС. Однако исследования последних лет показали более сложные аспекты эффективности этих препаратов. Так, показано, что определенный эффект этих препаратов связан с действием в структурах головного мозга, а именно гипоталамусе, который, по-видимому, не обязательно реализуется нелипофильными препаратами [35].

Как уже утверждалось, спиронолактон является важным компонентом лечения резистентной АГ. Однако эффекты его могут иметь более фундаментальные механизмы, нежели только влияние на уровень АД. Так, в литературе обсуждается феномен ингибирования СНС на фоне терапии спиронолактоном. Одним из возможных объяснений, как считалось ранее, является модулирующее влияние на барорецепторы [36]. Однако пока нет убедительных данных, подтверждающую эту гипотезу.

Еще одним классом препаратов, способных оказывать ингибирующее влияние на СНС, являются агонисты имидазолиновых рецепторов, действующие на I_1 -рецепторы, сконцентрированные в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга. Прямая стимуляция этих рецепторов вызывает снижение гиперсимпатикотонии. Кроме того, препарат вызывает усиление экскреции натрия, снижение инсулинорезистентности, а также предупреждает развитие поражений органов-мишеней [37].

Другой стратегией лечения является симпатическая денервация почечных артерий, эффекты которой обусловлены влиянием на афферентные и эфферентные почечные нервы. Как известно, стимуляция эфферентных нервов вызывает снижение почечного кровотока, повышение секреции ренина и реабсорбцию натрия и воды; с другой стороны, афферентные волокна связаны с центральными структурами регуляции АД. Имеющийся скептицизм в отношении эффективности ренальной денервации был связан с результатами исследования Symplicity HTN-3 — проспективного, рандомизированного, sham-контролируемого исследования [38], в котором не удалось показать преимущества в снижении офисного АД у больных после ренальной денервации в сравнении с фиктивной процедурой. Однако доступные на сегодня результаты исследований возродили интерес к данной процедуре. В серии исследований SPYRAL Pivotal использовался спиральный многоэлектродный катетер для ренальной денервации. Весьма интересным являются результаты SPYRAL HTN-OFF MED [39], рандомизированного, sham-контролируемого исследования, включавшего 2 группы пациентов, рандомизированных в отношении 1:1 — группу ренальной денервации ($n = 166$) и группу sham процедуры ($n = 165$). В результате удалось достичь значимого снижения АД; так, разница в лечении между двумя группами для 24-часового САД составляла $-3,9$ мм рт. ст. (95 % ДИ от $-6,2$ до $-1,6$), для офисного САД разница составляла $-6,5$ мм рт. ст. (от $-9,6$ до $-3,5$). При этом показана безопасность процедуры, не было выявлено серьезных осложнений, связанных с устройством или процедурой.

Таким образом, модуляция СНС у больных резистентной АГ является важной составляющей в достижении целевого уровня АД. При этом в арсенале практического врача наряду с фармакологическими препаратами большое значение приобретают интервенционные вмешательства, а именно денервация почечных артерий как наиболее доступная и изученная методика.

Заключение

Учитывая значительный рост АГ и ассоциированных состояний, таких как ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек, закономерно ожидается увеличение встречаемости резистентной АГ. Несмотря на наличие широкого спектра фармакологических стратегий, недостаточный контроль АД остается одной из важнейших проблем современной кардиологии. Наблюдаемый возросший интерес к изучению роли СНС в генезе развития АГ, в том числе ее резистентности к терапии, имеет большое практическое значение. Результаты ряда исследований, опубликованных в последнее время, свидетельствуют о том, что подавление гиперсимпатикотонии с помощью интервенционных методик (наиболее изучена ренальная денервация) имеет доказанную клиническую эффективность в достижении целевых уровней АД, кроме того, имеются данные о положительном влиянии на снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Авторы данной работы постарались показать широкий аспект роли хронического симпатического овердрайва при резистентной АГ с позиции изучения ее наиболее значимых клинических фенотипов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Abbafati C, GBD2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
3. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(12):2346–2357. doi:10.1097/HJH.0000000000001502
4. SPRINT Research Group, Jackson TW, Jeff DW, Paul KW, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. The SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoal1511939
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter RN, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
6. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific

- statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):53–90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
7. Bangalore S, Davis BS, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA et al. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439–448. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.002
 8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal Sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932–934. doi:10.1056/NEJMc0904179
 9. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):1–11. doi:10.1007/s11906-017-0754-x
 10. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):457–464. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194
 11. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457–466. doi:10.1016/j.jash.2016.02.015
 12. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;642416. doi:10.4061/2011/642416
 13. Orekhov AY, Karazhanova LK. Role of renal denervation in the treatment of arterial hypertension: a review. *Russ J Cardiol*. 2021;26(9):122–126. doi:10.15829/1560-4071-2021-4497
 14. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol*. 2011;1(2):731–767. doi:10.1002/cphy.c100043
 15. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381–390. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 16. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
 17. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):15–27. doi:10.1093/ajh/hpaa137
 18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, Paula LK, Amaro LA et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
 19. Конради А. О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4:52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [Konradi AO. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiological role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4:52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. In Russian].
 20. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep*. 2001;24(6):721–725. doi:10.1093/sleep/24.6.721
 21. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J et al. Obstructive sleep apnea and 24-h blood pressure in patient with resistant hypertension. *J Sleep Res*. 2010;19(4):597–602. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00839.x
 22. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res*. 1996;5(1):42–50
 23. Azizi M, Amar L, Lorthioir A. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea is there a specific indication for endovascular renal denervation? *Hypertension*. 2018; 72 (2): 281–282. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11368
 24. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381–390. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 25. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1
 26. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014; 177(3):1020–5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.138
 27. Grassia G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976–990. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604
 28. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Corrao G et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state meta-analysis of published studies. *Hypertension*. 2019;74(2):349–358. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
 29. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban E, Oparil E et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.1159
 30. Sowers R, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776–783. doi:10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005
 31. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension*. 2010;55(5):1217–1223. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058
 32. Шлякто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508 [Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Neurophysiological substantiation of the hypothesis of G. F. Lang about the occurrence of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508. In Russian].
 33. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
 34. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, Mathur R, Mansfield KE, Smeeth L et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):228–238. doi:10.1177/2047487316675194
 35. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am J Hypertens*. 2016;29(6):665–675. doi:10.1093/ajh/hpw012

36. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1361–1366. doi:10.1210/jc.2008-2660
37. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):170. doi:10.1186/s12933-021-01356-w
38. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
39. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1444–1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7

Информация об авторах

Орехов Андрей Юрьевич — ассистент кафедры кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-7201-1399;

Каражанова Людмила Кусаиновна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-6664-3293.

Author information

Andrey Yu. Orehov, MD, PhD, Assistant, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, ORCID: 0000-0001-7201-1399;

Lyudmila K. Karazhanova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Non-Commercial Joint-Stock Company “Semey Medical University”, ORCID: 0000-0001-6664-3293.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 618.173:616.1-055.2

Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска

С. В. Миронова, Н. А. Козиолова

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

Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,
ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера,
ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь,
Россия, 614000.
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.22 и принята к печати 29.08.22.*

Резюме

В обзорной статье представлены этапы применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с позиций первичной и вторичной профилактики риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертельных исходов. На основании полученных данных был обновлен ряд рекомендаций и согласительных документов, отражающих необходимость соблюдения «временной гипотезы» при назначении МГТ в целях улучшения прогноза. Показаны аргументы возможного применения МГТ как в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с кардиоваскулярными факторами риска, так и у пациенток с ИБС в анамнезе, перенесенными инфарктами миокарда, при развитии хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. В 2021 году было выдвинуто предложение определять выбор МГТ в зависимости от групп сердечно-сосудистого риска (ССР). Однако такой подход к выбору МГТ исключает персонификацию и индивидуализацию возможности применения данного метода лечения при наличии отдельных факторов низкого, промежуточного ССР, таких как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа и других, особенно при их хорошем контроле. Поэтому принятие клинических решений о применении МГТ в условиях высокого ССР и наличии индивидуальных клинически значимых факторов риска должно осуществляться мультидисциплинарной командой, что позволит исключить как немотивированные запреты, так и назначения при наличии противопоказаний.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Миронова С. В., Козиолова Н. А. Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин высокого сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):357–375. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-357-375

The use of menopausal hormone therapy in women at high cardiovascular risk

S. V. Mironova, N. A. Koziolova
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:
Natalya A. Koziolova,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya street, Perm,
614000 Russia.
E-mail: nakoziolova@mail.ru

Received 14 July 2022;
accepted 29 August 2022.

Abstract

The review article presents the stages of the use of menopausal hormone therapy (MHT) from the standpoint of primary and secondary prevention of the risk of developing coronary heart disease (CHD) and deaths. Based on the data obtained, a number of guidelines and statement documents have been updated to reflect the need to comply with the “time hypothesis” in the appointment of MHT in order to improve the prognosis. The arguments of the possible use of MHT are shown both in the primary prevention of cardiovascular diseases in women with cardiovascular risk factors, and in patients with a history of coronary artery disease, myocardial infarctions, with the development of chronic heart failure and atrial fibrillation. In 2021, a proposal was put forward to determine the choice of MHT depending on the cardiovascular risk groups (CVR). However, such an approach to the choice of MHT excludes the personification and individualization of the possibility of using this method of treatment in the presence of certain factors of low, intermediate CVR, such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes mellitus and others, especially with their good control. Therefore, the adoption of clinical decisions on the use of MHT in conditions of high CVR and the presence of individual clinically significant risk factors should be carried out by a multidisciplinary team, which will exclude both unmotivated prohibitions and appointments in the presence of contraindications.

Key words: menopausal hormone therapy, high cardiovascular risk

For citation: Mironova SV, Koziolova NA. The use of menopausal hormone therapy in women at high cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):357–375. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-357-375

Введение

Продолжительность жизни женщин растет во всем мире. Естественная менопауза наступает в среднем в возрасте 49 лет. По прогнозам к 2050 году в мире число женщин в возрасте 50 лет и старше составит 1,6 миллиарда, по сравнению с 1 миллиардом в 2020 году [1]. Вазомоторные симптомы, включая приливы и ночную потливость, встречаются примерно у 75% женщин в перименопаузе и могут сохраняться в течение десятилетия или дольше. Кроме того, до 84% женщин в постменопаузе испытывают мочеполовые симптомы, такие как вульвовагинальная атрофия и недержание мочи. Бремя симптомов

менопаузы может негативно влиять не только на личную, социальную и трудовую жизнь женщин, но и быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным методом лечения не только вазомоторных и мочеполовых симптомов, но и методом, обеспечивающим профилактику остеопороза [2, 3]. В странах с высоким уровнем дохода в период с 1970 по 2019 годы частота применения МГТ составляла около 600 миллионов женщин/лет, а с 2010 года — около 12 миллионов женщин принимали МГТ [4, 5].

Эволюция применения менопаузальной гормональной терапии с позиций кардиолога

Хорошо известные кардиопротективные эффекты эстрогенов в составе комбинированной МГТ предполагали их благоприятное влияние на прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в период перименопаузы. Однако рандомизированное клиническое исследование (РКИ) HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), в котором в течение 4,1 года оценивалась возможность вторичной профилактики ИБС у 2743 женщин в постменопаузе с помощью комбинированной МГТ в сравнении с плацебо, показало, что в первый год лечения применение комбинированной МГТ увеличивало риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смертельных исходов, в целом на фоне МГТ в 2,89 раза чаще возникали тромбоэмболические осложнения [6]. Другие РКИ также не продемонстрировали благоприятное влияние на прогноз комбинированной МГТ у женщин, как с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), так и с атеросклеротическими ССЗ, а в некоторых РКИ было отмечено даже увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов (ВТЭ) [7–9]. Эти данные значительно ограничили применение комбинированной МГТ не только у пациенток с ИБС в анамнезе, но и у женщин с факторами ССР, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром.

Результаты большого РКИ WHI (Women's Health Initiative), посвященного влиянию МГТ на прогноз пациенток, находящихся в перименопаузе, дополнительные анализы которого цитируются до настоящего времени, оказали драматичное влияние на возможность применения комбинированной МГТ как метода первичной профилактики ИБС [10]. Первые результаты РКИ WHI показали возможность МГТ предупреждать развитие ИБС, поэтому в ряде согласительных документов этот метод лечения был рекомендован для профилактики ИБС.

Дальнейшие промежуточные анализы РКИ WHI продемонстрировали увеличение риска инсульта в группе пациенток, получавших эстрогены, и рака молочной железы в группе, комбинированной МГТ [11]. Поэтому был сделан вывод о том, что профиль риска и пользы комбинированной МГТ не поддерживает ее использование для первичной профилактики хронических заболеваний у женщин в постменопаузе [12].

Тем не менее повторный анализ РКИ WHI вновь привлек внимание кардиологов, в котором было обнаружено, что абсолютный избыточный риск неблагоприятных исходов, включая смертность от всех причин, был низким у женщин, если МГТ назнача-

лась в возрасте 50–59 лет, и преимущества в этой возрастной группе сохранялись в течение 18 лет [13].

За последние несколько лет было обновлено несколько рекомендаций и согласительных документов, отражающих необходимость соблюдения «временной гипотезы» при назначении МГТ в целях улучшения прогноза [14–17].

Суммируя полученные научные данные, в России также был создан ряд нормативных документов, таких как «Менопауза и климактерическое состояние у женщины (2021)», «Профилактика преждевременного старения у женщин (2018)», «Менопаузальная гормонотерапия и сохранения здоровья женщины в зрелом возрасте (2015)», в которых отражены ССР при использовании МГТ [18–20].

Американская ассоциация сердца в 2020 году представила научное досье «Переход к менопаузе и риск сердечно-сосудистых заболеваний: последствия для сроков ранней профилактики», Европейские общества кардиологов, гинекологов и эндокринологов в 2021 году опубликовали консенсус «Сердечно-сосудистое здоровье после перехода к менопаузе, при патологиях беременности и других гинекологических заболеваниях», в которых не рекомендуется применять МГТ пациенткам высокого ССР [21, 22].

На основании этих согласительных документов А. Н. Е. М. Маас и соавторы (2021) предложили определять выбор МГТ в зависимости от групп ССР, которые были представлены в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (табл. 1) [22, 23].

Однако такой подход к выбору МГТ исключает персонализацию и индивидуализацию возможности применения данного метода лечения при наличии отдельных факторов низкого, промежуточного и высокого ССР, таких как АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа и других, особенно при их хорошем контроле, что лишает женщину, особенно с выраженными симптомами менопаузы, как минимум высокого качества жизни на долгие годы [21, 22]. Кроме этого, в последних согласительных документах [14–20] не учтены последние субанализы и метаанализы РКИ, в которых МГТ даже у женщин с ССЗ не увеличивает риски общей, сердечно-сосудистой смерти и ИМ [1, 24, 25].

Менопаузальная гормональная терапия и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В статье R. A. Lobo и соавторов (2016) собрано большинство наблюдательных РКИ, а также их метаанализов, которые аргументируют эффективность и безопасность применения МГТ в различных ре-

**ВЫБОР МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГРУППЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ**

Категории ССР	Критерии риска	Рекомендации по использованию МГТ
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Предшествующие ССЗ (ИМ, инсульт) ▫ Клинически значимые ССЗ ▫ Документированные ССЗ с помощью визуализирующих методик ▫ SCORE $\geq 10\%$ 	Только местная МГТ (вагинальные эстрогены) Вторичная профилактика и контроль факторов ССР
Высокий риск	<p>Факторы ССР:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ОХ > 8 ммоль/л ▫ АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. ▫ СД 2-го типа + факторы ССР ▫ СКФ 30–59 мл/мин/1,75 м² ▫ SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$ ▫ ВТЭ в анамнезе 	Только местная МГТ (вагинальные эстрогены) При необходимости трансдермальные схемы МГТ на персонализированной основе Первичная/вторичная профилактика факторов ССР
Промежуточный (умеренный) риск	<ul style="list-style-type: none"> ▫ SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$ ▫ Многие женщины среднего возраста относятся к этой категории 	Любая МГТ Первичная профилактика факторов ССР
Низкий риск	SCORE $\leq 1\%$	Любая МГТ

Примечание: ССР — сердечно-сосудистый риск; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ОХ — общий холестерин; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ВТЭ — венозные тромбозы; SCORE — systematic coronary risk estimation.

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РИСК
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ 50–59 ЛЕТ И/ИЛИ
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ МЕНОПАУЗЫ МЕНЕЕ 10 ЛЕТ**

Исследования	ИБС	Общая смертность
	% снижения (ОР; 95% ДИ)	% снижения (ОР; 95% ДИ)
DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study, РКИ), 10 лет [26]	↓ 52% (0,48; 0,27–0,89)	↓ 43% (0,57; 0,30–1,08)
DOPS, 16 лет [26]	↓ 39% (0,61; 0,39–0,94)	↓ 34% (0,66; 0,41–1,08)
WHI-E (Women's Health Initiative-Estrogen, РКИ), 11 лет [27]	↓ 41% (0,59; 0,38–0,90)	↓ 27% (0,73; 0,53–1,00)
WHI-E, 13 лет [27]	↓ 35% (0,65; 0,44–0,96)	↓ 22% (0,78; 0,59–1,03)
WHI-E/E+P [28]	↓ 7% (0,93; 0,65–1,33)	↓ 30% (0,70; 0,51–0,96)
Метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [29]	↓ 32% (0,68; 0,48–0,96)	
Метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [30]		↓ 39% (0,61; 0,39–0,95)
Байесовский метаанализ РКИ, не менее 6 месяцев МГТ [31]		↓ 27% (0,73; 0,52–0,96)
Кохрейновской метаанализ РКИ [32]	↓ 48% (0,52; 0,29–0,96)	↓ 30% (0,70; 0,52–0,95)
Наблюдательные исследования [33, 34]	↓ 30–50%	↓ 20–60%

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

жимах в целях первичной профилактики ИБС и общей смертности у женщин с длительностью менопаузы менее 10 лет и/или в возрасте 50–59 лет [26] (табл. 2). Более того, авторы показали, что у женщин в возрасте 50–59 лет и/или длительностью менопаузы менее 10 лет первичная профилактика ИБС и общей смертности статистически значимо обеспечивается не столько применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — одного из основных классов препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых событий, липидкорректирующих препаратов, применяемых при дислипидемии, аспирин, а именно за счет назначения МГТ независимо от выбора ее режима и группы препаратов.

В метарегиональном анализе 31 РКИ М. Nudy и соавторов (2019), в ходе которого изучалась «гипотеза о сроках» МГТ, также подтверждено, что начало применения МГТ в более молодом возрасте (младше 60 лет) играет важную роль в первичной профилактике, обеспечивая снижение риска не только общей смертности на 28% [95% доверительный интервал (ДИ), 0,57–0,91], но и сердечной смертности и событий, связанных с ССЗ, на 39% в сравнении с пациентками в возрасте 60 лет и старше [95% ДИ, 0,37–1,00] [27]. При этом авторы метаанализа отмечают, что риск неблагоприятных событий зависит не только от использования МГТ, но и от метода, режима, соблюдения требований «временной гипотезы» при ее назначении, длительности и наличия ССЗ, что не изучалось в данной публикации.

С. Oliver-Williams и соавторы (2019) попытались ответить на некоторые из этих вопросов в метаанализе 6 РКИ и 33 наблюдательных исследований, в который было включено 2588327 женщин, принимающих МГТ [28]. Исследователи подтвердили необходимость соблюдения «временной гипотезы» старта и длительности МГТ. Результаты РКИ не показали возможность МГТ обеспечивать первичную профилактику ССЗ. В наблюдательных исследованиях было показано, что риск ВТЭ и инсульта увеличивался в зависимости от дозы эстрогена, как в монотерапии, так и в комбинации с прогестагеном: необходима осторожность при приеме более 0,625 мг/сут эстрогена в пероральных и более 50 мкг/сут в трансдермальных препаратах. В 1 РКИ и 11 наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что трансдермальный препарат эстрогена может быть безопасным в отношении риска развития ИБС и тромбоза, ограниченные данные указывают на отсутствие повышенного риска инсульта, связанного с использованием трансдермального эстрогена в препаратах в дозе менее 50 мкг эстрадиола в день. Также в этих исследованиях было

сделано предположение, что при вагинальном введении эстрогенов риск ИМ и инсульта не возрастает. Помимо способа введения, при комбинированной МГТ риск ССЗ может варьировать в зависимости от используемого типа прогестагена. Использование в комбинированной МГТ медроксипрогестерона ацетата увеличивало тромботический риск. Применение трансдермальной/вагинальной формы МГТ с использованием низких доз эстрогена и с правильным выбором прогестерона (например, микронизированного прогестерона) может снижать риск ВТЭ, даже когда МГТ начинается ближе к наступлению менопаузы. Ограничениями этого анализа для внедрения в клиническую практику являются низкое или умеренное качество доказательств, основанное преимущественно на результатах наблюдательных исследований, отсутствие оценки риска неблагоприятных исходов отдельно для первичной и вторичной профилактики ССЗ. В метаанализе не изучалось влияние некоторых современных прогестагенов в комбинированной МГТ (например, дроспиренон) и большая ее продолжительность с учетом соблюдения «временной гипотезы» назначения.

Более аргументированным выглядит метаанализ J. E. Kim и соавторов (2020), в который было включено уже 26 РКИ и 47 наблюдательных исследований [25]. Было определено, что МГТ в целом, как по данным РКИ, так и по результатам наблюдательных исследований, значимо не увеличивала риск общей, сердечно-сосудистой смерти, ИБС и ИМ (в наблюдательных исследованиях риск ИМ снижался) независимо от режима, времени старта, длительности МГТ и наличия ССЗ, несмотря на то, что в РКИ женщины были старше и исходно у них чаще регистрировалась сердечно-сосудистая патология (табл. 3). Для улучшения качества доказательной базы по влиянию МГТ на частоту развития сердечно-сосудистых событий авторами был выполнен отдельный анализ 26 РКИ в зависимости от режима, времени начала, длительности МГТ и наличия ССЗ. Тем более, что для всех показателей P неоднородности в РКИ было более 0,05 (табл. 4). Анализ показал, что назначение МГТ женщинам в возрасте до 60 лет и длительностью менопаузы менее 10 лет при отсутствии ССЗ обеспечивало значимое снижение относительного риска (ОР) сердечно-сосудистой смертности на 74%. Увеличение риска инсульта наблюдалось только при позднем назначении комбинированной МГТ при наличии ССЗ и длительностью терапии более 5 лет. ОР тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не зависел от режима МГТ, но увеличивался, если любая МГТ назначалась поздно, длительно при наличии ССЗ. Только комбинированная МГТ увеличивала риск ВТЭ при позднем назначении при

Таблица 3

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Исходы	РКИ (n = 26, длительность 3,4 года)				Наблюдательные исследования (n = 47, длительность 6,8 лет)			
	Число исследований	ОР (95% ДИ)	I ² (%)	P для неоднородности	Число исследований	ОР (95% ДИ)	I ² (%)	P для неоднородности
Общая смертность	17	1,00 (0,96–1,04)	0,0	0,61	15	0,90 (0,79–1,02)	88,7	< 0,01
Сердечно-сосудистая смерть	11	0,96 (0,83–1,12)	39,5	0,09	6	0,81 (0,61–1,07)	32,9	0,19
Инсульт	13	1,14 (1,04–1,25)	0,0	0,98	13	0,98 (0,85–1,13)	71,4	< 0,01
ВТЭ	15	1,70 (1,33–2,16)	2,0	0,43	12	1,32 (1,13–1,54)	63,0	< 0,01
ТЭЛА	8	1,26 (1,06–1,50)	20,7	0,27	4	1,44 (1,17–1,76)	0,0	0,77
ИМ	17	1,04 (0,94–1,14)	0,0	0,51	10	0,79 (0,75–0,84)	0,0	0,89
ИБС	5	1,02 (0,94–1,10)	0,0	0,43	7	0,91 (0,72–1,15)	75,4	< 0,01
Стенокардия	8	0,95 (0,84–1,08)	14,3	0,32	1	1,11 (0,86–1,43)	–	–
Реваскуляризация	7	0,96 (0,87–1,06)	14,1	0,32	0	–	–	–

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ВТЭ — венозные тромбозы; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; I² — индекс для количественной оценки степени гетерогенности в метаанализе.

наличии ССЗ независимо от длительности ее применения. В этом же метаанализе авторы показали, что взаимосвязь способа назначения МГТ с риском развития сердечно-сосудистых событий определялась только по данным наблюдательных исследований, не всегда с хорошим качеством полученных результатов и большой неоднородностью групп, что аргументирует невозможность пока интерполировать эти выводы в реальную клиническую практику и требует изучения этого вопроса в РКИ (табл. 5). Отдельный метаанализ 47 наблюдательных исследований показал, что ОР инсульта статистически значимо увеличивался на 24% у женщин, получавших пероральную МГТ, тогда как снижение ОР инсульта наблюдалось у женщин, получавших МГТ при использовании другого пути введения на 14%. Комбинированная пероральная МГТ, особенно при наличии ССЗ, увеличивала ОР ВТЭ даже если была начата своевременно. МГТ, применяемая не пероральным путем, независимо от режима, времени старта, наличия или отсутствия ССЗ снижала ОР развития ИМ. Последний вывод особенно привлекателен для дальнейшего изучения в целях определения возможности применения МГТ у женщин с ИБС и после ИМ.

Более ранние кокрейновские метаанализы показали, что применение МГТ, как в первичной, так и во вторичной профилактике, увеличивало риск развития инсульта, ВТЭ, ТЭЛА [4, 29].

Самый большой систематический обзор эффективности МГТ, с позиций влияния на клиническую симптоматику и риска развития неблагоприятных событий, включающих не только сердечно-сосудистые осложнения, был выполнен G. Q. Zhang и соавторами (2021), в который было включено 60 систематических обзоров, 102 метаанализа РКИ и 38 обсервационных исследований со 102 клиническими исходами [1]. В метаанализах РКИ монотерапия эстрогенами продемонстрировала снижение сердечно-сосудистой смертности, но МГТ в целом увеличивала ОР инсульта на 17% (17 РКИ, 37272 женщины, 95% ДИ от 1,05 до 1,29, $p = 0,027$), а также частоты и рецидивов ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, нефатального инсульта, тромбоза глубоких вен. В метаанализах обсервационных исследований МГТ увеличивала ОР ТЭЛА. Данный систематический обзор имеет ряд серьезных ограничений: невозможность учесть различные эффекты МГТ в зависимости от типа, дозы, состава, продолжительности применения, способа введения и старта терапии, а также принять во внимание качество отдельных исследований.

Имеется ограниченное количество наблюдательных исследований, в которых предпринимаются усилия показать влияние различных прогестагенов

в составе комбинированной МГТ на риск развития сердечно-сосудистых событий [30–35].

Прогестагены включают природный прогестерон, дидрогестерон (стереоизомер прогестерона) и ряд синтетических соединений. Некоторые исследователи предполагают, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон, по-видимому, являются самыми безопасными вариантами, с меньшим риском ССЗ, ВТЭ и рака молочной железы по сравнению с другими прогестагенами, и могут рассматриваться как вариант первого выбора для использования в «особых ситуациях», таких как СД, ожирение, курение и наличие прочих факторов ССР [31]. Однако эти прогестагены в большинстве РКИ и наблюдательных исследований, а также в метаанализах, изучались в сравнении с плацебо, а не с другими прогестагенами, и чаще с позиций риска развития ВТЭ [32–34].

Так, на основании базы данных CPRD (QResearch или Clinical Practice Research Datalink) Великобритании был проведен анализ влияния различных режимов комбинированной МГТ на риск развития ВТЭ среди 391494 женщин в возрасте 40–79 лет в течение 19 лет [35]. По сравнению с отсутствием воздействия, применение конъюгированных лошадиных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом показало самый высокий риск ВТЭ (ОР 2,10, 95% ДИ 1,92 до 2,31), а эстрадиол с дидрогестероном не продемонстрировал статистически значимого его увеличения (ОР 1,18, 95% ДИ 0,98 до 1,42).

Один из прогестагенов, широко используемый в настоящее время в клинической практике, — дроспиренон, является производным 17 α -спиронолактона и обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами. Антиминералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона, антиандрогенная — в 5–10 раз сильнее, чем у прогестерона [36]. Дроспиренон в составе комбинированной МГТ с эстрадиолом продемонстрировали преимущества в первичной профилактике артериальных тромбозов (ИМ, инсульт) в сравнении с любой другой комбинированной МГТ у 30597 женщин в наблюдательном исследовании EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women Taking HRT) длительностью около 8,5 лет [37]. Дроспиренон в комбинации с эстрадиолом снижал ОР артериальных тромбозов на 50% (95% ДИ 0,3–0,8) в сравнении с любой другой пероральной комбинированной МГТ. Риск ВТЭ при использовании комбинации эстрадиола с дроспиреноном был не выше, чем при применении любой другой МГТ. Необходимость инициации антигипертензивного лечения после начала МГТ

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ РЕЖИМА, ВРЕМЕНИ СТАРТА,
ДЛИТЕЛЬНОСТИ И НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Событие	Подгруппа	Число РКИ	ОР (95% ДИ)
Общая смертность			
Режим	Эстрогены	5	0,96 (0,90–1,03)
	Комбинированная МГТ	8	1,03 (0,97–1,08)
Длительность	< 5 лет	12	1,10 (0,94–1,29)
	≥ 5 лет	5	0,99 (0,91–1,07)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	4	0,78 (0,57–1,07)
	Поздно	15	1,00 (0,96–1,05)
Наличие ССЗ	С	11	1,00 (0,96–1,04)
	Без	6	0,76 (0,51–1,15)
Сердечно-сосудистая смертность			
Режим	Эстрогены	4	0,96 (0,85–1,07)
	Комбинированная МГТ	4	1,04 (0,94–1,15)
Длительность	< 5 лет	7	0,83 (0,56–1,22)
	≥ 5 лет	4	0,98 (0,83–1,16)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	1	0,26 (0,11–0,64)
	Поздно	10	1,01 (0,93–1,08)
Наличие ССЗ	С	10	1,01 (0,93–1,08)
	Без	1	0,26 (0,11–0,64)
Инсульт			
Режим	Эстрогены	4	1,15 (0,98–1,34)
	Комбинированная МГТ	7	1,14 (1,01–1,29)
Длительность	< 5 лет	9	1,21 (0,91–1,63)
	≥ 5 лет	4	1,13 (1,03–1,25)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	5	1,33 (0,91–1,93)
	Поздно	10	1,17 (1,01–1,37)
Наличие ССЗ	С	9	1,14 (1,04–1,26)
	Без	4	1,05 (0,63–1,78)
ВТЭ			
Режим	Эстрогены	4	1,33 (0,89–1,99)
	Комбинированная МГТ	7	2,28 (1,64–3,18)
Длительность	< 5 лет	10	1,93 (1,10–3,36)
	≥ 5 лет	5	1,65 (1,26–2,15)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	2	0,69 (0,25–1,93)
	Поздно	13	1,79 (1,39–2,29)
Наличие ССЗ	С	9	1,67 (1,29–2,17)
	Без	6	1,87 (0,71–4,94)

Продолжение таблицы 4

Событие	Подгруппа	Число РКИ	ОР (95 % ДИ)
ТЭЛА			
Режим	Эстрогены	3	1,14 (0,88–1,49)
	Комбинированная МГТ	3	2,09 (0,93–4,70)
Длительность	< 5 лет	3	1,89 (0,72–4,92)
	≥ 5 лет	5	1,25 (1,05–1,48)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	1,73 (0,87–3,42)
	Поздно	7	1,88 (1,28–2,78)
Наличие ССЗ	С	5	1,24 (1,05–1,48)
	Без	3	2,08 (0,34–12,59)
ИМ			
Режим	Эстрогены	4	1,02 (0,87–1,19)
	Комбинированная МГТ	7	1,06 (0,94–1,20)
Длительность	< 5 лет	12	1,03 (0,69–1,55)
	≥ 5 лет	5	1,02 (0,89–1,17)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	5	0,74 (0,50–1,11)
	Поздно	14	1,00 (0,86–1,17)
Наличие ССЗ	С	10	1,04 (0,94–1,14)
	Без	7	1,00 (0,43–2,29)
ИБС			
Режим	Эстрогены	2	0,93 (0,81–1,07)
	Комбинированная МГТ	4	1,05 (0,96–1,15)
Длительность	< 5 лет	2	1,02 (0,80–1,30)
	≥ 5 лет	3	1,01 (0,93–1,10)
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	0,94 (0,66–1,33)
	Поздно	4	1,00 (0,87–1,14)
Наличие ССЗ	С	4	1,01 (0,93–1,09)
	Без	1	1,12 (0,90–1,40)

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВТЭ — венозные тромбозы; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

была значительно ниже для женщин, использующих дроспиренон в комбинации с эстрадиолом по сравнению с другими вариантами МГТ за счет его антиальдостеронового действия.

Высокий ССР у большинства женщин менопаузального возраста определяется не столько наличием кардиальной патологии, сколько стратификацией с учетом факторов ССР без атеросклеротических ССЗ, что часто с позиций терапевтов и кардиологов ограничивает возможность применения МГТ, несмотря на их коррекцию.

По данным российского наблюдательного исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний), в которое было включено 9737 женщин из 12 регионов Российской Федера-

ции, было выявлено, что среди участниц в возрасте 45–64 лет повышение артериального давления (АД) регистрировалось в 39,1–55,5%, гиперхолестеринемия — в 69,7–77,8%, курение — 12,0–5,9%, ожирение — в 40,9–52,1%, СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе — 4,4–10,6% случаев [38].

Есть данные, что ожирение у физически неактивных женщин в возрасте как младше 60 лет, так и старше 60 лет увеличивает риск смерти на 25% [39].

В описательном обзоре А. Э. Протасовой и соавторов (2019) было отмечено, что назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет и борьба с избыточной массой тела снижают общую смертность на 30–52% и способ-

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА, ДЛИТЕЛЬНОСТИ, ВРЕМЕНИ СТАРТА,
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(МЕТААНАЛИЗ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Событие	Подгруппа	Число исследований	ОР (95% ДИ)	P для неоднородности
Общая смертность				
Режим	Эстрогены	7	0,85 (0,77–0,95)	0,02
	Комбинированная МГТ	7	0,61 (0,34–1,09)	< 0,01
Длительность	< 5 лет	2	0,65 (0,25–1,64)	< 0,01
	≥ 5 лет	2	0,81 (0,50–1,30)	< 0,01
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	8	0,68 (0,51–0,92)	< 0,01
	Поздно	6	0,94 (0,73–1,21)	< 0,01
Путь введения	Пероральный	2	1,01 (0,94–1,08)	0,75
	Другой	3	0,83 (0,65–1,07)	0,14
Наличие ССЗ	С	3	1,26 (0,34–4,64)	< 0,01
	Без	12	0,89 (0,78–1,01)	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	12	0,89 (0,78–1,01)	< 0,01
	Плохое	3	1,26 (0,34–4,64)	< 0,01
Инсульт				
Режим	Эстрогены	9	1,02 (0,90–1,16)	< 0,01
	Комбинированная МГТ	6	1,05 (0,81–1,35)	< 0,01
Длительность	< 5 лет	3	1,11 (1,04–1,18)	0,43
	≥ 5 лет	2	1,22 (1,16–1,29)	0,30
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	4	0,81 (0,62–1,06)	0,28
	Поздно	6	0,91 (0,69–1,19)	0,03
Путь введения	Пероральный	5	1,24 (1,11–1,39)	0,09
	Другой	5	0,86 (0,77–0,96)	0,91
Наличие ССЗ	С	3	1,19 (0,27–5,26)	< 0,01
	Без	10	1,00 (0,88–1,14)	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	10	0,99 (0,87–1,14)	< 0,01
	Плохое	3	1,27 (0,40–4,02)	0,01

Продолжение таблицы 5

Событие	Подгруппа	Число исследований	ОР (95 % ДИ)	Р для неоднородности
ВТЭ				
Режим	Эстрогены	8	0,93 (0,79–1,08)	0,51
	Комбинированная МГТ	6	2,21 (1,51–3,22)	< 0,01
Длительность	< 5 лет	4	1,23 (1,02–1,47)	0,88
	≥ 5 лет	2	1,19 (0,95–1,51)	0,39
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	6	1,55 (1,26–1,92)	0,20
	Поздно	5	1,27 (0,87–1,86)	< 0,01
Путь введения	Пероральный	9	1,41 (1,19–1,67)	< 0,01
	Другой	7	0,81 (0,60–1,09)	< 0,01
Наличие ССЗ	С	0		
	Без	12	1,32 (1,13–1,54)	< 0,01
Качество исследования	Хорошее	10	1,28 (1,08–1,51)	< 0,01
	Плохое	2	1,60 (1,15–2,22)	0,35
ИМ				
Режим	Эстрогены	9	0,85 (0,79–0,91)	0,67
	Комбинированная МГТ	8	0,77 (0,71–0,84)	0,27
Длительность	< 5 лет	3	0,91 (0,73–1,12)	0,54
	≥ 5 лет	2	0,51 (0,34–0,76)	0,32
Время начала	Рано: до 60 лет, менее 10 лет	3	0,78 (0,62–0,98)	0,80
	Поздно	4	0,79 (0,73–0,84)	0,68
Путь введения	Пероральный	2	0,87 (0,57–1,32)	0,01
	Другой	3	0,75 (0,60–0,93)	0,45
Наличие ССЗ	С	1	0,84 (0,72–0,98)	
	Без	9	0,79 (0,74–0,84)	0,88
Качество исследования	Хорошее	7	0,78 (0,73–0,84)	0,78
	Плохое	3	0,84 (0,74–0,95)	0,89

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВТЭ — венозные тромбозы; ИМ — инфаркт миокарда.

ствуют первичной профилактике ряда злокачественных опухолей, в том числе рака молочной железы, СД 2-го типа и ССЗ. В дополнение к назначению МГТ должны быть рекомендованы изменение образа жизни с целью контроля массы тела и повышения физической активности [40].

Действительно, у женщин менопаузального возраста с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) возрастает риск рака эндометрия, молочных желез и яичников за счет увеличения продукции эстрогенов в жировой ткани, что активирует пролиферативные процессы [41].

В ряде рекомендаций отмечено, что ожирение не является противопоказанием для МГТ, но для защиты эндометрия следует использовать прогестерон или прогестаген [14–20]. Возможность добавить низкодозный трансдермальный эстрадиол следует рассматривать на индивидуальной основе, уравновешивая интенсивность симптомов с риском рака эндометрия.

Систематический обзор 13 наблюдательных исследований и РКИ, в котором приняли участие 191762 женщины, показал, что при наступлении ранней менопаузы (40–45 лет) риск развития СД 2-го типа увеличивается на 12 % (95 % ДИ 1,01–1,20), при наступлении преждевременной менопаузы (до 40 лет) — на 53 % (95 % ДИ 1,03–2,27) [42].

Инсулинорезистентность и СД 2-го типа в настоящее время у женщин в менопаузе рассматривается как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых событий и фатальных исходов, связанных с ними, даже более значимый, чем у мужчин того же возраста [43]. Это связано с тем, что у женщин в период менопаузы более выражено ожирение и более низкая физическая активность, чем у мужчин того же возраста.

Поскольку СД 2-го типа расценивается как фактор ССР, это ограничивает назначение МГТ у данной категории больных, несмотря на то, что имеются доказательства ее благоприятного влияния на течение СД 2-го типа. Так, в одном из метаанализов, в который были включены такие важные РКИ, как WHI, PEPI (Post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions), HERS и другие, было показано, что у женщин с СД 2-го типа, получающих МГТ, резистентность к инсулину снижается на 36 % по данным динамики такого показателя, как индекс НОМА-IR [44]. Помимо контроля гликемии на фоне МГТ, отмечено также улучшение таких факторов ССР, как повышенное АД, дислипидемия, агрегация и адгезия форменных элементов крови.

В метаанализе 3 больших проспективных наблюдательных исследований, в который было включено 2917 женщин в постменопаузе с предиабетом и СД 2-го типа, выявлено, что применение МГТ в течение 15 лет наблюдения взаимосвязано со снижением ОР инсульта на 16 % (95 % ДИ 0,76–0,98), ИБС — на 15 % (95 % ДИ 0,74–0,98), атеросклеротических ССЗ — на 17 % (95 % ДИ 0,73–0,95) среди женщин европеоидной расы [45].

В международных и российских рекомендациях МГТ рекомендуется женщинам менопаузального возраста с СД 2-го типа или отягощенной наследственностью по СД в связи с тем, что такой метод лечения симптомов менопаузы тормозит развитие

или прогрессирование нарушений углеводного обмена [14–20].

Менопауза является самостоятельным фактором риска развития атерогенной дислипидемии, избыточного синтеза жирных кислот, провоспалительных цитокинов, запускающих механизмы атерогенеза [46].

МГТ не является противопоказанием при выявлении дислипидемии у женщин менопаузального возраста, даже при ее тяжелых наследственных формах [14–20].

В метаанализе G. Nie и соавторов (2022), в который было включено 73 РКИ, предложен выбор МГТ у женщин с дислипидемиями [47]. Было определено, что МГТ играет положительную роль в липидном профиле у женщин в постменопаузе, в то время как для женщин с гипертриглицеридемией низкие дозы или трансдермальные формы эстрогенов будут более безопасным выбором. Кроме того, применение комбинированной МГТ характеризовалось тем, что наличие прогестагена снижает эффективность эстрогена в коррекции липидных нарушений.

В описательном обзоре Н. М. Подзолковой и соавторов (2019) приводятся данные РКИ, которые доказывают высокую эффективность МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин, особенно в ранней постменопаузе [48].

В зависимости от ССР для достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности практически всегда необходимо соблюдение не только диетических рекомендаций, но и назначение статинов, обеспечивающих первичную профилактику ИБС, ИМ и инсульта, как было показано в наблюдательном исследовании M. G. Nanna и соавторов (2019) [49]. Исследователи продемонстрировали, что женщины значительно реже, чем мужчины, принимали статины, использовали более низкие дозы, прерывали лечение.

Ряд клиницистов высказывают опасения по поводу комбинированного применения МГТ и статинов у женщин в период менопаузы из-за риска побочных эффектов. Однако анализ большого регистра в Швеции, в который было включено 40958 женщин, принимающих статины, 2862 из которых получали МГТ, в течение 4 лет наблюдения показал, что комбинированное лечение МГТ и статинами снижает риск общей смерти на 47 % (95 % ДИ, 0,34–0,81), как в первичной, так и во вторичной профилактике, и не связано с риском любых сердечно-сосудистых событий [50].

Курение — еще один из важнейших факторов ССР у женщин. У пациенток с преждевременной менопаузой в сравнении с женщинами, не курящими в возрасте до 60 лет, курение увеличивает риск сердечно-

сосудистых событий на 88% (95% ДИ 1,62–2,20; $p < 0,0001$), у женщин с ранней менопаузой — на 40% (95% ДИ 1,27–1,54; $p < 0,0001$) [51]. Чем больше длительность курения, тем выше риск неблагоприятных событий у женщин в период менопаузы [52]. Несмотря на то, что в мире произошло значительное сокращение числа курящих, смертность от курения для обоих полов сблизились до уровня, который остается высоким [53]. Поэтому принципиально важной рекомендацией для женщин в период менопаузы, особенно получающей МГТ, является рекомендация прекращения курения, прежде всего, для снижения риска ССЗ и смертности. Следует отметить, что использование электронных сигарет не является решением проблемы борьбы с курением, так как их применение увеличивает риск ИМ на 79% (95% ДИ = 1,20–2,66; $p = 0,004$) [54]. Одним из эффективных методов борьбы с курением у женщин в перименопаузе может быть выбран препарат варениклин, который является частичным агонистом $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, стимулирующим высвобождение дофамина. В сравнении с мужчинами в метаанализе 16 РКИ, в котором участвовало 6710 курильщиков, было показано, что варениклин на 46% более эффективен у женщин в конце лечения, и в течение 24 месяцев женщины отказывались от курения на 31% чаще в сравнении с мужчинами [55].

Менопауза взаимосвязана с риском развития и прогрессирования АГ у женщин, что, в свою очередь увеличивает частоту ССЗ в этот период жизни женщины [56]. Причем чем раньше наступает менопауза, тем выше риск развития как АГ, так и ИБС, инсульта и смертельных исходов.

По данным метаанализа 15 наблюдательных исследований, в который было включено 301438 женщин, при преждевременной менопаузе до 40 лет риск ССЗ увеличивался на 55% (95% ДИ 1,38–1,73; $p < 0,0001$), при ранней менопаузе (40–44 года) — на 30% (95% ДИ 1,22–1,39; $p < 0,0001$), при менопаузе в возрасте 45–49 лет — на 12% (95% ДИ 1,07–1,18; $p < 0,0001$) в сравнении с пациентками, у которых менопауза наступила в возрасте 50–51 год [52]. Ранняя менопауза увеличивает риск развития АГ на 10% (95% ДИ 1,01–1,19; $p = 0,03$), как показано в одном из последних систематических обзоров наблюдательных исследований [57].

АГ, как фактор ССР, не является противопоказанием к назначению МГТ, как представлено в международных и российских рекомендациях [14–20]. И. Е. Чазова и соавторы (2008) одними из первых в России подготовили консенсус по ведению женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе, в котором показали возможность применения дроспиренонсодержащей МГТ у женщин с АГ [58].

В одном из наблюдательных исследований было показано, что МГТ не только не влияет на уровень АД, но даже может снизить риск развития АГ (OR = 0,59; 95% ДИ: 0,41–0,85) по сравнению с теми, кто никогда ее не использовал [59]. Следует учесть, что в представленном исследовании в большинстве случаев МГТ была начата в возрасте 59 лет или раньше, в течение 10 лет после наступления менопаузы, и ее использование длилось до пяти лет.

Среди патогенетических механизмов развития АГ и ССЗ в период менопаузы, связанных с дефицитом эстрогенов и относительным увеличением андрогенных эффектов, большое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [60].

В связи с этим среди препаратов прогестагенов при использовании комбинированной МГТ для женщин с АГ большое значение имеет применение дроспиренона, который является производным от спиронолактона, подавляет выработку альдостерона [61]. Препарат, используемый в сверхнизких дозах, не является калийсберегающим диуретиком, представляет собой нейромодулятор в отношении РААС и обладает собственным антигипертензивным эффектом. Так, в РКИ, в котором участвовало 1147 женщин, комбинированная терапия эстрадиолом и дроспиреноном при исходно повышенном АД (≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.) в сравнении с монотерапией эстрадиолом обеспечила через 28 недель лечения снижение систолического АД в среднем на 11 мм рт. ст., диастолического АД — на 9,4 мм рт. ст. [62]. При этом у женщин с низким и нормальным АД дроспиренон не вызывал эпизодов гипотензии и негативных гемодинамических реакций.

Кокрейновский метаанализ 5 РКИ показал, что применение дроспиренона в комбинации с эстрадиолом у 1121 женщины с АГ в период менопаузы обеспечивает статистически значимое снижение как офисного, так и среднесуточного АД без увеличения риска гиперкалиемии [63]. Частота побочных эффектов при использовании дроспиренона в комбинации с эстрадиолом была низкой и сопоставимой с плацебо.

Хорошо известно, что АГ взаимосвязана с поражением органов-мишеней. Поэтому вызывает большой интерес, как МГТ может влиять на риск развития и прогрессирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической болезни почек (ХБП), когнитивных нарушений и деменции, увеличения артериальной жесткости и развития атеросклероза [64–75].

По данным наблюдательного исследования С. Jianshu и соавторов (2021), частота ГЛЖ увеличивается у женщин в перименопаузе и достигает

45,5%, как за счет снижения 17-β эстрадиола, так и за счет увеличения индекса свободных андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны [64]. В одном из последних обзоров собрано крайне ограниченное количество данных, посвященных протективному действию 17-β эстрадиола и его рецепторов в отношении регресса ГЛЖ [65]. Предполагается, что 17-β эстрадиол и его агонисты модулируют экспрессию белка ситруина 1, который способен подавлять воспаление, апоптоз, реакции на окислительный стресс и ГЛЖ. Клинических данных о влиянии прогестагенов или комбинированной МГТ на регресс ГЛЖ у женщин с АГ в менопаузе не было найдено.

Известно, что у женщин в менопаузе артериальная жесткость, как показатель субклинического атеросклероза, увеличивается, особенно при наличии АГ. Так, по данным обсервационного исследования, в который было включено 336 женщин в дебюте менопаузы и длительностью $2,3 \pm 0,5$ года наблюдения, было определено, что ежегодное процентное изменение (95% ДИ) скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, как валидизированного показателя артериальной жесткости, увеличивалось на 7,5% (от 4,1% до 11,1%) в течение первого года менопаузы и было значительно больше, чем в период пременопаузы [66]. Увеличение артериальной жесткости у женщин в менопаузе является прогностически неблагоприятным. Так, по данным ретроспективного наблюдательного исследования, в которое было включено 2917 женщин в менопаузе (возраст > 55 лет) без явных ССЗ, было выявлено, что при увеличении скорости пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте на каждые 100 см/с ОР сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, инсульта и коронарной реваскуляризации увеличивался на 15% (95% ДИ 1,08–1,22; $P < 0,001$) [67].

В работе И. А. Салова и соавторов (2018) было показано, что раннее и длительное применение дроспиренонсодержащей МГТ у женщин менопаузального периода оказывает более выраженное положительное влияние на жесткость сосудистой стенки [68].

Вопрос о влиянии МГТ на артериальное remodelирование у женщин с АГ в менопаузе носит дискуссионный характер.

В РКИ KEEPS (Kronar Early Estrogen Prevention Study) изучалось влияние пероральных лошадиных эстрогенов в дозе 0,45 мг в день в сравнении с трансдермальным 17-β эстрадиолом в дозе 50 мкг в день и плацебо на прогрессирование коронарной кальцификации как показателя субклинического атеросклероза, среди 727 женщин с ранней менопаузой в течение 48 месяцев [69]. Авторы сделали вывод,

что у женщин с ранней менопаузой трансдермальный 17-β эстрадиол может увеличить прогрессирование коронарной кальцификации в сравнении с пероральными лошадиными эстрогенами и плацебо.

В другом РКИ была оценена эффективность как монотерапии эстрогенами (пероральный микронизированный 17-β эстрадиол 1 мг/сут) при гистерэктоми, так и комбинированной МГТ (4% вагинальный микронизированный гель прогестерона 45 мг/день в течение 10 дней каждый месяц дополнительно к режиму эстрадиола) в отношении торможения прогрессирования субклинического атеросклероза общей сонной артерии по данным трехмерного дуплексного сканирования среди 643 женщин в зависимости от длительности МГТ [70]. Исследователи показали, что МГТ, в первую очередь с пероральным эстрадиолом, принимаемая в течение 6 лет после менопаузы, уменьшала атерогенное прогрессирование морфологических показателей, отражающих структуру артериальной стенки, у здоровых женщин в постменопаузе.

Следовательно, влияние МГТ на риск развития и прогрессирование атеросклеротического процесса зависит от режима, структуры и длительности лечения, что требует дальнейшего изучения.

В РКИ WHI было продемонстрировано, что ХБП регистрировалась у 5,6% женщин в менопаузе [71]. Женщины в менопаузе с ХБП были старше, имели более высокую частоту АГ, СД, гиперлипидемии, ожирения, гиподинамии и ССЗ, реже использовали МГТ, чем пациентки без ХБП. Наличие ХБП у женщин в менопаузе увеличивало риск общей смерти на 74%, ИБС на 60%, цереброваскулярных событий на 52%.

Несколько исследований продемонстрировали нефропротекторное действие эстрогена. В одном из последних регистров в Корее, в который было включено 1460311 женщин с различной длительностью применения МГТ, а также без ее использования, было найдено, что у 4905 участниц в течение 9 лет наблюдения развилась терминальная стадия ХБП [72]. При этом было обнаружено, что участниц, принимающих МГТ, ОР терминальной ХБП был ниже на 30% независимо от длительности ее приема. Авторы регистра даже сделали вывод о возможности применения МГТ у женщин в период менопаузы с позиций профилактики прогрессирования ХБП.

Ранние когнитивные нарушения и деменция — это еще один показатель поражения органов-мишеней при АГ у женщин в период менопаузы. В большом южнокорейском регистре среди 209588 женщин в возрасте 40 лет и старше в течение 7,72 года наблюдения сосудистая деменция была зарегистрирована у 1,44%, болезнь Альцгеймера — у 11,24% больных

[73]. В согласительном документе Северо-Американского общества по менопаузе, опубликованном в июле 2022 года, подчеркивается, что для женщин, которые начинают МГТ более чем через 10 лет после наступления менопаузы или в возрасте старше 60 лет, соотношение пользы и риска представляется менее благоприятным из-за более высоких абсолютных рисков не только ИБС, инсульта, ВТЭ, но и деменции [74]. С другой стороны, МГТ в течение менее 2 лет после менопаузы ассоциирована со снижением ОР развития болезни Альцгеймера на 16% (95% ДИ, 0,79–0,89), в течение 2–5 лет — на 20% (95% ДИ, 0,74–0,88), в течение 5 и более лет — на 22% (95% ДИ, 0,71–0,85); сосудистой деменции на 18% (95% ДИ, 0,71–0,96), 19% (95% ДИ, 0,64–1,02) и 39% (95% ДИ, 0,47–0,79) соответственно, как определено в одном из проспективных наблюдательных исследований [75]. Но ряд исследователей считают, что при назначении МГТ для улучшения когнитивных функций требуется особая осторожность для носителей аллеля апополипротеина E ε4 [74].

Возможности применения менопаузальной гормональной терапии у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Одним из самых дискуссионных вопросов, касающихся назначения МГТ женщинам высокого ССР, является возможность ее использования при наличии ССЗ, таких как ИБС, перенесенный ИМ или инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и других, которые нередко рассматриваются как противопоказание к назначению МГТ, особенно среди кардиологов и терапевтов.

С одной стороны, в российских рекомендациях абсолютными противопоказаниями для назначения МГТ являются только острые венозные тромбозы и тромбозэмболии, но в инструкции к некоторым препаратам МГТ в противопоказаниях или в разделе «с осторожностью» указано, например, «высокий риск венозных или артериальных тромбозов» [18–20, 76, 77].

Аргументами возможности применения МГТ независимо от ее режима и состава препаратов у женщин с ССЗ стали результаты большого Кокрейновского метаанализа 22 плацебо-контролируемых РКИ длительностью не менее 1 года, в который было включено 43637 женщин, часть из которых уже имели в анамнезе ИБС, тромбозэмболические события или инсульт [78]. Авторы показали, что МГТ независимо от ее режима и состава препаратов у больных с ССЗ в анамнезе не увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смерти, смерти от ИБС, ИМ, транзиторной ишемической атаки, инсульта, в том числе повторного, и даже не было найдено увели-

чение риска тромбоза глубоких вен голени и ТЭЛА, что, вероятно, связано с приемом большими препаратами для лечения ССЗ.

Долгое время оставался дискуссионным вопрос о возможности применения МГТ у женщин с ХСН, которая рассматривается в настоящее время как одна из главных причин смертельных исходов в популяции [79].

После очередного субанализа РКИ WHI ответ на этот вопрос был получен [80]. Оказалось, что МГТ (лошадиные конъюгированные эстрогены и мидроксипрогестерона ацетат) в сравнении с плацебо не увеличивает риск первой госпитализации из-за ХСН у всех женщин, в том числе с исходной недостаточностью кровообращения независимо от фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии.

Наступление менопаузы ассоциировано с риском развития фибрилляции предсердий (ФП). Так, в наблюдательном исследовании (n = 4638299) длительностью 6,3 года частота развития ФП составила 2,5% среди женщин в возрасте 45 лет и старше [81]. При развитии менопаузы в возрасте младше 45 лет риск ФП увеличивался на 8%, при длительности МГТ 2 года и больше — на 3%.

По данным когортного наблюдательного ретроспективного исследования J. Lee и соавторов (2021), была определена взаимосвязь МГТ с риском развития ФП у женщин в возрасте 45–60 лет без ССЗ в анамнезе [82]. При проведении многофакторного анализа ОР риск развития ФП был значительно выше среди женщин, принимающих в настоящее время МГТ (p < 0,001), и ниже среди тех, кто принимал ее в прошлом (p = 0,069). Применение комбинированной МГТ в прошлом обеспечило снижение ОР ФП (p = 0,027). Степень риска ФП варьировала в зависимости от конкретного типа совместного приема эстрогена и прогестагена.

Таким образом, МГТ не рекомендуется для снижения риска смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий, но и не увеличивает риск общей, сердечно-сосудистой смертности, ИБС и ИМ, как при первичной, так и при вторичной профилактике по данным метаанализов РКИ и наблюдательных исследований.

Величина и тип рисков, связанных с МГТ, включая инсульт и ВТЭ, встречаются редко (< 10 случаев на 10000 женщин), не являются уникальными для МГТ и сопоставимы с другими лекарственными препаратами.

Накопленные данные РКИ и наблюдательных исследований указывают на то, что кардиоваскулярные эффекты МГТ в период менопаузы определяются временем ее начала в соответствии с воз-

растом и временем после менопаузы, режимом, дозами, методом ведения, выбором прогестагенов, продолжительностью лечения, структурой и представительством факторов ССР, состоянием органов-мишеней и наличием ССЗ.

Поэтому стратегии применения МГТ должны быть персонализированными, принятие клинических решений о применении данного лечения в условиях высокого ССР должно осуществляться мультидисциплинарной командой, что позволит исключить как немотивированные запреты, так и назначения при наличии противопоказаний.

Следовательно, необходимо выделить три основных показания, когда при принятии решения о назначении МГТ гинекологу следует направить пациентку к кардиологу или терапевту для исключения противопоказаний:

1. При наличии у женщины факторов ССР (дислипидемия, гипергликемия, курение, ожирение, повышение АД) и поражения органов-мишеней (ГЛЖ, ХБП, атеросклероз периферических артерий), которые требуют коррекции;

2. При отсутствии контроля факторов ССР и прогрессировании поражения органов-мишеней, рекомендации по коррекции которых больной уже были даны, но она к ним не привержена или интенсивность вмешательства недостаточна;

3. При наличии ССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, артериальные тромбозы, ФП, ХСН), которые нередко требуют дополнительных лечебных воздействий с целью снижения риска неблагоприятного прогноза, связанного с этими заболеваниями, а не МГТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731
- Hirsch H, Manson JE. Menopausal symptom management in women with cardiovascular disease or vascular risk factors. *Maturitas.* 2022;161:1–6. doi:10.1016/j.maturitas.2022.01.016
- Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. Под ред. В. Н. Серова, С. В. Юрениной. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:210–21. doi:10.18565/aig.2021.3.210-221 [Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during peri- and postmenopausal women. Joint position of experts of ROAG, RAM, AGE, RAOP. Ed. by V. N. Serov, S. V. Yureneva. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;3:210–221. doi:10.18565/aig.2021.3.210-221. In Russian].
- Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G,

- Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835–1842. doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159–1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc.* 1998;280(7):605–613. doi:10.1001/jama.280.7.605
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(8):522–529. doi:10.1056/NEJM200008243430801
- Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost.* 2000;84(6):961–967.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Br Med J.* 2007;335(7613):239. doi:10.1136/bmj.39266.425069.AD
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288(3):321–333. doi:10.1001/jama.288.3.321
- Anderson GL, Kooperberg C, Geller N, Rossouw JE, Pettinger M, Prentice RL. Monitoring and reporting of the Women's Health Initiative randomized hormone therapy trials. *Clin Trials.* 2007;4(3):207–217. doi:10.1177/1740774507079252
- Burger HG, MacLennan AH, Huang KE, Castelo-Branco C. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. *Climacteric.* 2012;15(3):281–287. doi:10.3109/13697137.2012.655564
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *J Am Med Assoc.* 2017;318(10):927–938. doi:10.1001/jama.2017.11217
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728–753. doi:10.1097/GME.0000000000000921
- Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract.* 2017;23(7):869–880. doi:10.4158/EP171828.PS
- Lumsden MA, Davies M, Sarri G; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and management of menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205–1206. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2761.7-10

18. [Электронный ресурс]. URL: <https://geropharm.ru/uploads/file/менопauза-и-климактерическое-состояние-у-ghenschiny-kr-2021.pdf>
19. [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4452/metodicheskierekomendatsii_pszh.pdf
20. [Электронный ресурс]. URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопаузальная_гормонотерапия_и_сохранение_здоровья_женщин_в_зрелом_возрасте.pdf
21. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–e532. doi:10.1161/CIR.0000000000000912
22. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967–984. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(25):2372.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
24. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
25. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631. doi:10.1038/s41598-020-77534-9
26. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254:282–290. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005
27. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the timing hypothesis of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:123–131. doi:10.1016/j.ijcha.2019.01.001
28. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257–271. doi:10.1093/humupd/dmy039
29. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4
30. Mueck AO. Klinische beurteilung der gestagene in der menopausalen hormontherapie (MHT) [Clinical evaluation of progestogens used in Menopausal Hormone Therapy (MHT)]. *Ther Umsch*. 2021;78(8):447–455. [German] doi:10.1024/0040-5930/a001296
31. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S, Egarter C, Stute P, Römer T. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context*. 2020;9:2020–10–1. doi:10.7573/dic.2020-10-1
32. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(4):279–287. doi:10.1080/09513590.2021.2016692
33. Kaemmler LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events — a systematic review. *Climacteric*. 2022;25(4):327–336. doi:10.1080/13697137.2021.2022644
34. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(5):445–453. doi:10.1080/13697130902780853
35. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *Br Med J*. 2019;364: k4810. doi:10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *Br Med J*. 2019;364: 1162.
36. Muhn P, Fuhrmann U, Fritze-meier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:311–335. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb31386.x
37. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–356. doi:10.1080/13697137.2016.1183624
38. 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;14(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GB, Gagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):4–14. In Russian].
39. Min C, Yoo DM, Wee JH, Lee HJ, Byun SH, Choi HG. Mortality and cause of death in physical activity and insufficient physical activity participants: a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1469. doi:10.1186/s12889-020-09564-x
40. Протасова А. Э., Юренина С. В., Байрамова Н. Н., Комедина В. И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:43–48. doi:10.18565/aig.2019.5.43-48. [Protasova AE, Yureneva SV, Bayramova NN, Komedina VI. Menopause, obesity and comorbidity: possibilities of menopausal hormone therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:43–48. doi:10.18565/aig.2019.5.43-48. In Russian].
41. Bulun SE, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M et al. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;106(1–5):81–96. doi:10.1016/j.jsmb.2007.05.027
42. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. doi:10.1530/EJE-18-0602.
43. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F et al. Geschlechtsspezifische Aspekte bei prädiabetes und diabetes mellitus — klinische Empfehlungen (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):221–228. doi:10.1007/s00508-018-1421-1 [Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F et al. Sex and gender-specific aspects

- in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):221–228. doi:10.1007/s00508-018-1421-1. German].
44. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538–554. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
45. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA et al. Menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular events in women with prediabetes or type 2 diabetes: A pooled analysis of 2917 postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2022;344:13–19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.016
46. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients.* 2020;12(1):202. doi:10.3390/nu12010202
47. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:850815. doi:10.3389/fphar.2022.850815
48. Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена. *Consilium Medicum.* 2019;21(6):81–85. doi:10.26442/20751753.2019.6.190557 [Podzolkova NM, Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(6):81–85. doi:10.26442/20751753.2019.6.190557. In Russian].
49. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005562. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562
50. Berglind IA, Andersen M, Citarella A, Linder M, Sundström A, Kieler H. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause.* 2015;22(4):369–376. doi:10.1097/GME.0000000000000345
51. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019;4(11): e553–e564. doi:10.1016/S2468-2667(19)30155-0
52. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med.* 2018;15(11):e1002704. doi:10.1371/journal.pmed.1002704
53. Wensink M, Alvarez JA, Rizzi S, Janssen F, Lindahl-Jacobsen R. Progression of the smoking epidemic in high-income regions and its effects on male-female survival differences: a cohort-by-age analysis of 17 countries. *BMC Public Health.* 2020;20(1):39. doi:10.1186/s12889-020-8148-4
54. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med.* 2019;57(4):579–584. doi:10.1016/j.amepre.2018.05.004
55. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):1002–1011. doi:10.1093/ntr/ntv207
56. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C et al. Hot flash frequency and blood pressure: data from the study of women's health across the nation. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(12):1204–1209. doi:10.1089/jwh.2015.5670
57. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2020;135:74–79. doi:10.1016/j.maturitas.2020.03.006
58. Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е., Зайдиева Я. З., Майчук Е. Ю., Мычка В. Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Системные гипертензии. 2008;5(3):26–39. doi:10.26442/SG28819 [Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, Zaydieva YZ, Maychuk EY, Mychka VB et al. Management of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopausal women: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2008;5(3):26–39. doi:10.26442/SG28819. In Russian].
59. Ferreira-Campos L, Gabrielli L, Almeida MDCC, Aquino EML, Matos SMA, Griep RH et al. Hormone therapy and hypertension in postmenopausal women: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):905–913. doi:10.36660/abc.20210218
60. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1797–1813. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.033
61. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:59–62. doi:10.2147/cia.s4117
62. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause.* 2005;12(6):716–727. doi:10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1
63. Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, Lin X, Li NY, Paudel G et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(9):685–689. doi:10.1080/09513590.2016.1183629
64. Jianshu C, Qiongying W, Ying P, Ningyin L, Junchen H, Jing Y. Association of free androgen index and sex hormone-binding globulin and left ventricular hypertrophy in postmenopausal hypertensive women. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1413–1419. doi:10.1111/jch.14301
65. Hajjalizadeh Z, Khaksari M. The protective effects of 17- β estradiol and SIRT1 against cardiac hypertrophy: a review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):725–738. doi:10.1007/s10741-021-10171-0
66. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I et al. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: The SWAN Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(4):1001–1008. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313622
67. Kim M, Kim HL, Cho Y, Lim WH, Seo JB, Kim SH et al. Prognostic value of arterial stiffness in menopausal women. *Menopause.* 2022;29(5):573–579. doi:10.1097/GME.0000000000001948
68. Салов И. А., Толстов С. Н., Карагезян К. М., Ребров А. П. Изменение показателей артериальной ригидности при различных режимах менопаузальной гормональной терапии. Вопрос гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):25–32. doi:10.20953/1726-1678-2018-3-25-32 [Salov IA, Tolstov SN, Karagezyan KM, Rebrov AP. Changes in arterial rigidity in various modes of menopausal hormone therapy. *Issue of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(3):25–32. doi:10.20953/1726-1678-2018-3-25-32. In Russian].
69. El Khoudary SR, Zhao Q, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N et al. Effects of hormone therapy on heart

fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPS trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15): e012763. doi:10.1161/JAHA.119.012763

70. Karim R, Xu W, Kono N, Sriprasert I, Li Y, Yan M et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas.* 2022;162:15–22. doi:10.1016/j.maturitas.2022.02.007

71. Cheung KL, Stefanick ML, Allison MA, LeBlanc ES, Vitolins MZ, Shara N et al. Menopausal symptoms in women with chronic kidney disease. *Menopause.* 2015;22(9):1006–1011. doi:10.1097/GME.0000000000000416

72. Ahn SY, Choi YJ, Kim J, Ko GJ, Kwon YJ, Han K. The beneficial effects of menopausal hormone therapy on renal survival in postmenopausal Korean women from a nationwide health survey. *Sci Rep.* 2021;11(1):15418. doi:10.1038/s41598-021-93847-9

73. Kim H, Yoo J, Han K, Lee DY, Fava M, Mischoulon D et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):83. doi:10.1186/s13195-022-01026-3

74. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29(7):767–794. doi:10.1097/GME.0000000000002028

75. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal hormone therapy and the mind: the role of hormone replacement in the prevention and treatment of cognitive decline, dementia, and cognitive dysfunction of depression. *Harv Rev Psychiatry.* 2022;30(4):215–225. doi:10.1097/HRP.0000000000000339

76. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/anzelik-25548>

77. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>

78. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1): CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5

79. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Mehran R et al. Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure collaborative and Academic Research Consortium (HF-ARC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2175–2186. doi:10.1002/ejhf.2018

80. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjraht G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women's health initiative randomized trials. *J Card Fail.* 2019;S 1071–9164(19)30690–6. doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.006

81. Yang S, Kwak S, Kwon S, Lee HJ, Lee H, Park JB et al. Association of total reproductive years with incident atrial fibrillation, and subsequent ischemic stroke in women with natural menopause. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(11): e007428. doi:10.1161/CIRCEP.119.007428

82. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(23):5497. doi:10.3390/jcm10235497

Информация об авторах

Миронова Снежана Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, ORCID: 0000–0002–1788–4282, e-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.

Author information

Snezhana V. Mironova, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, ORCID: 0000–0002–1788–4282, e-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru;

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.1-06

Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

А. И. Чернявина, Н. М. Сюзева

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

Контактная информация:

Чернявина Анна Ивановна,
ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера»
Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000.
E-mail: anna_chernyavina@list.ru

*Статья поступила в редакцию
03.07.22 и принята к печати 11.07.22.*

Резюме

Цель исследования — определить предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии (АГ) у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР). **Материалы и методы.** В исследование было включено 94 пациента с леченой АГ низкого и умеренного ССР без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст — $42,24 \pm 8,08$ года. Пациентам проводилось обследование в соответствии с Рекомендациями по АГ Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020 год). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия маскированной ночной АГ. Первую группу составили 54 (57,4%) пациента с маскированной ночной АГ, вторую группу — 40 (42,6%) больных АГ и целевыми показателями офисного артериального давления (АД), АД по данным суточного мониторирования АД. **Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявлена прямая высокой степени зависимости связь между систолическим АД в ночное время и уровнем мочевой кислоты ($r = 0,62$, $p < 0,001$), прямая умеренная взаимосвязь с сердечно-лодыжечно-сосудистым индексом (CAVI1) ($r = 0,31$, $p = 0,002$), обратная умеренная взаимосвязь с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,47$, $p < 0,001$). При проведении логистического регрессионного анализа и построении ROC-кривой выявлены следующие предикторы развития маскированной ночной АГ: повышение мочевой кислоты более 389 мкмоль/л, снижение ЛПВП менее 1,49 ммоль/л, увеличение индекса CAVI1 более 6,9. **Заключение.** У эффективно леченных больных АГ умеренного и низкого ССР развитие маскированной ночной АГ ассоциировано с повышением уровня мочевой кислоты более 389 мкмоль/л независимо от пола, увеличением индекса CAVI1 более 6,9 и снижением уровня ЛПВП менее 1,49 ммоль/л.

Ключевые слова: предикторы, маскированная ночная артериальная гипертензия, низкий сердечно-сосудистый риск, умеренный сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Чернявина А. И., Сюзева Н. М. Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):376–385. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385

Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk

A. I. Chernyavina, N. M. Syuzeva
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:
Anna I. Chernyavina,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya street, Perm,
614000 Russia.
E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Received 03 July 2022;
accepted 11 July 2022.

Abstract

Objective. To determine the predictors of the development of masked nocturnal hypertension (HTN) in treated patients of low and moderate cardiovascular risk (CVR). **Design and methods.** The study included 94 patients with treated HTN of low and moderate CVR without verified cardiovascular diseases. The median age was $42,24 \pm 8,08$ years. Patients were examined in accordance with the Clinical guidelines on HTN of the Russian Society of Cardiology, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of masked nocturnal hypertension. The first group consisted of 54 (57,4%) patients with masked nocturnal hypertension, the second group — 40 (42,6%) patients with HTN and target indicators of office blood pressure (BP) and BP according to 24-hour BP monitoring. **Results.** A direct strong correlation between systolic BP at night and uric acid levels ($r = 0,62$, $p < 0,001$), a direct moderate relationship with the cardio-ankle-vascular index (CAVI1) ($r = 0,31$, $p = 0,002$), and an inverse moderate relationship with the concentration of high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) ($r = -0,47$, $p < 0,001$) were found. When conducting logistic regression analysis and constructing a ROC-curve, the following predictors of the development of masked nocturnal HTN were established: an increase in uric acid $> 389 \mu\text{mol/l}$, a decrease in HDL $< 1,49 \text{ mmol/l}$, an increase in the CAVI1 index $> 6,9$. **Conclusions.** In effectively treated patients with HTN with moderate and low CVR, the development of masked nocturnal HTN is associated with an increase in uric acid levels $> 389 \mu\text{mol/l}$, regardless of sex, an increase in the CAVI1 index $> 6,9$ and a decrease in HDL cholesterol levels $< 1,49 \text{ mmol/l}$.

Key words: predictors, masked nocturnal hypertension, low cardiovascular risk, moderate cardiovascular risk

For citation: Chernyavina AI, Syuzeva NM. Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):376–385. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385

Введение

Известно, что маскированная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется повышением амбулаторного артериального давления (АД), измененного вне медицинского учреждения. При этом у пациентов регистрируются нормальные показатели офисного (клинического) АД [1].

Маскированная АГ в настоящее время рассматривается как фенотип высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, а также поражения органов-мишеней, таких как сердце, почки и сосуды [2, 3].

По данным литературы, среди факторов риска развития маскированной АГ описаны возраст, муж-

ской пол, повышение индекса массы тела (ИМТ), курение и употребление алкоголя, дислипидемия [4–6].

Не вызывает сомнений тот факт, что наследственная предрасположенность и полиморфизм определенных генов играют роль в развитии АГ [7]. Кроме этого, наличие АГ взаимосвязано с возрастом и увеличением артериальной жесткости [8]. Тем не менее в отношении маскированной АГ в литературе имеются скудные сведения о том, что экспрессия определенных генов, пожилой возраст являются предикторами ее развития; ряд исследователей считают, что у молодых больных чаще наблюдается именно этот фенотип АГ [4, 5, 9]. Предикторы развития маскированной АГ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска (ССР) в литературе практически не представлены.

Таким образом, определение предикторов развития маскированной ночной АГ у леченых пациентов низкого и умеренного ССР является одним из перспективных направлений в кардиологии, обеспечивающих раннее выявление факторов риска ее развития, что позволит предотвратить поражение органов-мишеней, возникновение сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Цель исследования — определить предикторы развития маскированной ночной АГ у леченых пациентов низкого и умеренного ССР.

Материалы и методы

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

Проведено проспективное наблюдательное клиническое исследование.

Критерии включения в исследование были следующие: наличие верифицированной гипертонической болезни в анамнезе; постоянный прием антигипертензивной терапии, по показаниям — статинов; целевые показатели офисного АД и АД при домашнем измерении, среднедневные показатели АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) < 135/85 мм рт. ст., наличие умеренного и низкого риска по шкале SCORE.

В исследование не включались пациенты с вторичными формами АГ, гипертрофией левого желудочка, хронической болезнью почек, когнитивными нарушениями, гипертонической ретинопатией, при наличии в анамнезе ассоциированных клинических состояний и сахарного диабета 2-го типа, онколо-

гическими и другими заболеваниями, требующими постоянного специфического лечения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями, психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным.

Для оценки ССР использовали Российские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике (2017). У пациентов старше 40 лет ССР оценивали с помощью шкалы SCORE, у пациентов младше 40 лет применяли шкалу относительного риска. Среди факторов ССР определяли в крови концентрацию глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов, натрия, калия.

Всем пациентам было измерено офисное (клиническое) АД, проведено СМАД с помощью аппарата Card(X)plore (Meditech, Венгрия). Определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД).

Для верификации маскированной ночной АГ использовались следующие критерии: уровень среднедневного амбулаторного АД < 135/85 мм рт. ст., средненочного амбулаторного АД \geq 120/70 мм рт. ст. независимо от уровня среднесуточного амбулаторного АД при значении офисного АД < 140/90 мм рт. ст.

С целью исключения хронической болезни почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и определялось наличие повышенной экскреции альбумина/белка с мочой с помощью тест-полосок.

С целью исключения гипертрофии левого желудочка и хронической сердечной недостаточности проводилась эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона, объема левого предсердия и индекса массы миокарда левого желудочка, диастолической функции левого желудочка. Также определялась концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Expert Plus Microplate Reader (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием хронической сердечной недостаточности считали концентрацию NT-proBNP более 125 пг/мл.

Для исключения атеросклеротического поражения сонных и периферических артерий всем больным проводилось дуплексное ультразвуковое сканирование.

Для исключения гипертонической ретинопатии проводилась фундоскопия.

Для оценки функционального состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) (PWVcf), СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV) и индекс аугментации (R-AI).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. В зависимости от распределения данных для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD); при распределении, отличающемся от нормального, определялась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена.

Оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC — Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайн исследования, получением информированно-

го согласия, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

За 3 года на амбулаторном приеме врачом-кардиологом последовательно в исследование было включено 94 пациента трудоспособного возраста с леченой АГ низкого и умеренного ССР. Средний возраст пациентов составил $42,24 \pm 8,08$ года. Среди обследованных оказалось 58 (61,7%) мужчин и 36 (38,3%) женщин.

Больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 54 (57,4%) пациента с АГ, которые соответствовали критериям маскированной ночной АГ, вторую группу составили 40 (42,6%) больных с целевыми показателями офисного АД, среднесуточного, среднедневного и средненочного АД по данным СМАД.

Группы статистически значимо не отличались по структуре и тяжести сопутствующей терапии, по структуре и дозам постоянной медикаментозной терапии, показателям эхокардиографии, дуплексного ультразвукового сканирования сонных и периферических артерий, фундоскопии, результатам тестирования на альбуминурию.

Пациенты в группе с маскированной ночной АГ имели статистически значимо более высокие показатели среднесуточного, средненочного САД и ДАД по данным СМАД (табл. 1).

При сравнительном анализе между группами 27 клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных показателей, рассматриваемых как кандидаты-предикторы развития маскированной ночной АГ, 10 показателей имели статистически значимые различия. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только три показателя ($p < 0,001$). AUC составила 0,981 ($p < 0,001$), общая диагностическая эффективность составила 92,6% ($p < 0,05$).

Основные клинико-anamnestические показатели по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи между САД в ночное время и ИМТ, а также окружностью талии ($r = 0,24$, $p = 0,019$ и $r = 0,39$, $p < 0,001$ соответственно). При построении логистической регрессии данные показатели не показали прогностической значимости.

Лабораторные показатели по группам обследуемых представлены в таблице 3.

Несмотря на выявленную статистическую значимость различий между группами по таким показателям, как сывороточный креатинин, общий холестерин и ХС ЛПНП, при проведении корреля-

ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО, АМБУЛАТОРНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
САД офисное, мм рт. ст.	135,02 ± 3,09	134,16 ± 4,27	0,261
ДАД офисное, мм рт. ст.	84,76 ± 4,17	83,97 ± 3,72	0,343
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	140,14 ± 6,77	130,97 ± 3,66	< 0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	91,0 ± 8,09	81,11 ± 4,24	< 0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст.	134,09 ± 9,44	131,04 ± 8,13	0,104
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	83,31 ± 6,49	82,88 ± 7,51	0,767
Средне ночное САД, мм рт. ст.	141,64 ± 8,21	118,01 ± 6,14	< 0,001
Средне ночное ДАД, мм рт. ст.	88,12 ± 5,23	69,01 ± 3,44	< 0,001

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
Мужчины/женщины, абс/%	41/75,9 13/24,1	17/42,5 23/57,5	0,003 0,003
Возраст, годы	41,26 ± 7,99	43,58 ± 8,11	0,163
Курение, абс/%	15/27,8	7/17,5	0,395
НФА, абс/%	24/44,4	19/47,5	0,933
ИМТ, кг/м ²	28,83 ± 3,02	27,45 ± 3,39	0,020
ОТ, см	96,74 ± 9,08	90,08 ± 8,24	< 0,001
ЧСС, уд/мин	67,65 ± 9,14	67,64 ± 9,73	0,309

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; НФА — низкая физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ционного анализа статически значимых связей этих показателей с ночным САД и ДАД не было получено.

Корреляционный анализ показал, что между САД в ночное время и концентрацией мочевой кислоты в крови имеется статистически значимая прямая высокая степени зависимости взаимосвязь, а с ХС ЛПВП — статистически значимая обратная умеренной степени зависимости взаимосвязь ($r = 0,62$, $p < 0,001$ и $r = -0,47$, $p < 0,001$ соответственно). При построении логистической регрессии данные показатели продемонстрировали прогностическую значимость.

При построении ROC-кривой для всех значений мочевой кислоты была получена точка отсечения 389 мкмоль/л ($AUC = 0,84$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Следовательно, значение мочевой кислоты более 389 мкмоль/л позволяет рассматривать его как предиктор развития ночной маскированной АГ. Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 59,3% и 97,5% соответственно ($p < 0,05$ для всех).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений ХС ЛПВП как кандидата-предиктора ночной маскированной АГ был получен наиболее оптимальный порог отсечения — 1,49 ммоль/л ($AUC = 0,768$, $p < 0,001$) (рис. 2). Следовательно, ХС ЛПВП менее 1,49 ммоль/л следует рассматривать как предиктор развития ночной маскированной АГ у пациентов низкого и умеренного ССР. Чувствительность и специфичность данного пре-

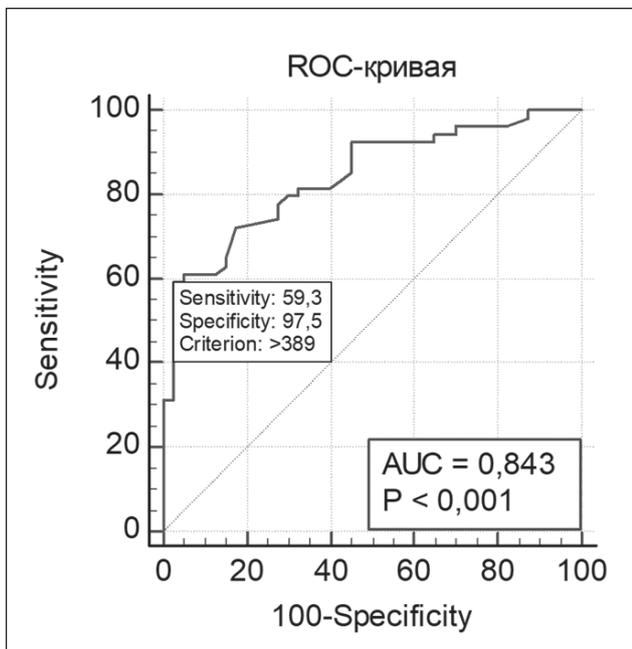
Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,02 ± 1,41	4,78 ± 1,12	0,377
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	75 [70; 82]	69 [67; 75]	0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	100,05 [89,80; 109,10]	99,70 [91,15; 08,50]	0,077
Мочевая кислота, мкмоль/л	400 [349; 432]	300 [272; 345]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,57 [5,06; 6,30]	5,52 [5,03; 6,30]	0,043
ХС ЛНПН, ммоль/л	3,54 [3,05; 4,20]	3,63 [3,18; 3,97]	0,032
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,00; 1,40]	1,50 [1,24; 1,81]	0,017
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,01; 2,01]	1,26 [0,88; 1,81]	0,056
Калий, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,0]	4,0 [3,7; 4,8]	0,349
Натрий, ммоль/л	139 [137; 144]	138 [137; 145]	0,894
Гемоглобин, г/л	154,75 ± 13,62	143,06 ± 19,00	0,177
NT-proBNP, пг/мл	101 [28; 119]	87 [24; 108]	0,123

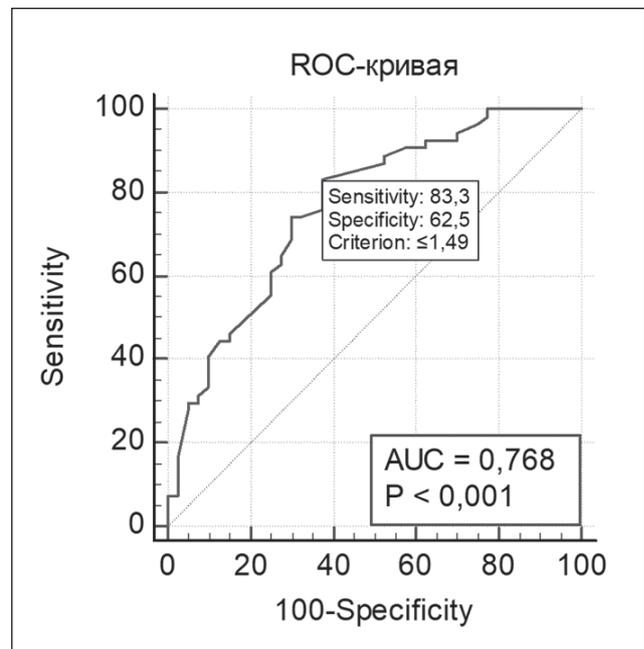
Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛНПН — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 1. ROC-кривая для мочевой кислоты как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода, criterion — критерий.

Рисунок 2. ROC-кривая для холестерина липопротеинов высокой плотности как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода, criterion — критерий.

ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОПЛЕТИЗМОГРАФИИ, ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 92)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	р-значение
PWVcf, м/с	10,00 [8,30; 11,30]	9,90 [7,90; 12,70]	0,639
CAVI1	7,15 [6,80; 7,50]	7,05 [6,70; 7,65]	0,036
R-PWV, м/с	12,54 ± 1,57	12,24 ± 1,32	0,769
L-PWV, м/с	12,32 ± 1,27	12,28 ± 1,36	0,921
B-PWV, м/с	6,35 ± 0,95	6,54 ± 1,08	0,060
PWVa, м/с	6,40 [5,10; 8,20]	6,45 [4,90; 7,90]	0,425
C-PWV, м/с	5,10 [3,50; 7,20]	4,35 [3,05; 7,30]	0,406
R-AI	0,95 [0,83; 1,14]	0,94 [0,85; 1,07]	0,031

Примечание: PWVcf — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны; CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; R-PWV — скорость распространения пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте справа; L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте слева; B-PWV — скорость распространения пульсовой волны плечевой артерии; PWVa — скорость распространения пульсовой волны в аорте; C-PWV — скорость пульсовой волны в сонной артерии; R-AI — индекс аугментации.

диктора составили 83,3% и 62,5% соответственно ($p < 0,05$ для всех).

В таблице 4 представлено сравнение показателей, отражающих функциональное состояние артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии, по группам обследуемых.

Несмотря на выявленную статистическую значимость различий между группами по индексу аугментации, при проведении корреляционного анализа статистически значимых связей его с ночным САД и ДАД не было получено.

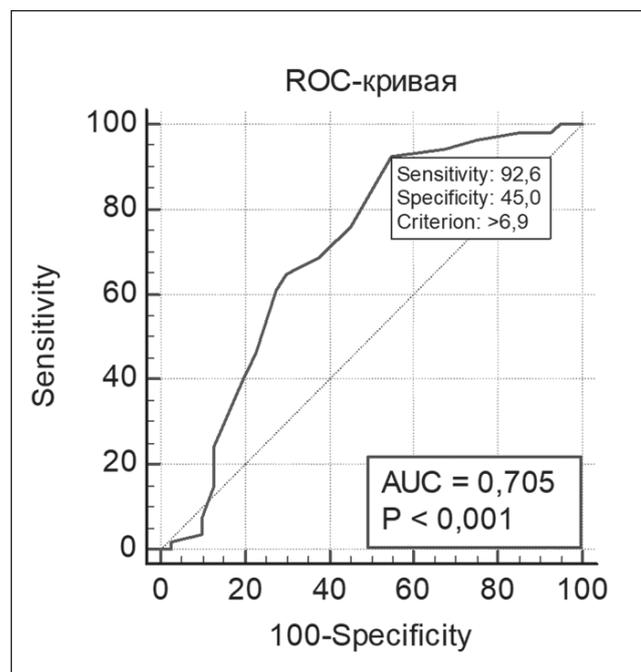
При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, умеренной степени связь между САД в ночное время и индексом CAVI1 ($r = 0,31$, $p = 0,002$).

При проверке значений индекса CAVI1 как кандидата-предиктора развития ночной маскированной АГ, с помощью ROC-кривой был получен порог отсечения 6,9 ($AUC = 0,705$, $p < 0,001$) (рис. 3). Следовательно, значение индекса CAVI1 более 6,9 следует рассматривать как предиктор развития маскированной ночной АГ. Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 92,6% и 45,0% соответственно ($p < 0,05$ для всех).

Обсуждение

В нашем исследовании было показано, что ночная маскированная АГ взаимосвязана с мужским полом, но этот показатель не продемонстрировал свою предикторную значимость. Позиции исследователей расходятся в этом вопросе. Имеются литературные

Рисунок 3. ROC-кривая для индекса CAVI1 как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода; Criterion — критерий.

данные, которые согласуются с нашими результатами [4], но есть и другие мнения. Так, в наблюдательном исследовании M. Y. Rhee и соавторов (2021) изо-

лированная ночная АГ у нелеченых больных чаще встречалась среди женщин — в 60,1 % случаев [10]. Аналогичные данные были представлены в другом большом наблюдательном исследовании, в которое было включено 14977 больных АГ [11]. Авторы показали, что у женщин чаще регистрируется изолированная ночная АГ в сравнении с мужчинами: 14,9 %, $n = 684$ против 10,6 %, $n = 1105$; $p < 0,001$. Решение данного вопроса требует дальнейшего изучения.

По мере увеличения ИМТ и окружности талии в нашем исследовании увеличивалось САД в ночные часы. Но данные параметры не показали своего предикторного значения. Тем не менее ряд экспертов демонстрируют взаимосвязь ИМТ с ночной маскированной АГ, особенно у больных с сахарным диабетом 2-го типа [12]. По данным S. Charfeddine и соавторов (2022), у 36 % больных с ночной маскированной АГ определяется ожирение [13]. Есть предположение, что ночная маскированная АГ ассоциирована не столько с ожирением как изолированным параметром, сколько с несколькими факторами риска ее развития. Так, в исследовании Pamela study было показано, что у лиц с ИМТ более 30 кг/м² и окружностью талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин наблюдались значительно более высокие значения мочевого кислоты по сравнению с лицами с нормальной массой тела [14]. При этом ряд наблюдательных исследований и их метаанализов показали тесную связь гиперурикемии с АГ, в том числе с маскированной ночной АГ [15, 16].

В нашем исследовании увеличение концентрации мочевого кислоты более 389 мкмоль/л в крови явилось предиктором развития маскированной ночной АГ. Влияние мочевого кислоты на уровень АД обосновано с физиологической точки зрения. Во-первых, известно, что на фоне длительно существующей гиперурикемии возникает повреждение микрососудистого русла. Предполагается, что это способствует развитию так называемой афферентной артериопатии и повышению АД. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повреждение микрососудистого русла ухудшает почечную экскрецию уратов и увеличивает синтез мочевого кислоты вследствие локальной ишемии тканей. Это подтверждается данными о том, что инфузии ангиотензина II и норадреналина у лиц с нормальным АД вызывают гиперурикемию, снижают почечную перфузию и повышают АД с наблюдаемой обратимостью после прекращения инфузии [14]. Во-вторых, имеются данные, что действие мочевого кислоты на сердечно-сосудистую систему больше направлено на вмешательство в процессы, способствующие активации пролиферации гладкомышеч-

ных клеток, стимуляцию медиаторов воспаления и митоген-активируемых протеинкиназ, процесс ремоделирования сердца и сосудов, модификацию процесса растяжения или деформации миокарда, увеличение миоцитов и миокардиальный фиброз, что приводит не только к гипертрофии левого желудочка, но и к повышению уровня АД.

Кроме того, имеются данные о том, что повышение мочевого кислоты у больных АГ может быть генетически детерминированным [6].

Ряд исследователей показали, что при обследовании 1336 пациентов с АГ, получавших антигипертензивное лечение (средний возраст 61,2 года, женщины 55,4 %), не обнаруживается корреляция между концентрацией мочевого кислоты в крови и 24-часовым, дневным и ночным САД и ДАД [17]. Соответственно, данный вопрос также требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании одним из прогностических факторов ночной маскированной АГ был представлен показатель ХС ЛПВП, что согласуется с результатами ряда работ. В анализе 4 наблюдательных исследований: CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study, $n = 787$), JHS (Jackson Heart Study, $n=1063$), IDH (Improving the Detection of Hypertension) study, $n = 395$), MHT (Masked Hypertension) study, $n = 772$) прогностическое уравнение для риска развития ночной АГ включало не только возраст, расу/этническую принадлежность, статус курения, окружность шеи, рост, соотношение альбумин/креатинин, офисное САД и ДАД, но и уровень ХС ЛПВП [18]. На каждое увеличение на 44 ммоль/л ХС ЛПВП риск развития ночной АГ снижался на 13 % (95 % доверительный интервал 0,77–0,98). Кроме того, авторы подчеркивают, что наилучшая оценка риска прогнозирования ночной АГ может быть выполнена при использовании не одного, а нескольких предикторов: в работе были определены точки отсечения четырех параметров из исходных данных, значения которых обеспечили превосходные характеристики теста по сравнению с методами скрининга, основанными на использовании антигипертензивных препаратов и измеренных в клинике САД и ДАД.

Оценка ХС ЛПВП как предиктора ночной АГ важна для клинической практики и с позиций преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний у более молодых пациентов при его снижении [19]. Известно, что дисфункция ХС ЛПВП может быть связана с неспецифическим воспалением сосудистой стенки, окислением ЛПНП и дисфункцией эндотелия, что приводит не только к атеросклерозу, но и к ремоделированию артерий как дополнительному механизму повышения АД.

Нами в исследовании было найдено, что не только офисное, но и ночное АД взаимосвязано с повышением артериальной жесткости. Одним из наиболее изученных показателей, отражающих истинную жесткость артерий и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является индекс САВИ. Японскими исследователями было показано, что САВИ является предиктором развития АГ у нормотензивных пациентов [20]. Поэтому в нашем исследовании одним из кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ был предложен индекс САВИ. Было получено, что повышение индекса САВИ более 6,9 является предиктором развития ночной маскированной АГ. В литературе описана связь индекса САВИ с показателями СМАД [21]. В доступных ресурсах нами не было найдено взаимосвязи индекса САВИ с маскированной АГ. Однако в ряде работ показано, что значения СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, еще одного маркера артериальной жесткости, больных с маскированной АГ и гипертензией «белого халата» выше по сравнению с нормотензивной группой [22]. Результаты демонстрируют, что эти фенотипы АГ не являются клинически безопасными. Закономерно, что при повышении артериальной жесткости, когда аортальная СПВ становится больше периферической СПВ, отраженные волны движутся назад с высокой скоростью, они достигают центральной аорты в ранней систоле и тем самым повышают САД.

В нашем исследовании в качестве сосудистых кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ были рассмотрены и такие показатели, как индекс аугментации, СПВ аорты, СПВ в сонных артериях, которые, в свою очередь, не продемонстрировали наличия предикторного значения. Возможно, этот факт можно объяснить тем, что механизмы формирования артериальной жесткости и ее взаимосвязи с АД многогранны и остаются недостаточно изученными.

Ограничения проведенного исследования является следующее: не изучалась взаимосвязь риска развития маскированной ночной АГ с показателями системы коллагенообразования, фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек, миокардиальной дисфункцией, перестройка которых может быть одним из важнейших механизмов развития ночной АГ [23, 24]. Кроме того, мы не учитывали фенотипы самой маскированной АГ, что также требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Заключение

У леченых больных АГ низкого и умеренного ССР при достижении целевого уровня офисного АД, среднедневного АД по СМАД и домашнем из-

мерении развитие маскированной ночной АГ взаимосвязано с возрастанием концентрации мочевой кислоты более 389 мкмоль/л, снижением ХС ЛПВП менее 1,49 ммоль/л в крови, а также увеличением индекса САВИ более 6,9, отражающем истинную жесткость артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. 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].
2. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y et al. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice. Hypertension. 2019;73(6):1240–1248. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740
3. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An update on masked hypertension. Curr Hypertens Rep. 2017;19(12):94. doi:10.1007/s11906-017-0792-4
4. Aung KK, Htay T. Relationship between outpatient clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality. Curr Cardiol Rep. 2019;(21):28. doi:10.1007/s11886-019-1114-z
5. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Duchaine CS, Dalens V, Talbot D et al. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2019;(3):231–237. doi:10.1177/2047487318802692
6. Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 [Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. In Russian].
7. Akbarzadeh M, Riahi P, Kolifarhood G, Lanjanian H, Alipour N, Najd Hassan Bonab L et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS). Gene. 2022;831:146560. doi:10.1016/j.gene.2022.146560
8. Mizuno H, Hoshida S, Nozue R, Shimbo D, Kario K. Associations of office brachial blood pressure, office central blood pressure, and home brachial blood pressure with arterial stiffness. Blood Press Monit. 2022;27(3):173–179. doi:10.1097/MBP.0000000000000584
9. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Н. П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Российский кардиологический журнал. 2017;4(144):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12 [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya NP. Masked hypertension

in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4(144):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. In Russian].

10. Rhee MY, Kim JS, Kim CH, Kim JH, Lee JH, Kim SW et al. Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension in the general population. *Korean J Intern Med*. 2021;36(5):1126–1133. doi:10.3904/kjim.2021.022

11. Kaul U, Bhagwat A, Omboni S, Pancholia AK, Hardas S, Bardoloi N et al. Blood pressure and heart rate related to sex in untreated subjects: the India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1154–1162. doi:10.1111/jch.13894

12. Hadjkacem F, Triki F, Frikha H, Charfeddine S, Boujelbene K, Ghorbel D et al. L'hypertension artérielle masquée chez les diabétiques de type 2: prévalence, facteurs associés et retentissement cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(3):136–40. doi:10.1016/j.ancard.2021.10.018 [Hadjkacem F, Triki F, Frikha H, Charfeddine S, Boujelbene K, Ghorbel D et al. Masked arterial hypertension in patients with type2 diabetes mellitus: prevalence, associated factors and cardiovascular impact. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(3):136–40. doi:10.1016/j.ancard.2021.10.018. In French].

13. Charfeddine S, Hadj Kacem F, Bahloul A, Triki F, Hammami R, Rebai M et al. L'hypertension artérielle masquée chez les obèses: facteurs associés et atteinte myocardique infraclinique. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(1):6–10. doi:10.1016/j.ancard.2021.05.005 [Charfeddine S, Hadj Kacem F, Bahloul A, Triki F, Hammami R, Rebai M et al. Associated factors and sub-clinical myocardial dysfunction in obese patients with masked hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(1):6–10. doi:10.1016/j.ancard.2021.05.005. In French].

14. Grassi G, Vanoli J, Facchetti R, Mancia G. Uric acid, hypertensive phenotypes, and organ damage: data from the Pamela Study. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(2):29–35. doi:10.1007/s11906-022-01174-9

15. Liu C, Qiu D, Zhang M, Hou J, Lin J, Liao H. Association of hyperuricemia and hypertension phenotypes in hypertensive patients without uric acid lowering treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(6):516–521. doi:10.1080/10641963.2021.1907397

16. Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study. *J Hypertens*. 2019;37(2):380–388. doi:10.1097/HJH.0000000000001908

17. Cai A, Liu L, Siddiqui M, Zhou D, Chen J, Calhoun DA et al. Uric acid is not associated with blood pressure phenotypes and target organ damage according to blood pressure phenotypes. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):64–72. doi:10.1093/ajh/hpaa130

18. Jaeger BC, Booth JN 3rd, Butler M, Edwards LJ, Lewis CE, Lloyd-Jones DM et al. Development of predictive equations for nocturnal hypertension and nondipping systolic blood pressure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013696. doi:10.1161/JAHA.119.013696

19. Allard-Ratick MP, Kindya BR, Khambhati J, Engels MC, Sandesara PB, Rosenson RS et al. HDL: fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(2):166–173. doi:10.1177/2047487319848214

20. Kanegae H, Suzuki K, Fukatani K, Ito T, Harada N, Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(3):445–450. doi:10.1111/jch.13759

21. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, Shimizu K, Takata M, Yamamoto T et al. Comparison of cardio-ankle vascular Index (CAVI) and CAVI0 in large healthy and hypertensive populations. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):603–615. doi:10.5551/jat.48314

22. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, Bouras E, Haidich AB, Stabouli S et al. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):802–811. doi:10.1111/jch.13876

23. Agarwal R. Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(12):2058–2065. doi:10.1093/ndt/gfw325

24. Yilmaz S, Nar G, Til A, Kaftan A. Morning blood pressure surge and diastolic dysfunction in patients with masked hypertension. *Blood Press Monit*. 2020;25(3):121–125. doi:10.1097/MBP.0000000000000440

Информация об авторах

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0051-6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Сюзева Наталья Михайловна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8754-2950, e-mail: snmdoctor@mail.ru.

Author information

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000-0002-0051-6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Natalya M. Syuzeva, MD, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000-0002-0051-6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.13.002.2-004.6

Особенности артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей

Н. А. Семенцова^{1,2}, А. И. Чесникова¹,
В. А. Сафроненко¹, Н. С. Скаржинская¹

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

² Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Семенцова Надежда Александровна,
ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ»
Минздрава России,
Нахичеванский пер., д. 29,
г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: n.gorina@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
06.07.22 и принята к печати 29.07.22.

Резюме

Цель исследования — выявить особенности артериальной ригидности, установить взаимосвязи с показателями суточного профиля артериального давления и атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при сочетании с субклиническим и манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. **Материалы и методы.** 120 пациентов распределены в 3 группы: 1-я группа — 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, 2-я группа — 39 пациентов с АГ и бессимптомным течением ААНК, 3-я группа — 35 больных АГ без ААНК. Всем больным были выполнены общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением показателей суточного профиля АД и параметров артериальной ригидности, ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС) артерий нижних конечностей. **Результаты.** Выявлены более высокие значения скорости пульсовой волны (PWV_{ao}), индекса аугментации (AIx) и амбулаторного индекса жесткости артерий (AASI) у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). Установлены более низкие показатели времени распространения отраженной волны (RWTT) (119,5 [112;127] мс) у пациентов 1-й группы, которые значимо отличались от показателей 2-й (128 [122;132], $p = 0,001$) и 3-й (126 [121;129] мс, $p = 0,03$) групп. Показатели максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt_{\max}) у пациентов 1-й (550 [466;666] мм рт. ст./с) и 2-й (634 [511;695] мм рт. ст./с) групп были значимо ниже, чем у пациентов 3-й группы (655 [526;806] мм рт. ст./с, $p < 0,05$). Обнаружена прямая связь между значениями AASI и показателями САД ($r = 0,291$, $p = 0,049$) и его вариабельности ($r = 0,301$, $p = 0,042$), AASI и ПАД ($r = 0,518$, $p < 0,001$), его вариабельности ($r = 0,596$, $r < 0,001$) у пациентов 1-й группы, а также AASI и ПАД ($r = 0,514$, $p < 0,001$) и вариабельности ПАД ($r = 0,632$, $p < 0,001$) у пациентов 2-й группы. Обнаружена связь AIx со степенью стенозирования (%) артерий нижних конечностей у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности ($r = 0,310$, $p = 0,004$). **Выводы.** У пациентов с субклиническим течением ААНК более низкие значения dP/dt_{\max} в сравнении с больными АГ без ААНК позволяют судить об увеличении артериальной ригидности уже на начальных стадиях периферического атеросклероза. Наличие клинически манифестированного атеросклеротического поражения артерий

нижних конечностей у пациентов с АГ ассоциировано с более выраженным увеличением артериальной ригидности, что способствует повышению сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеросклероз, артериальная ригидность

Для цитирования: Семенцова Н. А., Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С. Особенности артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):386–395. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-386-395

Arterial stiffness in hypertensive patients with peripheral artery disease

N. A. Sementsova^{1,2}, A. I. Chesnikova¹,
V. A. Safronenko¹, N. S. Skarzhinskaya¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Nadezda A. Sementsova,
Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don,
Russia, 344022.

E-mail: n.gorina@inbox.ru

Received 6 July 2022;

accepted 29 July 2022.

Abstract

Objective. To identify features of arterial stiffness, to establish relationships with indicators of the daily blood pressure profile and peripheral artery disease in patients with hypertension (HTN) in combination with subclinical and manifested atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities. **Design and methods.** 120 patients were divided into 3 groups: group 1—46 patients with HTN and clinically manifested AALE, group 2—39 patients with HTN and asymptomatic AALE, group 3—35 HTN patients without AALE. All patients underwent general clinical laboratory and instrumental research methods, including 24-hour blood pressure ambulatory monitoring (24h-ABPM) with the assessment of 24-hour blood pressure profile and arterial stiffness parameters, ultrasonic triplex scanning (USTS) of the arteries of the lower extremities. Statistical data processing was carried out using Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, USA), Statistica 10.0 (StatSoft, USA), IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, USA). **Results.** Higher values of pulse wave velocity (PWVao), augmentation index (AIx) and ambulatory arterial stiffness index (AASI) were found in the 1st group in comparison to the 2nd and 3rd groups ($p < 0,05$). Lower reflected wave transit time (RWTT) (119,5 [112;127] ms) was found in the 1st group (128 [122;132], $p = 0,001$ and 126 [121;129] ms, $p = 0,03$ in the 2nd and 3rd groups, respectively) groups. The maximum rate of blood pressure increase (dP/dt_{max}) in patients of the 1st (550 [466;666] mm Hg/s) and 2nd (634 [511;695] mm Hg/s) groups was significantly lower than in patients of the 3rd group (655 [526;806] mm Hg/s, $p < 0,05$). A direct correlation was found between AASI values and SBP ($r = 0,291$, $p = 0,049$) and its variability ($r = 0,301$, $p = 0,042$), AASI and PBP ($r = 0,518$, $p < 0,001$), its variability ($r = 0,596$, $r < 0,001$) in group 1, as well as AASI and PBP ($r = 0,514$, $p < 0,001$) and PBP variability ($r = 0,632$, $p < 0,001$) in group 2. A correlation between AIx and the degree of stenosis (%) of the arteries of the lower extremities was found in patients with AH and AALE of varying severity ($r = 0,310$, $p = 0,004$). **Conclusions.** In patients with subclinical course of AALE, lower values of dP/dt_{max} in comparison with HTN patients without AALE indicate an increase in arterial stiffness at the initial stages of peripheral atherosclerosis. Clinically manifested atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities in HTN patients are associated with a more pronounced increase in arterial stiffness, which contributes to a higher cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, atherosclerosis, arterial stiffness

For citation: Sementsova NA, Chesnikova AI, Safronko VA, Skarzhinskaya NS. Arterial stiffness in hypertensive patients with peripheral artery disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):386–395. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-386-395

Введение

Риск формирования и развития патологии сердечно-сосудистой системы определяется рядом факторов, среди которых артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз имеют первостепенное значение [1, 2].

Сочетание атеросклеротического поражения сосудистой стенки и АГ достаточно часто выявляется в клинической практике ввиду общности механизмов патологических процессов [3–5]. Как правило, они утяжеляют течение друг друга, способствуют прогрессированию заболеваний и развитию осложнений, среди которых особенно значимыми являются острый коронарный синдром, ишемический инсульт и ишемия нижних конечностей [6–8].

Известно, что АГ является значимым фактором риска развития атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) [9], при этом повышение АД увеличивает риск развития периферического атеросклероза в 2,5 раза у мужчин и почти в 4 раза у женщин [10].

Не вызывает сомнений важная роль структурно-функциональных свойств сосудистой стенки в патофизиологии АГ и атеросклероза. Повышение артериальной ригидности является независимым маркером сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11]. В связи с этим важным представляется оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, особенно при сочетании с периферическим атеросклерозом. Это позволит своевременно верифицировать пациентов с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [12].

Согласно литературным данным, наличие и прогрессирование АГ ассоциировано с увеличением артериальной ригидности [13, 14]. В ряде исследований продемонстрированы изменения сосудистой жесткости у пациентов с периферическим атеросклерозом [15]. В частности, была выявлена прямая связь между артериальной ригидностью и атеросклеротическим поражением каротидного бассейна и ветвей брюшного отдела аорты [15]. Однако остаются недостаточно изученными изменения артериальной ригидности у больных АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности.

Цель исследования — выявить особенности артериальной ригидности, установить взаимосвязи с показателями суточного профиля артериального давления и атеросклерозом артерий нижних

конечностей (ААНК) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при сочетании с субклиническим и манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими требованиями к проведению медицинских исследований с участием человека. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В работе приняли участие 120 пациентов с АГ. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 3,12$ года. Критерии исключения из исследования: наличие острого коронарного синдрома (ОКС), транзиторной ишемической атаки (ТИА) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних шести месяцев, симптоматической АГ, постоянной формы фибрилляции предсердий, гемодинамически значимых пороков сердца, почечной или печеночной недостаточности. Исследование было проведено на базе Ростовской областной клинической больницы Ростова-на-Дону.

Все исследуемые были разделены на 3 основные группы в зависимости от наличия и клинических проявлений атеросклероза артерий нижних конечностей. Первую группу составили 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, средний возраст пациентов $61,7 \pm 5,5$ года. Вторую группу — 39 пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, средний возраст — $63,8 \pm 8,1$ года. В третью группу вошли 35 пациентов с АГ без ААНК, средний возраст — $60,8 \pm 8,0$ лет.

Группы пациентов были сопоставимы по степени и длительности АГ ($p > 0,05$). При офисном измерении достигнутая степень АГ статистически значимо не отличалась у пациентов сравниваемых групп. В первой группе в 22% случаев диагностирована 1-я степень АГ, в 39% — 2-я степень и в 39% — 3-я степень АГ. У пациентов с АГ и субклиническим течением ААНК в 31% случаев регистрировалась 1-я степень АГ, в 36% — 2-я степень и в 33% — 3-я степень соответственно. У больных АГ без сопутствующего ААНК определена 1-я и -я степень АГ в 34% случаев, у 32% пациентов — 3-я степень АГ.

У всех пациентов первой группы диагностирована III стадия гипертонической болезни (ГБ), что было значимо больше чем во 2-й ($p = 0,027$) и 3-й ($p < 0,001$) группах. У преобладающего большинства больных 2-й группы регистрировалась III стадия ГБ (90%) и у 10% — II стадия. В третьей группе у 37% больных диагностирована II стадия и у 63% — III стадия ГБ, при этом отличия между группами были статистически значимы ($p = 0,007$).

Степень выраженности ААНК оценивали по данным ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) артерий нижних конечностей. С учетом клинических проявлений, согласно классификации Фонтэна–Покровского [16], у половины больных 1-й группы диагностирована II стадия хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК), у 28,2% больных — III стадия и в 21,8% случаях — IV стадия (критическая ишемия). У всех пациентов второй группы с АГ и бессимптомным ААНК регистрировалась I стадия ХИНК.

В группах пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности чаще встречались пациенты мужского пола ($p < 0,001$). Среди пациентов 1-й группы с АГ и клинически манифестированным ААНК было значимо больше курильщиков (61%) в сравнении с пациентами 2-й (31%, $p = 0,006$) и 3-й (26%, $p = 0,002$) групп.

С учетом анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, большинство пациентов (88,3%) были отнесены к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, 11,7% — к категории высокого риска.

Группы пациентов были сопоставимы по частоте сердечно-сосудистых событий в анамнезе (инфаркт миокарда, ТИА или ОНМК).

Все больные, включенные в исследование, получали антигипертензивную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [17]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — 25,8% человек, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа (АРА II) — 12,5%, β -блокаторы — 20%, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) — 14,2%, диуретики — 12,5%. Частота назначения различных классов препаратов в сравниваемых группах значимо не отличалась. При этом ни в одной из групп не были достигнуты целевые значения АД на момент включения пациентов в исследование.

При анализе гиполипидемической терапии не выявлены статистически значимые отличия в частоте назначения статинов: 30%, 48% и 37% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p = 0,22$). Среди пациентов, принимавших статины, в 1-й группе аторвастатин назначали в 93% и розувастатин — в 7% случаев, во 2-й группе симвастатин — в 10,5%

случаев, аторвастатин — в 58% и розувастатин — в 31,5% случаев, в 3-й группе аторвастатин получали 77% и розувастатин — 23% пациентов. При этом значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) существенно превышали целевой уровень у пациентов всех групп: в 1-й группе — $3,3 \pm 1,0$ ммоль/л, во 2-й группе — $3,42 \pm 1,14$ ммоль/л, в 3-й группе — $3,2 \pm 0,97$ ммоль/л ($p = 0,94$). Уровень общего холестерина и триглицеридов у пациентов сравниваемых групп статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Значения холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с АГ и выраженным ААНК ($1 \pm 0,3$ ммоль/л) были значимо ниже показателей у пациентов 2-й ($1,19 \pm 0,3$ ммоль/л, $p = 0,009$) и 3-й ($1,14 \pm 0,26$ ммоль/л, $p = 0,04$) групп.

Всем пациентам были проведены общеклинические лабораторные (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови) и инструментальные методы исследования (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография). При проведении СМАД оценивались среднесуточные, ночные, дневные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) и их вариабельность, а также степень ночного снижения АД и индексы нагрузки гипертензией.

Параметры артериальной ригидности определяли на приборе для СМАД BP Lab («Петр Телегин», Нижний Новгород) с использованием программного обеспечения Vasotens: время распространения отраженной волны (reflected wave transit time, RWTT), скорость распространения пульсовой волны в аорте (pulse wave velocity, PWVao), индекс ригидности артерий (arterial stiffness index, ASI), индекс augmentation (augmentation index, AIx), максимальная скорость нарастания артериального давления (dp/dt_{max}), амбулаторный индекс жесткости артерий (ambulatory arterial stiffness index, AASI).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, США). Сравнительный анализ для определения статистически значимых различий количественных данных проводили при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента, метода ANOVA) и непараметрических (Манна–Уитни, Краскела–Уолиса) критериев. Для выборок, которые подчиняются нормальному закону распределения (НЗР), данные представлены в форме доверительного интервала $M \pm SD$ (M — среднее значение (математическое ожидание), SD — стандартное отклонение), а для выборок, которые

не подчиняются НЗР, описательные данные представлены в виде медианы и квартилей 25 % и 75 % Me [Q1; Q3].

Считали, что при $p > 0,05$ нет статистически значимых различий. При межгрупповом сравнении апостериорный анализ проводился с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми признавались различия величин при уровне $p < 0,017$ в случае сравнения 3 групп. Корреляционный анализ был выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Сравнительная характеристика параметров артериальной ригидности у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1.

Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимо более низких значениях RWTT (мс) у пациентов первой группы в сравнении с пациентами 2-й ($p = 0,001$) и 3-й групп ($p = 0,03$). Отличия между пациентами 2-й и 3-й групп не были статистически значимыми. Анализ параметров PWV_{ao} (м/с) выявил повышенные значения (> 10 м/с) у пациентов всех групп, статистически значимо более высокие значения регистрировались в 1-й группе в сравнении с пациентами 2-й ($p = 0,04$) и 3-й ($p = 0,03$) групп.

Значения ASI (мм рт. ст.) у всех пациентов исследования попадали в диапазон 81–209 мм рт. ст., что соответствует умеренному риску ишемической болезни сердца, при этом не было выявлено статистически значимых отличий между группами ($p = 0,7$).

Следует отметить, что наиболее высокие значения AIx (%) определялись у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, которые статистически значимо превосходили показатели у пациентов 2-й ($p = 0,04$) и 3-й групп ($p = 0,001$).

У пациентов с АГ и субклиническим течением ААНК были выявлены более низкие значения dp/dt_{max} (мм рт. ст.) в сравнении с больными АГ без сопутствующего ААНК ($p = 0,04$). Наиболее низкие показатели dp/dt_{max} (мм рт. ст.) регистрировались у пациентов с АГ и выраженным ААНК, которые статистически значимо превосходили значения у пациентов 3-й группы ($p = 0,005$).

Анализ амбулаторного индекса жесткости артерий (AASI) выявил статистически значимо более высокие значения у пациентов с АГ и выраженным ААНК (1-й группы) в сравнении с пациентами 2-й ($p = 0,04$) и 3-й групп ($p = 0,04$), различия между значениями 2-й и 3-й групп не были статистически значимыми ($p = 0,9$).

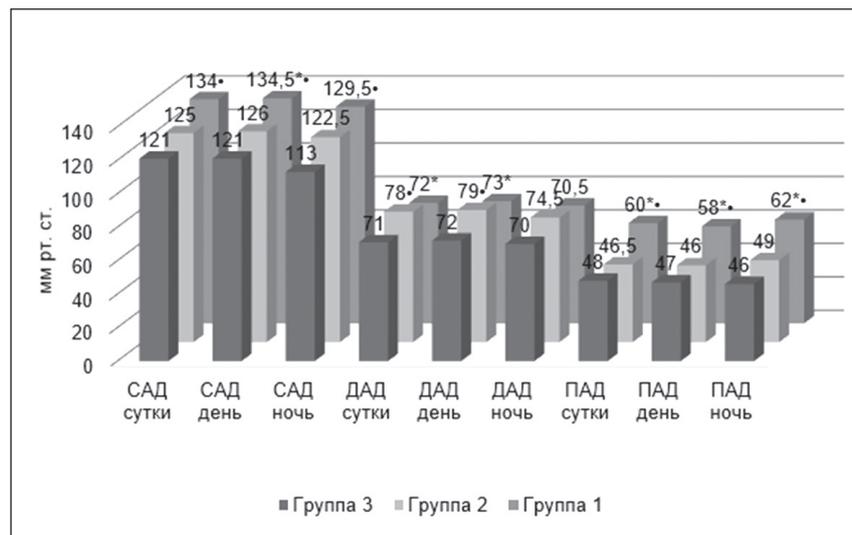
При анализе суточного профиля АД по данным СМАД (рис. 1) у больных АГ с сопутствующим субклиническим ААНК выявлены более высокие среднесуточные и дневные значения ДАД (78 [74;85] мм рт. ст. и 79 [73; 86,5] мм рт. ст. соответственно) по сравнению с показателями у больных АГ без ААНК (71 [67; 78] мм рт. ст. и 72 [67; 79] мм рт. ст., $p = 0,02$). Для пациентов первой группы с АГ и клинически выраженным ААНК характерны более высокие среднесуточные, дневные и ночные значения САД (134 [123; 144], 134,5 [126; 145] и 129,5 [120; 147] мм рт. ст.) и ПАД (60 [53; 70], 58 [52; 70] и 62 [54; 69] мм рт. ст.), которые статистически значимо

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

№	Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
1	RWTT, мс	119,5 [112;127]	128 [122;132]	126 [121;129]	0,001	0,23	0,03	0,02
2	PWV _{ao} , м/с	11 [10,3;11,9]	10,4 [9,4;11,4]	10,3 [9,6;11,3]	0,04	0,58	0,03	0,03
3	ASI, мм рт. ст.	182,5 [150;210]	169 [136;185]	173 [134;192]	0,28	0,9	0,2	0,7
4	AIx,%	8 [-11;26]	-6 [-16,5;10]	-11 [-27;3]	0,04	0,36	0,001	0,01
5	dp/dt_{max} мм рт. ст./с	550 [466;666]	634 [511;695]	655 [526;806]	0,3	0,04	0,005	0,02
6	AASI	0,48 [0,4;0,53]	0,4 [0,3;0,5]	0,4 [0,3;0,5]	0,04	0,9	0,04	0,04

Примечание: RWTT — время распространения отраженной волны; PWV_{ao} — скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI — индекс ригидности артерий; AIx — индекс аугментации; dp/dt_{max} — максимальная скорость нарастания артериального давления; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий; p_{1-2} — различия между 1-й и 2-й группами; p_{2-3} — различия между 2-й и 3-й группами; p_{1-3} — различия между 1-й и 3-й группами; p_{mg} — межгрупповое сравнение; апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторинга артериального давления

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; * — $p = 0,001$ в сравнении со 2-й группой; • — $p = 0,001$ в сравнении с 3-й группой.

отличались от значений второй и третьей групп ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК определялись более высокие значения вариабельности САД за сутки, в дневное и ночное время (16 [13; 17], 15,5 [12; 18] и 11 [9; 14] мм рт. ст.) в сравнении с пациентами третьей группы ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что у пациентов 1-й группы регистрировались более низкие среднесуточные и дневные значения ДАД (72 [68; 79] и 73 [69; 78] мм рт. ст.) в сравнении с больными АГ и бессимптомным течением ААНК ($p < 0,05$). Выявлены более высокие индексы нагрузки давлением и большая частота нарушений циркадного ритма АД у пациентов с АГ и выраженным ААНК. Для пациентов 1-й группы характерны значимо более высокие значения индекса площади САД (ИП САД) (130 [47; 234] мм рт. ст./час) и нормированного ИП САД (5,5 [2; 10] мм рт. ст.) в сравнении с больными АГ без сопутствующего ААНК ($p < 0,05$). Среди пациентов с АГ и манифестированным ААНК реже встречался тип суточного индекса “dipper” по САД (15,2%) в сравнении с пациентами 2-й (38,5%) и 3-й групп (42,8%), наряду с этим, у большего числа пациентов 1-й группы выявлялся патологический тип суточного индекса по ДАД — “non-dipper” (50%) по сравнению со 2-й группой больных ($p < 0,05$).

Ухудшение упруго-эластических свойств магистральных артерий на фоне атеросклероза приводит к нарушению демпфирующей функции аорты, что в свою очередь приводит к повышению САД и понижению ДАД. В настоящем исследовании выявлена взаимосвязь ААСИ, характеризующего сосудистую жесткость, и показателей суточного профиля АД.

Взаимосвязи ААСИ и показателей суточного профиля АД у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

Связи между ААСИ и показателями суточного профиля АД оказались преимущественно средней силы. Выявлена прямая связь между САД (мм рт. ст.), вариабельностью САД (мм рт. ст.) и ААСИ у пациентов первой группы ($r = 0,291$, $p = 0,049$ и $r = 0,301$, $p = 0,042$ соответственно). Особого внимания заслуживает установленная прямая связь между значениями ПАД (мм рт. ст.) и ААСИ у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности. Выявленные закономерности представлены на рисунках 2–5.

Особое внимание было уделено оценке степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей, определяемой по данным УЗТС у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК разной степени выраженности, а также взаимосвязи данного показателя с параметрами артериальной ригидности.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить прямую связь умеренной силы ($r = 0,310$, $p = 0,004$) между АГх и процентом стеноза у пациентов с АГ и ААНК (рис. 6), которую можно описать уравнением: $YAGx = 0,237 \times X\% - 12,974$. Так, при увеличении степени стенозирования на 1% значение АГх увеличивается на 0,237%.

Обсуждение

В настоящее время большое значение уделяется изучению ранних маркеров атеросклероза. Это связано с развитием профилактического направления, задачей которого является предупреждение развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов

с коморбидной патологией. Жесткость сосудистой стенки является одним из главных независимых предикторов общей и сердечно-сосудистой смертности, поэтому ее оценка играет важную роль в предотвращении развития фатальных кардиоваскулярных событий [18].

Формирование жесткости сосудистой стенки обусловлено запускающимся каскадом патологических процессов, приводящих к ремоделированию сосудов. В практике при изучении ригидности сосудистой стенки должно уделяться внимание таким параме-

трам, как RWTT (мс), PWVao (м/с), ASI (мм рт. ст.), AIx (%), AASI, dp/dtmax (мм рт. ст./с). Их детальное изучение может быть важным при оценке эффективности проводимой терапии.

В настоящем исследовании при анализе параметров сосудистой жесткости установлено, что наиболее высокие значения PWVao, AIx и AASI определяются у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, что является следствием более значимого поражения сосудистой стенки и свидетельствует о более выраженной артериаль-

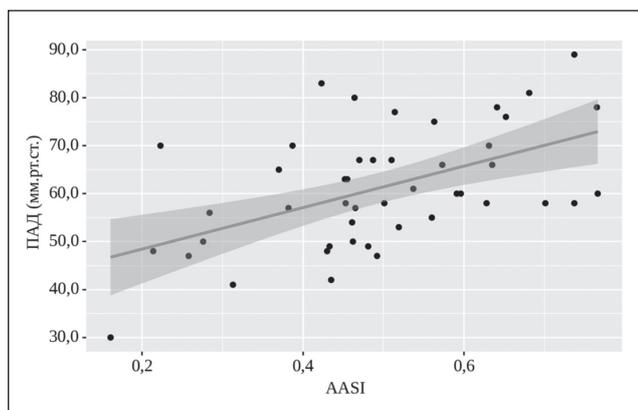
Таблица 2

ВЗАИМОСВЯЗЬ АМБУЛАТОРНОГО ИНДЕКСА ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Параметр	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
Характеристика корреляционной связи						
	r	p	r	p	r	p
AASI						
САД, мм рт. ст.	0,291	0,049	0,296	0,067	0,134	0,442
Вариабельность САД, мм рт. ст.	0,301	0,042	0,202	0,218	0,005	0,979
ДАД, мм рт. ст.	-0,057	0,705	-0,133	0,420	-0,146	0,402
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	-0,206	0,169	-0,429	0,532	-0,412	0,371
ПАД, мм рт. ст.	0,518	< 0,001	0,514	< 0,001	0,185	0,287
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,596	< 0,001	0,632	< 0,001	0,476	0,004

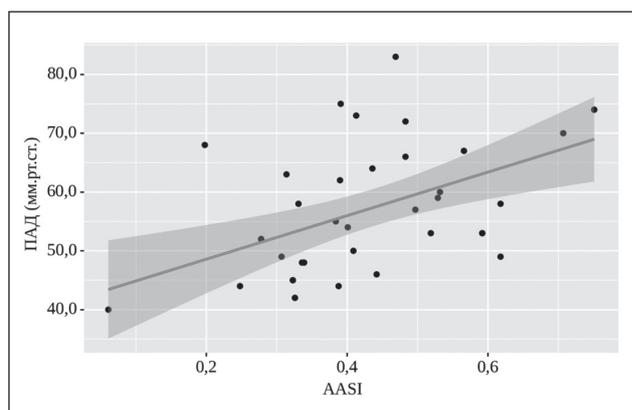
Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий; r — теснота связи, связь статистически значима при $p < 0,05$.

Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь амбулаторного индекса жесткости артерий и пульсового артериального давления у пациентов первой группы



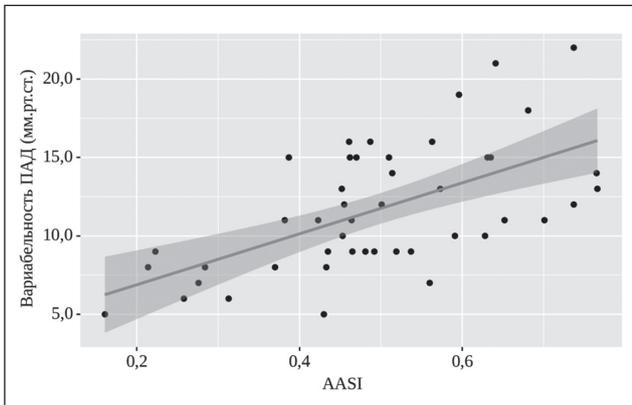
Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь показателей амбулаторного индекса жесткости артерий и пульсового артериального давления у пациентов второй группы



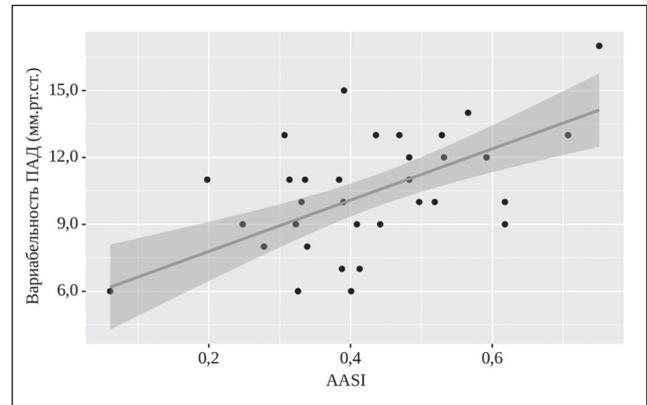
Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Рисунок 4. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь показателей амбулаторного индекса жесткости артерий и варибельности пульсового артериального давления у пациентов первой группы



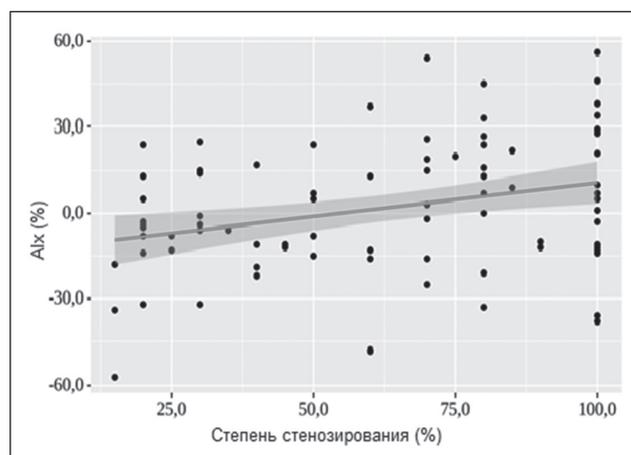
Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление; ААСИ — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Рисунок 5. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь показателей амбулаторного индекса жесткости артерий и варибельности пульсового артериального давления у пациентов второй группы



Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление; ААСИ — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Рисунок 6. Взаимосвязь индекса аугментации и степени стенозирования артерий нижних конечностей у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей



Примечание: AIx — индекс аугментации; ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей.

ной ригидности. Увеличение данных параметров, характеризующее поражение артерий как орган-мишеней, позволяет судить о более высоком риске ССО у больных АГ при наличии сопутствующего клинически манифестированного ААНК. О высоком сердечно-сосудистом риске свидетельствуют и более низкие значения RWTТ у пациентов первой группы с АГ и выраженным ААНК. У пациентов с субклиническим течением ААНК регистрируются менее выраженные изменения сосудистой жесткости, которые значимо не отличаются от показателей у больных АГ без ААНК.

Более низкие значения максимальной скорости нарастания АД (dp/dt_{max}), косвенно отражающей функциональное состояние миокарда и суммар-

ную жесткость, у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК по сравнению с показателями у пациентов с АГ без периферического атеросклероза, возможно, обусловлены большей нагрузкой давлением на ригидную артериальную стенку во время продвижения пульсовой волны. Более низкие значения dp/dt_{max} у пациентов с субклиническим течением ААНК в сравнении с больными АГ без ААНК позволяют судить об увеличении артериальной ригидности уже на начальных стадиях периферического атеросклероза.

Ранее нами подробно были описаны особенности суточного профиля АД у пациентов с АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности [19]. При анализе параметров СМАД выявлены

более высокие значения ДАД у больных АГ с сочетанием бессимптомного ААНК, что может свидетельствовать об увеличении эластичности артериальной стенки на начальных стадиях атеросклероза в результате инфильтрации ксантомными клетками. У пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК более высокие значения САД и ПАД, вариабельности САД и более низкие значения ДАД, а также более высокие индексы нагрузки давлением и большая частота нарушений циркадного ритма АД позволяют судить о влиянии атеросклеротического поражения на течение АГ, более значимом поражении сосудистой стенки, следовательно, увеличении риска ССО.

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между ААСИ, являющимся интегративным показателем, отражающим системную сосудистую жесткость, и значениями ПАД и его вариабельности у всех пациентов, включенных в исследование, а также ААСИ и величиной САД и его вариабельности у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (1-й группы). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение артериальной жесткости ассоциировано с увеличением уровня АД и может стать причиной прогрессирования АГ у пациентов с сопутствующим периферическим атеросклерозом, в том числе при его бессимптомном течении.

Кроме того, выявленная взаимосвязь АГх и степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей позволяет судить о том, что не только манифестация ААНК, но и уменьшение просвета сосуда сопровождается увеличением артериальной ригидности.

Таким образом, повышение жесткости сосудистой стенки, характеризующее поражение сосудистой стенки как органа-мишени, следует выявлять уже на доклинической стадии течения ААНК. Комплексный подход к ведению пациентов с сочетанием АГ и ААНК разной степени выраженности позволит снизить риск развития осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Выводы

У пациентов с субклиническим течением ААНК более низкие значения dp/dt_{max} в сравнении с больными АГ без ААНК позволяют судить об увеличении артериальной ригидности уже на начальных стадиях периферического атеросклероза.

Наличие клинически манифестированного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с АГ ассоциировано с более выраженным увеличением артериальной ригидности, что способствует повышению сердечно-сосудистого риска.

Выявленные связи между параметрами артериальной ригидности и показателями СМАД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК разной степени выраженности позволяют судить о роли эластических свойств артерий в изменении суточного профиля АД. Установлена связь артериальной ригидности и степени стеноза артерий нижних конечностей.

Определение параметров артериальной ригидности у пациентов с АГ и ААНК рекомендовано с целью ранней диагностики и оценки в динамике поражения сосудистой стенки как органа-мишени и оптимизации терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TI. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events. *Circulation*. 2018;138(17):1805–1814. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348
2. Chen H, Chen Y, Wu W, Cai Z, Chen Z, Yan X, Wu S. Total cholesterol, arterial stiffness, and systolic blood pressure: a mediation analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1330. doi:10.1038/s41598-020-79368-x
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
4. Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Antihypertensive treatment in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:35–42. doi:10.1016/j.coph.2018.01.009
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(12): e686 e725. doi:10.1161/CIR.0000000000000470
6. Барбараш О. Л., Кашгалап В. В. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):12–16. doi:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. features of antihypertensive therapy. *Meditinskii Alfavit = Medical Alphabet*. 2019;1(3):12–16. doi:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16. In Russian].
7. Clement DL. Treatment of hypertension in patients with peripheral arterial disease: an update. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(4):271–6. doi:10.1007/s11906-009-0046-1
8. Зыков М. В., Кашгалап В. В., Быкова И. С., Герман А. И., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;2:59–65. doi:10.17116/Cardiobulletin201813259 [Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, German AI, Karetnikova VN, Barbarash OL. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologicheskii vestnik = Cardiology Bulletin*. 2018;2:59–65. doi:10.17116/Cardiobulletin201813259. In Russian].

9. Евсиков Е. М., Вечорко В. И., Теплова Н. В., Жапуева М. Х., Артамонова Н. Г. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):150–155. doi:10.15829/1728-8800-019-1-150-155 [Evsikov EM, Vechorko VI, Teplova NV, Zhapueva MH, Artamonova NG. Factors and mechanisms of arterial hypertension development in patients with atherosclerosis of lower limb arteries. *Kardiovasculjarnaya Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):150–155. doi:10.15829/1728-8800-019-1-150-155. In Russian].
10. The TASC Steering Committee. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. 2015;22:657–71. doi:10.1177/1526602815592206
11. Оракова Ф. Х., Кицышин В. П. Современные методы оценки центрального АД и параметров артериальной ригидности. *Российский биомедицинский журнал*. 2018; 19:792–799. [Orakova FH, Kitsyshin VP. Modern methods of estimation of central blood pressure and parameters of arterial stiffness. *Rossiiskii Biomedicinskii Zhurnal = Russian Biomedical Journal*. 2018; 19:792–799. In Russian].
12. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1161–70. doi:10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42
13. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160–71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160–71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171. In Russian].
14. Sehgel NL, Vatner SF, Meininger GA. “Smooth Muscle Cell Stiffness Syndrome” — Revisiting the structural basis of arterial stiffness. *Front Physiol*. 2015;6:335. doi:10.3389/fphys.2015.00335
15. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454–60. doi:10.1161/01.str.32.2.454
16. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):164–221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221 [2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164–221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221. In Russian].
17. 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].
18. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. American heart association council on hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033
19. Семенцова Н. А., Чесникова А. И., Терентьев В. П. Сравнительная характеристика основных параметров суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(4):54–61. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61 [Sementsova NA, Chesnikova AI, Terentyev VP. Comparison of the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with hypertension and atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021;12(4):54–61. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61. In Russian].

Информация об авторах

Семенцова Надежда Александровна — аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1666-0340, e-mail: n.gorina@inbox.ru;

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9323-592X;

Сафроненко Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6965-5019;

Скаржинская Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5034-8625.

Author information

Nadezda A. Sementsova, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-1666-0340, e-mail: n.gorina@inbox.ru;

Anna I. Chesnikova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-9323-592X;

Victoria A. Safronenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-6365-5019;

Natalia S. Skarzhinskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0002-5034-8625.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.233+616.12-008.331.1-07]:616.248

Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией

Н. А. Кароли¹, О. Т. Зарманбетова², А. П. Ребров¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Саратов», Саратов, Россия

Контактная информация:

Кароли Нина Анатольевна,
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
имени В. И. Разумовского»
Минздрава России,
ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов,
Россия, 410012.
E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

Статья поступила в редакцию
07.07.22 и принята к печати 29.07.22.

Резюме

Коморбидность бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии (АГ) имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной взаимосвязью систем кровообращения и дыхания. За последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений, а АГ, в свою очередь, является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки. **Целью исследования** явилось изучение показателей суточного мониторирования артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой (БА) с наличием и отсутствием артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 пациентов с бронхиальной астмой, из которых у 56 человек также диагностирована АГ. В группу контроля вошли 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Суточное мониторирование артериальной ригидности проводилось с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). **Результаты.** У пациентов с БА выявлено повышение артериальной ригидности в сравнении с лицами группы контроля, о чем свидетельствует повышение среднесуточных и среднесуточных значений скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса артериальной ригидности (ИАР). Наличие АГ оказывает дополнительное негативное влияние на сосудистую стенку: у пациентов с БА и АГ показатели артериальной ригидности выше в сравнении с аналогичными параметрами у больных БА без АГ. **Заключение.** Результаты нашего исследования выявили повышение жесткости сосудистой стенки и нарушение циркадных ритмов ее изменений у пациентов с БА. Наиболее очевидные нарушения эластических свойств артерий отмечены у пациентов с тяжелым течением астмы при наличии АГ. Наличие АГ оказывает дополнительное негативное влияние на формирование артериальной ригидности и приводит к усугублению имеющихся нарушений.

Ключевые слова: артериальная ригидность, суточное мониторирование, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации

Для цитирования: Кароли Н. А., Зарманбетова О. Т., Ребров А. П. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):396–404. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-396-404

24-hour arterial stiffness monitoring in hypertensive and normotensive patients with bronchial asthma

N. A. Karoli¹, O. T. Zarmanbetova², A. P. Rebrov¹

¹ Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Saratov Railway Clinical Hospital, Saratov, Russia

Corresponding author:

Nina A. Karoli,
Saratov State Medical
University V. I. Razumovsky,
Saratov, Russia,
112, Bolshaya Kazachia street,
Saratov, Russia, 410012.
E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

Received 7 July 2022;
accepted 29 July 2022.

Abstract

Background. Cardiovascular disease is one of the major causes of death throughout the world. Early detection of target organ damage is important for more successful cardiovascular prevention and improvement of patient outcomes. Vascular wall is one of the target organs, and its damage is associated with the loss of elastic properties and increase in stiffness. The increased vascular stiffness is an independent predictor of cardiovascular risk. **Objective.** To evaluate parameters of the 24-hour arterial stiffness monitoring in hypertensive and normotensive patients with bronchial asthma. **Design and methods.** The study enrolled 100 patients with asthma. The control group included 30 healthy volunteers matched by gender and age. Each patient underwent ambulatory blood pressure and arterial stiffness monitoring using BPLab MnSDP-2 device (Petr Telegin, Russia). **Results.** Normotensive patients with asthma show higher values of arterial stiffness index and pulse wave velocity in the aorta in comparison with the control group. Comorbid patients with bronchial asthma and hypertension show the highest arterial stiffness. **Conclusion.** Patients with asthma with and without hypertension demonstrated significantly increased arterial stiffness in comparison with control group.

Key words: arterial stiffness, 24-hour monitoring, bronchial asthma, augmentation index, pulse wave velocity aortic, hypertension

For citation: Karoli NA, Zarmanbetova OT, Rebrov AP. 24-hour arterial stiffness monitoring in hypertensive and normotensive patients with bronchial asthma. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):396–404. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-396-404

Введение

Проблема коморбидности является одной из основных в современной медицине, а сочетание хронических обструктивных заболеваний легких и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — наиболее распространенным среди взрослого населения развитых стран [1, 2]. Коморбидность бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии (АГ) имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной взаимосвязью систем кровообращения и дыхания [3].

За последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и развитии ее основных осложнений, а АГ, в свою очередь, является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки [4]. Исследование артериальной ригидности (АР) представляет несомненный интерес для ранней и более точной оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) [5]. В последние годы проведено большое количество исследований, подтверждающих значение АР как важного независимого предиктора

ССЗ и их осложнений [6]. Особый интерес представляет суточное мониторирование показателей АР, что стало возможным благодаря внедрению программ косвенной оценки свойств магистральных артерий в аппараты суточного мониторирования АД [7, 8].

Учитывая доказанную прогностическую ценность показателей артериальной ригидности, целью исследования явилось изучение параметров суточного мониторирования артериальной ригидности у больных БА с наличием и отсутствием АГ.

Материалы и методы

В открытое исследование было включено 100 пациентов с БА с различной тяжестью заболевания в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст $53,8 \pm 6,9$ года). Из них 37 (37%) мужчин и 63 (63%) женщины, длительность заболевания составила 12,0 [9,0; 18,0] лет. Исследование проводили вне периода обострения бронхиальной астмы. Критериями включения были возраст от 18 до 65 лет, диагноз БА, установленный в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями (GINA 2016) после проведения спирометрического исследования. Критериями исключения были наличие сопутствующих ИБС, сахарного диабета, острых и хронических заболеваний в фазе обострения, онкологических заболеваний. В контрольную группу включены 30 здоровых лиц без АГ, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У обследованных пациентов с БА в большинстве случаев (56%) диагностирована сопутствующая артериальная гипертензия. Наличие АГ устанавливали на основании анамнеза, данных амбулаторной карты, наличия приема антигипертензивных препаратов, 3-кратной регистрации повышенного «офисного» измерения АД и/или по данным СМАД. Пациенты с БА были разделены на две группы в зависимости от наличия и отсутствия АГ (табл. 1).

Всем пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и суточное мониторирование артериальной ригидности (СМАР) с использованием аппарата VPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), показатели жесткости оценивались посредством прикладной программы Vasotens на основе математической обработки записей осциллограмм давления. Среди параметров артериальной жесткости оценивались индекс артериальной ригидности (ИАР), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), индекс аугментации (ИА).

Для решения проблемы зависимости артериальной ригидности от величины АД и частоты сердеч-

ных сокращений (ЧСС) в программном обеспечении VPLab предусмотрен расчет величин, приведенных к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 и 75 уд/мин: $СРПВ_{100-60}$, $ИАР_{100-60}$, $ИА_{75}$.

С целью анализа суточного ритма СРПВ нами был предложен «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте» (рационализаторское предложение № 2993 от 20.03.2018 г.). Метод основан на определении степени ночного снижения (СНС) СРПВ по следующей формуле: отношение разницы среднедневных и средненочных показателей СРПВ к среднедневному, выраженное в процентах:

$$СНС\ СРПВ = \frac{СРПВ(д) - СРПВ(н)}{СРПВ(д)} \times 100\%.$$

Нормы определены на основе результатов исследования здоровых лиц. Интервал нормы определялся как интервал измерений, включающих по два квартиля выше и ниже медианы. Таким образом, интервал включает центральные 50% всех измерений и определяет «нормальные» границы СНС СРПВ в аорте от 11 до 18%. Значения ниже или выше этих значений свидетельствуют о нарушении суточного ритма СРПВ в виде недостаточной или избыточной СНС соответственно.

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли критерий Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — $Me [Q25; Q75]$. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона. При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни, при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования установлено повышение артериальной ригидности у больных бронхиаль-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (M ± σ) ИЛИ (ME [Q25; Q75])

Параметры	БА с АГ (n = 56)	БА без АГ (n = 44)	Группа контроля (n = 30)
Возраст, годы	54,1 ± 6,1	53,4 ± 5,9	53,1 ± 6,2
Пол ж, % м, %	36 (64,3%) 20 (35,7%)	27 (61,4%) 17 (38,6%)	20 (66,7%) 10 (33,3%)
ИМТ, кг/м ²	27,21 ± 4,18	26,62 ± 2,83	26,13 ± 3,18
Курение, %	14 (25%)	10 (22,7%)	6 (20%)
Длительность курения, годы	16,0 [13,0;19,0]*	14,0 [10,0;17,0]	12,0 [5,0;15,0]
Интенсивность курения, пачка/лет	15,0 [10,0; 20,0]*	12,0 [9,0; 15,0]	10,0 [6,0; 13,0]
БА легкой степени тяжести, %	1 (1,8%) [#]	4 (9,1%)	—
БА средней степени тяжести, %	23 (41,1%) [#]	24 (54,5%)	—
БА тяжелой степени тяжести, %	32 (57,1%) [#]	16 (36,4%)	—
Продолжительность БА, годы	12,0 [7,0; 18,0] [#]	10,0 [5,0; 15,0]	—
Количество обострений в год	1,3 [1,0; 2,5]	1,2 [0,8; 2,0]	—
АСТ-тест, баллы	14,62 ± 4,71 [#]	16,69 ± 4,25	—
Контролируемая БА, %	14 (25%) [#]	17 (38,6%)	—
Неконтролируемая БА, %	42 (75%) [#]	27 (61,4%)	—
Систолическое АД, мм рт. ст.	135,32 ± 6,87 ^{##}	125,26 ± 8,34	122,34 ± 6,43
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83,1 ± 6,02 ^{##}	78,54 ± 7,13	76,21 ± 5,24
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,04 ^{##}	5,02 ± 0,63	4,62 ± 0,74
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,17 ± 13,53 [#]	78,64 ± 12,31	—
Индекс SCORE, %	3,41 ± 1,84 ^{####}	1,66 ± 1,37	1,28 ± 1,14
ЖЕЛ, % от должного	84,7 ± 10,5 ^{**}	87,4 ± 10,8 ^{**}	98,1 ± 20,4
ФЖЕЛ, % от должного	83,2 ± 11,4 ^{**}	89,7 ± 9,23 [*]	98,6 ± 18,6
ОФВ ₁ , % от должного	77,0 [68,0; 87,0] ^{**}	81,0 [70,0; 90,0] [*]	96,0 [94,0; 100,0]

Примечание: БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; АСТ-тест — тест по контролю над астмой; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; SCORE — Systemic coronary risk evaluation; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду. Статистически значимые различия с группой контроля: * — p < 0,05, ** — p < 0,01, *** — p < 0,001; с пациентами с БА без АГ: # — p < 0,05, ## — p < 0,01.

ной астмой. У пациентов с БА без АГ повышены среднесуточные значения СРПВ, среднесуточные значения ИАР, среднесуточные значения ИА в сравнении со значениями у лиц группы контроля (табл. 2). Отмечено повышение приведенных параметров: среднесуточных и среднесуточных значений ИАР₁₀₀₋₆₀ и среднесуточных значений ИА₇₅. У пациентов с БА без АГ установлены более низкие значения СНС СРПВ в сравнении со значениями у здоровых лиц (табл. 2).

У пациентов с БА и АГ показатели жесткости выше в сравнении с пациентами без АГ и лицами группы контроля. Так, повышены среднесуточные,

среднедневные и средненочные значения СРПВ. Патологическая СРПВ в аорте (более 10 м/с) в дневные часы отмечена у 32 (57,1%) пациентов с БА и АГ, у 11 (25%) пациентов с БА без АГ и у 5 (16,7%) лиц группы контроля (p = 0,024 и p = 0,002 соответственно).

Среднесуточные, среднесуточные и средненочные значения ИА и ИАР выше у пациентов с БА и АГ, чем у пациентов с БА без АГ и здоровых лиц. Патологический ИА (≥ -10%) за дневные часы выявлен у 12 (21,42%) пациентов с БА и АГ и у 5 (11,36%) пациентов с БА без АГ (p = 0,024), а в ночные часы — у 14 (25%) пациентов с БА и АГ и у 3 (6,81%) пациентов с БА без АГ (p = 0,032).

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И У ЛИЦ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ (M ± σ) ИЛИ (ME [Q25; Q75])

Параметры	БА с АГ (n = 56)	БА без АГ (n = 44)	Группа контроля (n = 30)
Сутки			
СРПВ, м/с	9,83 ± 1,72*#	9,25 ± 1,21*	8,61 ± 1,03
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,37 ± 2,13*#	8,81 ± 1,36	8,32 ± 1,21
ИА, %	-19,97 ± 19,32**#	-26,34 ± 11,43	-28,34 ± 15,62
ИА ₇₅ , %	-25,64 ± 17,54*	-28,51 ± 14,56	-30,23 ± 17,28
ИАР, мм рт. ст.	128,0 [120,0; 152,0]*#	120,0 [110,0; 134,0]*	112,0 [102,0; 128,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	119,0 [110,0; 142,0]*	114,0 [98,0; 128,0]*	104,0 [89,0; 120,0]
СНС СРПВ	9,0 [6,0; 11,0]*#	10,0 [6,5; 13,5]*	11,5 [9,0; 14,0]
День			
СРПВ, м/с	10,18 ± 1,83*#	9,62 ± 0,97*	9,02 ± 1,18
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,66 ± 1,94*	9,21 ± 1,28*	8,42 ± 1,26
ИА, %	-15,57 ± 17,4*#	-18,56 ± 14,61*	-26,41 ± 13,41
ИА ₇₅ , %	-20,67 ± 20,24*	-23,57 ± 12,31*	-28,12 ± 14,92
ИАР, мм рт. ст.	130,0 [122,0; 158,0]*#	124,0 [114,0; 138,0]*	116,0 [110,0; 132,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	124,0 [114,0; 152,0]*	119,0 [110,0; 130,0]*	108,0 [102,0; 126,0]
Ночь			
СРПВ, м/с	9,28 ± 1,64*	8,74 ± 1,31	8,38 ± 1,19
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,01 ± 1,85*#	8,47 ± 0,96	8,12 ± 1,28
ИА, %	-21,56 ± 19,41*#	-28,64 ± 14,05	-30,28 ± 16,42
ИА ₇₅ , %	-28,5 ± 20,12*	-31,53 ± 14,72	-33,81 ± 19,32
ИАР, мм рт. ст.	125,0 [112,0; 150,0]*#	118,0 [110,0; 134,0]	109,0 [86,0; 124,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	112,0 [102,0; 142,0]*	109,0 [94,0; 122,0]	102,0 [85,0; 118,0]

Примечание: БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; СРПВ₁₀₀₋₆₀ — скорость распространения пульсовой волны, приведенная к систолическому артериальному давлению 100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин; ИА — индекс аугментации; ИА₇₅ — индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; ИАР — индекс артериальной ригидности; ИАР₁₀₀₋₆₀ — индекс артериальной ригидности, приведенный к систолическому артериальному давлению 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин; СНС СРПВ — степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны. Статистически значимые различия с группой контроля: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; с группой с БА без АГ: # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$.

Для всех групп проведена оценка СНС СРПВ: у пациентов с БА и АГ она составила 9,0, что ниже по сравнению с пациентами с БА без АГ (10,5; $p < 0,05$) и лиц группы контроля (11,5; $p < 0,05$). В группе больных с АГ у 39 (69,6%) человек выявлена патологическая СНС СРПВ в аорте, в то время как у пациентов без АГ и у лиц группы контроля нарушения СНС СРПВ выявлялись у 17 (38,6%, $p < 0,01$) и у 6 (20%, $p < 0,001$) человек соответственно.

При изучении приведенных параметров у больных БА и АГ сохраняются повышенными среднесуточные, среднедневные и средненочные значения СРПВ. Повышение среднедневных значений СРПВ₁₀₀₋₆₀ более 10 м/сек зарегистрировано у 27

(48,21%) пациентов с БА и АГ и у 8 (18,18%, $p = 0,032$) пациентов с БА без АГ, повышение средненочных значений СРПВ₁₀₀₋₆₀ более 10 м/сек зарегистрировано у 10 (17,85%) пациентов с БА и АГ и у 4 (9,1%, $p = 0,028$) пациентов с БА без АГ. Также отмечено повышение ИА₇₅ за сутки, дневные и ночные часы у пациентов с БА и АГ по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

Проведена оценка параметров артериальной ригидности у пациентов с различной тяжестью БА при наличии или отсутствии АГ. В зависимости от тяжести БА пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 52 пациента со среднетяжелой и легкой БА, 2-я группа — 48 пациентов с тяжелой

астмой. В каждой из этих групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия АГ (табл. 3).

По результатам исследования установлено повышение показателей артериальной ригидности независимо от наличия АГ. Так, у пациентов со средней и легкой степенью тяжести БА без АГ в сравнении со здоровыми лицами повышены среднедневные значения ИА и ИА₇₅. Выявлено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ у пациентов с тяжелой БА без АГ в сравнении с лицами группы контроля, сохраняются повышенными приведенные значения СРПВ_{100–60} за сутки, в дневные и ночные часы. Повышение СРПВ в аорте более 10 м/с выявлено за сутки у 5 (31,25%) пациентов с тяжелой БА без АГ и у 2 (8%, $p = 0,018$) пациентов со среднетяжелой и легкой БА без АГ, в дневные часы у 7 (43,75%) пациентов 2-й группы без АГ и у 6 (22,2%, $p = 0,031$) пациентов 1-й группы без АГ соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о повышении суточной артериальной ригидности у больных БА независимо от наличия АГ, влияния тяжести БА на параметры артериальной ригидности.

У пациентов с тяжелой БА без АГ отмечено повышение ИА за сутки и дневные часы, ИАР в дневные часы, ИАР_{100–60} за сутки, в дневные и ночные часы в сравнении с лицами группы контроля. У каждого четвертого пациента с тяжелой БА без АГ выявлен патологический ИА ($\geq -10\%$) в дневные часы. Сохраняются повышенными приведенные к ЧСС 75 ударов в минуту ИА за сутки, дневные и ночные часы.

Наибольшие значения СРПВ выявлены у пациентов с тяжелой БА и АГ. Они составили 10,45 ± 1,78 м/сек, при этом повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели СРПВ в сравнении с пациентами с тяжелой БА без АГ и лицами группы контроля. У пациентов 2-й группы с АГ также повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные значения ИА в сравнении с пациентами с тяжелой БА без АГ и лицами группы контроля. Повышение ИА $\geq -10\%$ зарегистрировано в дневные часы у 10 (31,25%), в ночные часы — у 8 (25%) пациентов, что значительно чаще, чем у пациентов со среднетяжелой и легкой БА с АГ.

Установлено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ в аорте у пациентов со среднетяжелой и легкой БА с АГ в сравнении с лицами группы контроля и среднесуточных и среднедневных значений СРПВ в сравнении с пациентами 1-й группы без АГ. Сохраняются повышенными СРПВ_{100–60} за сутки и дневные часы в сравнении с лицами группы контроля. Па-

тологическая СРПВ (более 10 м/сек) за сутки у пациентов с тяжелой БА и АГ выявлена в 2 раза чаще, чем у пациентов со среднетяжелой и легкой астмой и АГ (32% и 62,5%, $p = 0,0015$), что подтверждает влияние тяжести БА на параметры артериальной ригидности независимо от АГ.

Выявлено повышение ИА за сутки и дневные часы, ИА₇₅ в дневные часы у пациентов 1-й группы с АГ в сравнении с лицами группы контроля. ИАР был выше у больных БА 1-й и 2-й групп с АГ за все время наблюдения в сравнении с лицами группы контроля. Повышение приведенного параметра ИАР_{100–60} отмечено только у пациентов 2-й группы с АГ за сутки, в дневные и ночные часы.

При изучении взаимосвязей выявлено, что по мере увеличения продолжительности АГ повышается СРПВ за сутки ($r = 0,37$, $p = 0,015$), день ($r = 0,35$, $p = 0,021$) и ночь ($r = 0,39$, $p = 0,01$).

АД является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки, а систолическое и пульсовое давление напрямую зависит от снижения эластичности стенок крупных артерий. В целом ряде работ показана связь повышения жесткости артериальной стенки с АГ, мы также выявили взаимосвязь между САД и СРПВ за сутки ($r = 0,42$, $p = 0,012$).

В клинических исследованиях представлены доказательства снижения жесткости сосудистой стенки под влиянием эффективной антигипертензивной терапии. В нашем исследовании отмечена взаимосвязь между параметрами артериальной ригидности и приемом постоянной антигипертензивной терапии: при отсутствии терапии повышаются средненочные показатели ИА ($r = 0,38$, $p = 0,032$), среднедневные показатели ИАР ($r = 0,35$, $p = 0,022$).

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза БА и создание новых лекарственных препаратов, в реальной клинической практике сохраняются сложности в достижении полного контроля над заболеванием. Одной из причин недостаточного контроля является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы [9]. В исследовании, проведенном M. Cazzola с соавторами (2012), распространенность АГ у больных БА была несколько выше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [10]. В исследовании BADA, проведенном D. Raimondo и соавторов (2020), распространенность АГ у пациентов с тяжелой БА составила 80,8% [11]. Высокая распространенность АГ в этом исследовании обусловлена, видимо, проведением СМАД, что позволило выявить значительное число случаев ранее не диагностированной АГ.

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (M ± σ) ИЛИ (ME [Q25; Q75])

Параметры	1-я группа (n = 52)		2-я группа (n = 48)		Группа контроля (n = 30)
	С АГ (n = 25)	Без АГ (n = 27)	С АГ (n = 32)	Без АГ (n = 16)	
Сутки					
СРПВ, м/с	9,42 ± 1,15**	9,02 ± 0,84	10,15 ± 0,92**#	9,66 ± 1,23*	8,61 ± 1,03
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	8,98 ± 0,96#	8,54 ± 1,12	9,67 ± 0,83#	9,32 ± 0,96*	8,32 ± 1,21
ИА, %	-22,39 ± 11,47#	-27,23 ± 10,41	-18,16 ± 16,13**#	-23,18 ± 11,51*	-28,34 ± 15,62
ИА ₇₅ , %	-26,45 ± 9,76	-29,12 ± 12,62	-23,03 ± 11,61#	-25,64 ± 14,36*	-30,23 ± 17,28
ИАР, мм рт. ст.	124,0 [118,0; 144,0]*	117,0 [114,0; 137,0]	130,0 [122,0; 154,0]**##	120,0 [110,0; 142,0]	112,0 [102,0; 128,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	118,0 [91,0; 133,0]*	110,0 [88,0; 124,0]	121,0 [108,0; 144,0]**#	116,0 [108,0; 136,0]*	104,0 [89,0; 120,0]
СНС СРПВ	11,0 [8,0; 12,0]	11,5 [10,0; 13,0]	7,5 [5,5; 11,5]**#	8,5 [6,0; 12,0]**	11,5 [9,0; 14,0]
День					
СРПВ, м/с	9,81 ± 0,89**	9,41 ± 1,03	10,45 ± 1,78**#	9,96 ± 0,83*	9,02 ± 1,18
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,37 ± 1,23*	8,95 ± 0,85	9,98 ± 2,51*#	9,41 ± 1,04*	8,42 ± 1,26
ИА, %	-18,58 ± 10,32*	-20,32 ± 16,71*	-13,32 ± 19,04**	-16,65 ± 13,21**	-26,41 ± 13,41
ИА ₇₅ , %	-20,83 ± 12,41*	-24,31 ± 21,61*	-20,56 ± 23,17#	-23,62 ± 10,44*	-28,12 ± 14,92
ИАР, мм рт. ст.	128,0 [120,0; 148,0]*	120,0 [114,0; 142,0]	132,0 [121,0; 162,0]**	126,0 [117,0; 134,0]*	116,0 [110,0; 132,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	122,0 [110,0; 134,0]*	114,0 [92,0; 132,0]	127,0 [99,5; 151,5]**#	123,0 [114,0; 152,0]*	108,0 [102,0; 126,0]
Ночь					
СРПВ, м/с	8,79 ± 1,03*	8,43 ± 1,29	9,64 ± 2,0*#	9,15 ± 1,26*	8,38 ± 1,19
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/с	8,51 ± 0,87	8,24 ± 1,44	9,39 ± 3,96#	8,86 ± 2,46*	8,12 ± 1,28
ИА, %	-27,12 ± 12,98	-29,79 ± 18,62	-20,92 ± 24,05**	-25,65 ± 16,65	-30,28 ± 16,42
ИА ₇₅ , %	-30,79 ± 9,78	-31,61 ± 37,81	-28,53 ± 34,65*	-29,73 ± 32,88*	-33,81 ± 19,32
ИАР, мм рт. ст.	122,0 [114,0; 142,0]*	114,0 [108,0; 132,0]	127,0 [121,0; 152,0]**#	118,0 [108,0; 136,0]	109,0 [86,0; 124,0]
ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	110,0 [92,0; 128,0]	107,0 [84,0; 130,0]	118,0 [102,0; 134,0]*#	112,0 [98,0; 130,0]*	102,0 [85,0; 118,0]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; СРПВ₁₀₀₋₆₀ — скорость распространения пульсовой волны, приведенная к систолическому артериальному давлению 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин; ИА — индекс аугментации; ИА₇₅ — индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; ИАР — индекс артериальной ригидности; ИАР₁₀₀₋₆₀ — амбулаторный индекс ригидности, приведенный к систолическому артериальному давлению 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин; СНС СРПВ — степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны. Статистически значимые различия с группой контроля: * — p < 0,05, ** — p < 0,01, *** — p < 0,001; с группой больных БА без АГ: # — p < 0,05, ## — p < 0,01, ### — p < 0,001.

Оценка ССР по авторитетным широко известным шкалам (SCORE, Фрамингемская шкала), включающим такие традиционные факторы, как возраст, пол, АГ, курение, дислипидемия, позволяет выделить пациентов с высоким ССР, однако в отношении лиц с суммарно невысоким риском, которых в популяции большинство, эти шкалы не обладают достаточной прогностической ценностью. В связи с этим проводится поиск дополнительных маркеров, которые способствовали бы уточнению риска и определению оптимальной стратегии первичной профилактики. Определенный интерес в этом отношении представляет оценка интегральных показателей ССР, которые отражают отрицательное воздействие вышеописанных факторов на организм человека в течение жизни и могут быть представлены в количественном выражении. Так, большинство факторов реализует свое влияние через воздействие на сосудистую стенку, в связи с чем маркер субклинического поражения сосудов — увеличение жесткости сосудистой стенки — привлекает особое внимание. Согласно многочисленным исследованиям, жесткость сосудистой стенки является независимым предиктором ССЗ и смертности [5, 6].

Скрининговая диагностика жесткости сосудистой стенки должна быть технически доступной в массовом использовании и обладать достаточной чувствительностью и специфичностью. Однократное исследование жесткости артерий не дает полной информации, существенный интерес представляет измерение показателей в течение суток, что стало возможным благодаря внедрению техник, сочетающих в себе анализ АД и центральной ПВ в приборы СМАД [12]. Возможность анализа ПВ в аппаратах СМАД позволяет оценивать параметры артериальной ригидности в условиях повседневной жизни, во время физической активности и отдыха, в дневное время и во время ночного сна [13].

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с БА при разовом ее измерении. В исследовании Е. А. Собко (2019) выявлено повышение артериальной ригидности у больных БА, и если при средней тяжести заболевания изменения носили транзиторный характер и были связаны с обострением, то у больных тяжелой астмой сохранялись весь период наблюдения [14]. В исследовании Т. А. Бродской (2007) установлено транзиторное повышение артериальной ригидности у больных среднетяжелой и тяжелой астмой во время обострения [15]. Е. А. Собко (2019) в своем исследовании при разовом измерении параметров жесткости установила, что повышение артериальной ригидности наблюдается независимо от наличия у больных БА сопутствующей

АГ, однако наибольшие изменения были выявлены у больных с повышенным давлением [14].

Результаты нашего исследования впервые продемонстрировали повышение артериальной ригидности у больных БА в разное время суток. Наблюдались циркадные изменения суточных показателей АР с преимущественным нарушением жесткости сосудов в ночные часы, особенно у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Отмечена связь параметров артериальной ригидности с продолжительностью АГ, наличием/отсутствием постоянной антигипертензивной терапии.

Выводы

Результаты нашего исследования показали повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с БА, более выраженные у больных с тяжелым течением заболевания, при наличии АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кароли Н. А., Ребров А. П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Клиницист. 2011;5(2):20–30. doi:10.17650/1818-8338-2011-2-20-30 [Karoli NA, Rebrov AP. Arterial hypertension in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinitsist = A Clinician*. 2011;5(2):20–30. doi:10.17650/1818-8338-2011-2-20-30. In Russian].
2. Carter P, Lagan J, Fortune C. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2166–2177. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.063
3. Остроумова О. Д., Голобородова И. В., Воеводина Н. Ю. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):8–16. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.8-16 [Ostroumova OD, Goloborodova IV, Voevodina NYU. Bronchial asthma and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):8–16. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.8-16. In Russian].
4. Lee JG, Joo SJ. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):504–506. doi:10.3904/kjim.2019.110
5. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
6. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):317–324. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324 [Kobalava ZD, Kotovskaya YuV,

Bogomaz AV. New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):317–324. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324. In Russian].

7. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клинический журнал*. 2015;9(3):40–45. doi:10.17650/1818-8338-2015-1-37-41 [Karoli NA, Dolishnyaya G. R., Rebrov AP. 24-hour arterial stiffness values in men with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertension. *Klinitsist = A Clinician*. 2015;9(3):40–45. doi:10.17650/1818-8338-2015-1-37-41. In Russian].

8. Минюхина И. Е., Праскурничий Е. А. Оценка суточного профиля артериального давления и суточной динамики показателей сосудистой жесткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):66–73. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-66-73 [Minyukhina IE, Praskurnichiy EA. Assessment of the 24-hour profile of blood pressure and arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):66–73. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-66-73. In Russian].

9. Позднякова О. Ю., Байда А. П., Богущ Л. М., Григорян В. А., Гятова О. В. Лечение больных с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18:122–123. [Pozdnyakova OYU, Bajda AP, Bogush LM, Grigoryan VA, Gyatova OV. Treatment of patients with uncontrolled bronchial asthma and associated ischemic disease hearts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18:122–123. In Russian].

10. Cazzola M, Calzetta L, Betoncelli G. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med*. 2012;106:249–256. doi:10.1016/j.rmed.2011.07.021

11. Raimondo Di, Musiari G, Benfante A, Battaglia S, Rizzo G. Prevalence of arterial hypertension and characteristics of nocturnal blood pressure profile of asthma patients according to therapy and severity of the disease: the BADA study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18): 6925. doi:10.3390/ijerph 17186925

12. Котовская Ю. В., Рогоза А. Н., Орлова Я. А., Посохов И. Н. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. *Позиция российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):95–109. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-95-109 [Kotovskaya YUV, Rogozha AN, Orlova YAA, Posokhov IN. Ambulatory pulse wave monitoring: current and future. *Opinion paper of Russian Experts. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):95–109. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-95-109. In Russian].

13. Корнева В. Ю., Кузнецова Т. Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторировании артериального давления. *Терапевтический архив*. 2016; 9:119–124. doi:10.17116/terarkh2016889119-124 [Korneva VA, Kuznetsova TYu. Assessment of arterial wall stiffness by 24-hour blood pressure monitoring. *Therapeutic Archive*. 2016;9:119–124. doi:10.17116/terarkh2016889119-124. In Russian].

14. Собко Е. А., Демко И. В., Соловьева И. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Ищенко О. П. Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):23–28. doi:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-23-28 [Sobko EA, Demko IV, Soloveva IA, Kraposhina AYU, Gordeeva NV, Ishenko OP. Features of arterial

rigidity in patients with bronchial asthma depending from accompanying arterial hypertension. *Medical Alphabet*. 2019;1(3):23–28. doi:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-23-28. In Russian].

15. Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Невзорова В. А., Моткина Е. В. Анализ механических свойств артерий у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2007;26:25–29. [Brodskaja TA, Geltser BI, Nevzorova VA, Motkina EV. Arteries mechanical properties analysis in patients with bronchial asthma control. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2007;(26):25–29. In Russian].

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7464–826X, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com;

Зарманбетова Оьтебике Таймасхановна — врач-терапевт ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратова», ORCID: 0000–0003–0201–7757;

Ребров Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3463–7734.

Author information

Nina A. Karoli, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, ORCID: 0000–0002–7464–826X, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com;

Otebike T. Zarmanbetova, MD, Physician, Private Health Care Institution “Clinical Hospital ‘Russian Railways-Medicine’ of Saratov”, ORCID: 0000–0003–0201–7757;

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, ORCID: 0000–0002–3463–7734.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8-009.836:616.12-008.313.2:616.127

Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия

В. А. Ионин¹, В. А. Павлова¹,
А. М. Ананьин¹, Е. И. Барашкова¹,
Е. Л. Заславская¹, А. Н. Морозов¹, Е. И. Баранова^{1,2}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.07.22 и принята к печати 12.08.22.

Резюме

Цель исследования — определить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления для пациентов с метаболическим синдромом (МС), фибрилляцией предсердий (ФП) и синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и установить их роль в формировании фиброза миокарда левого предсердия.

Материалы и методы. В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай-контроль», было включено 286 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: 78 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), 79 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(–), 73 пациента с МС(+)/ФП(–)/СОАС(+) и 56 больных с МС(+)/ФП(–)/СОАС(–). Пациентам с ФП и МС (n = 71) проводилась оценка степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия по данным электроанатомического картирования. **Результаты.** Концентрация профиброгенных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(–)/СОАС(+): галектин-3 (13,4 (8,5–17,6) и 8,4 (5,1–11,6) пг/мл, p < 0,0001), ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) (1648,3 (775,3–2568,1) и 856,0 (622,5–1956,4) пг/мл, p < 0,0001), N-терминального пропептида коллагена III типа (P1NP) (95,6 (78,6–120,4) и 50,6 (38,9–68,3) нг/мл, p < 0,0001), N-терминального пропептида коллагена I типа (PINP) (3459,4 (2167,1–4112,1) и 2355,3 (1925,0–3382,1) пг/мл, p < 0,0001). В обследуемой когорте пациентов с СОАС выявлены положительные корреляции между галектином-3 и кардиотрофином-1 (r = 0,410, p = 0,00002), галектином-3 и GDF-15 (r = 0,430, p = 0,0003), галектином-3 и P1NP (r = 0,451, p = 0,0001). Корреляционный анализ позволил выявить сильную положительную связь индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) с концентрациями в крови GDF-15 (r = 0,661, p < 0,00001), галектином-3 (r = 0,519, p < 0,00001), ИЛ-6 (r = 0,310, p = 0,0001) и СРБ (r = 0,361, p = 0,002). Выявлены отрицательные корреляции среднего уровня SpO₂ с СРБ (r = –0,354, p = 0,001), галектином-3 (r = –0,451, p < 0,00001), GDF-15 (r = –0,637, p < 0,00001), а минимальный уровень SpO₂ в наибольшей степени имел отрицательную связь с концентрацией GDF-15 (r = 0,664, p < 0,00001). У па-

циентов с ФП и СОАС выраженность фиброза больше, чем у больных с ФП без СОАС (28,6 (23,6–36,6) и 13,5 (9,9–23,6)%, $p = 0,0002$). ИАГ положительно коррелировал со степенью выраженности фиброза ($r = 0,708$, $p < 0,00001$). У пациентов с ФП и СОАС наиболее сильная положительная связь степени выраженности фиброза с PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$). **Заключение.** Повышение концентрации биомаркеров фиброза в крови ассоциировано с увеличением степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в когорте пациентов с МС и СОАС.

Ключевые слова: фиброз; воспаление; фибрилляция предсердий; метаболический синдром; обструктивное апноэ

Для цитирования: Ионин В. А., Павлова В. А., Ананьин А. М., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Баранова Е. И. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):405–418. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418

Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis

V. A. Ionin¹, V. A. Pavlova¹,
A. M. Ananyin¹, E. I. Barashkova¹,
E. L. Zaslavskaya¹, A. N. Morozov¹, E. I. Baranova^{1,2}
¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia
² Almazov National Medical Research Centre,
St. Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ionin Valery Alexandrovich,
Pavlov University,
Lev Tolstoy street, 6/8, St Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 13 July 2022;
accepted 12 August 2022.

Abstract

Objective. To determine the blood concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with metabolic syndrome (MS), atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA) and to establish their role in the formation of left atrial myocardial fibrosis. **Design and methods.** A cross-sectional case-control study included 286 patients aged 35 to 65 years: 78 patients with MS(+)/AF(+)/OSA(+), 79 patients with MS(+)/AF(+)/OSA(-), 73 patients with MS(+)/AF(-)/OSA(+), and 56 patients with MS(+)/AF(-)/OSA(-). Patients with AF and MS ($n = 71$) were assessed for the severity of left atrial myocardial fibrosis with electroanatomical mapping. **Results.** It was found that the concentration of profibrogenic biomarkers circulating in the blood of patients with MS(+)/AF(+)/OSA(+) is higher than in patients with MS(+)/AF(-)/OSA(+): galectin-3 (13,4 (8,5–17,6) and 8,4 (5,1–11,6) pg/ml, $p < 0,0001$), growth differentiation factor-15 (GDF-15) (1648,3 (775,3–2568,1) and 856,0 (622,5–1956,4) pg/ml, $p < 0,0001$), N-terminal peptide of type III procollagen (PIIINP) (95,6 (78,6–120,4) and 50,6 (38,9–68,3) ng/ml, $p < 0,0001$), N-terminal peptide of type I procollagen (PINP) (3459,4 (2167,1–4112,1) and 2355,3 (1925,0–3382,1) pg/ml, $p < 0,0001$). In the examined cohort of patients with OSA, positive correlations were found between galectin-3 and cardiotrophin-1 ($r = 0,410$, $p = 0,00002$), galectin-3 and GDF-15 ($r = 0,430$, $p = 0,0003$), galectin-3 and PIIINP ($r = 0,451$, $p = 0,0001$). Correlation analysis showed a strong positive relationship between the apnea/hypopnea index (AHI) and blood concentrations of

GDF-15 ($r = 0,661$, $p < 0,00001$), galectin-3 ($r = 0,519$, $p < 0,00001$), interleukin 6 ($r = 0,310$, $p = 0,0001$) and C-reactive protein (CRP) ($r = 0,361$, $p = 0,002$). Negative correlations of the average level of SpO₂ with CRP ($r = -0,354$, $p = 0,001$), galectin-3 ($r = -0,451$, $p < 0,00001$), GDF-15 ($r = -0,637$, $p < 0,00001$) were found. In patients with AF and OSA, fibrosis was more severe than in patients with AF without OSA (28,6 (23,6–36,6) and 13,5 (9,9–23,6)%, $p = 0,0002$). AHI positively correlated with the severity of fibrosis ($r = 0,708$, $p < 0,00001$). The patients with AF and OSA showed the strongest positive relationship between the severity of fibrosis and PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) and galectin-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$).

Conclusions. An increase in the concentration of fibrosis biomarkers in the blood is associated with an increase in the severity of left atrial myocardial fibrosis and probably has a pathogenetic role in increasing the risk of AF in patients with MS and OSA.

Key words: fibrosis, inflammation, atrial fibrillation, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea

For citation: Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Morozov AN, Baranova EI. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):405–418. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма, которое является причиной неблагоприятных клинических исходов, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, и приводит к увеличению смертности [1]. В основе возникновения и прогрессирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, и наиболее часто это нарушение ритма встречается у лиц с ишемической болезнью сердца, однако все чаще в последние годы она диагностируется у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением при отсутствии значимого поражения коронарных артерий [2]. Распространенность метаболического синдрома (МС) в последние десятилетия так же неуклонно возрастает, а артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение являются независимыми предикторами развития ФП. По данным популяционного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), установлено, что МС увеличивает риск развития ФП на 67% [3]. Известно, что синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) может быть триггером для возникновения ФП, а основными патогенетическими механизмами развития ФП на фоне СОАС являются: интермиттирующая гипоксия, возрастающее отрицательное внутригрудное давление и постоянные микропробуждения головного мозга с нарушением баланса вегетативной регуляции [4]. Одним из ведущих патогенетических факторов развития СОАС является ожирение. Так, в исследовании М. В. Горбуновой с соавторами было установлено, что у пациентов с избыточной массой тела встречаемость СОАС превышает 30%, достигая 50–98% у больных с морбидным ожирением, так как отложение висцерального жира в мягких тканях глотки способствует сужению верхних дыхательных путей [5]. Ранее нами установлено, что

концентрация в крови биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП, а увеличение концентрации в крови галектина-3, N-концевых предшественников проколлагенов I и III типов ассоциировано с повышением степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП) [6, 7]. Роль различных биомаркеров воспаления и фиброза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС изучена достаточно хорошо. Вместе с тем результаты комплексной оценки влияния циркулирующих в крови факторов на механизмы развития фиброза миокарда у пациентов с ФП и МС в настоящее время не представлены в отечественной и иностранной литературе [8–10]. **Цель исследования** — изучить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления для определения их роли в формировании фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с МС, ФП и СОАС.

Материалы и методы

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 286 обследованных (мужчины и женщины) в возрасте от 35 до 65 лет без клинических данных за острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, без системных и онкологических заболеваний. В исследование не включались пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобренное этическим

комитетом ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Исследуемые группы составили: 78 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+), 79 пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-), 73 пациента с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), и 56 больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Для диагностики МС использовались критерии JIS (2009), которые требуют наличия 3 из 5 нижеприведенных факторов риска:

1. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин;
2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия);
3. Холестерин ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия);
4. Артериальное давление (АД) систолическое ≥ 130 и/или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. (или проводимая антигипертензивная терапия);
5. Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или проводимое лечение по поводу гипергликемии [11].

Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза) и выполнена трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Всем обследованным проводилась оценка выраженности дневной сонливости с использованием Эпвортского опросника, согласно которому значение 0–8 баллов расценивалось как отсутствие дневной сонливости, 8–12 баллов соответствовали умеренной дневной сонливости, 12–17 баллов — значительной и более 17 баллов — выраженной дневной сонливости [12]. Диагностика респираторных нарушений проводилась с помощью кардиореспираторного мониторинга (КРМ) во время сна SOMNOlab 2 Polygraphy system (Loewenstein Medical, Weinmann, Германия). СОАС был установлен по данным КРМ при наличии 5 и более эпизодов в час апноэ (полная остановка дыхания на 10 и более секунд) или гипопноэ (неполная остановка дыхания на 10 и более секунд, сопровождающаяся уменьшением воздушного потока не менее чем на 30%, а также снижением уровня кислорода в крови на 3% и более). Степень тяжести СОАС оценивалась согласно ИАГ: легкая (5–14 эпизодов в час), средняя (15–29 эпизодов в час) и тяжелая (30 и более эпизодов в час) [13]. Общее время сна за вычетом 1 часа устанавливалось по данным дневника пациента, в котором фиксировалось время отхода ко сну и время пробуждения. По результатам КРМ оценивались следующие параметры: индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), средняя продолжительность апноэ во сне, индекс десатурации (ИД) определялся как число эпизодов в час сна снижения сатурации (SpO_2) крови более чем на 3%,

средний и минимальный уровень сатурации крови во время сна, а также доля (%) времени от общей продолжительности сна с SpO_2 менее 89%. В данное исследование не включались пациенты с центральным апноэ более 5 эпизодов в час. Для определения концентраций биомаркеров фиброза и воспаления использовались образцы плазмы или сыворотки, которые были центрифугированы одномоментно с последующей заморозкой при -40 °C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов: трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-beta 1) — ELISA kit ProcartaPlex Human TGF-beta 1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, Вена, Австрия), галектин-3 — ELISA kit, (eBioscience, Вена, Австрия), альдостерон — ELISA kit DBC Inc (Канада), соединительнотканый фактор роста фибробластов (CTGF) — ELISA kit Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc., ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) — ELISA kit BioVendor Human GDF-15/MIC-1 (Karasek, Чешская Республика), кардиотрофин-1 (CT-1) — ELISA kit RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1) (RayBiotech), СРБ — высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Германия), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit (Bender MedSystems, Вена, Австрия), интерлейкин-6 (ИЛ-6) — Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit (Bender MedSystems, Вена, Австрия), N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа — ELISA kit CloudClone Corp. (США). У пациентов с ФП, которые имели показания для интервенционного лечения ($n = 71$) в условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера Smart Touch Thermocool (Biosense Webster, США), выполнялось построение биполярных амплитудных карт левого предсердия для выявления зон низкого вольтажа в спектре амплитуд 0,2–1,0 мВ с измерением их площади и оценка распространенности фиброза оценивалась в процентах от общей площади ЛП в системе CARTO3. Статистический анализ данных был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным

распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25–75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики использовался критерий Краскела–Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмена (r) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализов.

Результаты

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, в распределении по полу, индексу массы тела (ИМТ) и показателям липидного спектра. Окруж-

ность талии (ОТ) и окружность шеи (ОШ) были больше у пациентов с СОАС, чем у больных без СОАС, и сопоставимы в группах с ФП и без ФП у пациентов с СОАС. Уровень гликемии натощак у пациентов с СОАС также был выше, чем у больных без нарушений дыхания во сне. При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих ремоделирование камер сердца, установлено, что диаметр ЛП, объем и индекс объема левого и правого предсердий, индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) больше, чем у больных МС(+)/ФП(+)/СОАС(-) и значительно больше, чем у пациентов МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Следует также отметить, что объем и индекс объема обоих предсердий у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) был больше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Линейные размеры правого желудочка и расчетное давление в легочной артерии у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) были сопоставимы с больными МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) и в обеих группах больше, чем у пациентов без СОАС. Полученные данные представлены в таблице 1. При оценке

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Параметры	Метаболический синдром				Статистическая значимость, р-значение	
	ФП (-)		ФП (+)			
	СОАС (-) n = 56 (1)	СОАС (+) n = 73 (2)	СОАС (-) n = 79 (3)	СОАС (+) n = 78 (4)		
Возраст, годы	51,3 ± 8,6	51,4 ± 9,3	53,6 ± 6,8	54,3 ± 7,2	p > 0,05	
Пол, муж/жен, n	26/30	34/39	38/41	35/43	p > 0,05	
ИМТ, кг/м ²	32,3 ± 4,8	34,1 ± 8,6	32,7 ± 3,5	35,3 ± 6,6	p > 0,05	
Окружность талии, см	мужчины	102,6 ± 8,1	121,1 ± 12,3	98,2 ± 11,7	118,6 ± 13,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,156; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,451; p _{3,4} < 0,001
	женщины	86,9 ± 8,1	110,9 ± 10,2	87,1 ± 11,7	111,9 ± 13,	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,214; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,571; p _{3,4} < 0,001
Окружность шеи, см	мужчины	44,1 ± 8,1	49,9 ± 5,1	42,7 ± 11,7	48,6 ± 11,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,846; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,671; p _{3,4} < 0,001
	женщины	37,8 ± 8,1	41,2 ± 4,1	40,4 ± 11,7	41,9 ± 3,1	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,156; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,451; p _{3,4} < 0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,2 ± 0,9	5,3 ± 1,1	5,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	p > 0,05	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,3	2,9 ± 0,4	p > 0,05	
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,4	p > 0,05
	женщины	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,4	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,4	1,9 ± 1,2	p > 0,05	

Параметры		Метаболический синдром				Статистическая значимость, р-значение
		ФП (-)		ФП (+)		
		COAC (-) n = 56 (1)	COAC (+) n = 73 (2)	COAC (-) n = 79 (3)	COAC (+) n = 78 (4)	
Глюкоза, ммоль/л		5,5 ± 1,2	6,2 ± 1,2	5,4 ± 1,4	6,1 ± 1,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,344; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,581; p _{3,4} < 0,001
Диаметр ЛП, мм		37,7 ± 2,7	43,6 ± 4,2	43,1 ± 2,0	47,1 ± 4,0	p _{1,2} = 0,01; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,634; p _{2,4} = 0,01; p _{3,4} = 0,01
Объем ЛП, мл		55,2 ± 9,4	81,9 ± 16,6	76,3 ± 19,8	94,1 ± 19,4	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,004; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²		28,4 ± 4,9	35,9 ± 9,7	39,6 ± 9,0	44,9 ± 11,2	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Объем ПП, мл		47,3 ± 8,9	63,8 ± 14,4	63,1 ± 20,6	73,6 ± 14,7	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,867; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Индекс объема ПП, мл/м ²		25,1 ± 4,3	30,1 ± 7,3	32,5 ± 8,8	35,7 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,167; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
Парастеральный раз- мер ПЖ, мм		30,3 ± 4,3	33,3 ± 7,3	31,8 ± 8,8	34,3 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,124; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} = 0,561; p _{3,4} < 0,001
Базальный размер ПЖ, мм		35,4 ± 4,3	38,3 ± 7,3	36,6 ± 8,8	38,3 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,234; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} = 0,891; p _{3,4} < 0,001
Размер ЛА, мм		21,3 ± 4,3	24,7 ± 7,3	20,6 ± 8,8	25,5 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,186; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} < 0,001; p _{2,4} = 0,701; p _{3,4} < 0,001
Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст.		25,2 ± 4,3	30,7 ± 7,3	31,2 ± 8,8	32,7 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,634; p _{2,4} = 0,121; p _{3,4} = 0,191
ИММЛЖ, г/м ²	мужчины	106,3 ± 12,2	113,3 ± 7,3	106,5 ± 8,8	121,6 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,681; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
	женщины	76,2 ± 10,1	104,8 ± 14,3	89,8 ± 8,8	115,1 ± 7,8	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} = 0,001; p _{1,4} < 0,001; p _{2,3} = 0,001; p _{2,4} < 0,001; p _{3,4} < 0,001
ФВ ЛЖ, %		64,3 ± 7,3	61,3 ± 6,2	61,3 ± 4,2	60,8 ± 6	p > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; COAC — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ХС — холестерин; ЛА — легочная артерия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

выраженности дневной сонливости по результату Эпвортского опросника не было установлено различий в группах с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) и МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), но в обеих группах данный показатель был значимо выше, чем у больных без СОАС. По результатам сравнения данных КРМ у пациентов с СОАС при наличии ФП и без данной аритмии ИАГ, средняя продолжительность апноэ, индекс десатурации (число эпизодов снижения сатурации крови более чем на 3%), минимальный и средний уровень сатурации крови (SpO_2) статистически значимо не различались (табл. 2).

Определение концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в плазме крови, позволило установить, что концентрации галектина-3, GDF-15, PIPNP и PINP выше у пациентов с МС(+)/ФП(+)/

СОАС(+), чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), и значительно выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Статистически значимых различий в концентрации TGF-beta 1 и CTGF у обследованных с СОАС не было установлено. В свою очередь, концентрации галектина-3, CTGF, GDF-15, PIPNP и PINP у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) были выше, чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(-). Концентрации провоспалительных цитокинов — СРБ и СТ-1 у больных с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+), и выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Уровень ФНО-альфа в плазме крови не различался у всех обследованных, ИЛ-6 выше у больных с СОАС, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне. Данные о концентрациях биомаркеров фиброза и вос-

Таблица 2

ДАННЫЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметры	Метаболический синдром				Статистическая значимость, р-значение
	ФП (-)		ФП (+)		
	СОАС (-) n = 56 (1)	СОАС (+) n = 73 (2)	СОАС (-) n = 79 (3)	СОАС (+) n = 78 (4)	
Эпвортская шкала сонливости, баллы	5,2 ± 0,3	12,4 ± 0,3	5,1 ± 0,3	13,9 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,764$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,291$; $p_{3,4} < 0,001$
ИАГ, количество в час сна	2,0 ± 0,3	28,2 ± 2,3	2,1 ± 0,3	28,8 ± 3,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,454$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,731$; $p_{3,4} < 0,001$
Число пациентов с легкой/средней/тяжелой степенью тяжести СОАС	—	24/24/25	—	27/23/28	$p > 0,05$
Средняя длительность апноэ, секунды	12,0 ± 0,3	20,1 ± 0,3	12,2 ± 0,3	18,4 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,874$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,645$; $p_{3,4} < 0,001$
ИД, количество в час	3,5 ± 0,3	28,6 ± 0,3	2,3 ± 0,3	28,5 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,164$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,931$; $p_{3,4} < 0,001$
SpO_2 ср., %	95,5 ± 0,3	91,9 ± 0,3	95,5 ± 0,3	92,3 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,454$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,731$; $p_{3,4} < 0,001$
SpO_2 мин., %	88,7 ± 0,3	72,9 ± 0,3	84,1 ± 0,3	74,2 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,551$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,641$; $p_{3,4} < 0,001$;
% от времени сна с SpO_2 менее 89%	0,3 ± 0,3	19,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3	18,5 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,654$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,431$; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ во время сна; ИД — индекс десатурации; SpO_2 ср. — среднее значение сатурации; SpO_2 мин. — минимальное значение сатурации

**КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ,
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ**

Биомаркеры	ФП (-)		ФП (+)		Статистическая значимость, р-значение
	СОАС (-) n = 56 (1)	СОАС (+) n = 73 (2)	СОАС (-) n = 79 (3)	СОАС (+) n = 78 (4)	
Альдостерон, пг/мл	91,2 (58,3–128,1)	105,1 (68,0–132,1)	91,9 (71,1–125,1)	110,5 (82,6–166,5)	$p_{1,2} = 0,373$; $p_{1,3} = 0,127$; $p_{1,4} = 0,02$; $p_{2,3} = 0,201$; $p_{2,4} = 0,265$; $p_{3,4} = 0,01$
Галектин-3, нг/мл	4,2 (2,8–5,3)	8,4 (5,1–11,6)	6,8 (5,3–8,2)	13,4 (8,5–17,6)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,05$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
TGF-beta1, пг/мл	1973,5 (1460,3– 4500,4)	2048,7 (1431,3– 2721,5)	2389,5 (1894,7– 3949,4)	2882,5 (2431,5– 4263,5)	$p > 0,05$
СТGF, пг/мл	108,1 (65,7–134,7)	153,6 (111,1–178,2)	146,4 (89,1–180,1)	166,1 (98,6–218,3)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,198$; $p_{3,4} < 0,001$
GDF-15, пг/мл	475,5 (425,2–622,3)	856,3 (622,5–1956,4)	689,0 (557,7–929,5)	1648,3 (775,3–2568,1)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,04$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,01$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
РПНRP, нг/мл	38,1 (25,4–50,2)	50,6 (38,9–68,3)	60,8 (47,7–90,1)	95,6 (78,6–120,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,201$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
РINP, пг/мл	1737,6 (834,1–2582,9)	2355,3 (1925,0– 3382,1)	2965,1 (1889,8– 3675,3)	3459,4 (2167,1– 4112,1)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,281$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
СРБ, мг/мл	0,8 (0,3–1,3)	3,1 (1,3–6,5)	2,2 (0,9–3,9)	3,8 (2,1–4,8)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,05$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,001$; $p_{2,4} = 0,01$; $p_{3,4} < 0,001$
ФНО-альфа, пг/мл	4,1 (3,2–7,3)	4,2 (3,1–5,7)	4,1 (2,8–6,7)	4,9 (3,1–6,5)	$p > 0,05$
СТ-1, пг/мл	549,5 (363,1–660,1)	549,1 (411,9–960,7)	681,4 (480,1–960,1)	1223,3 (925,3–1855,3)	$p_{1,2} = 0,823$; $p_{1,3} = 0,164$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,381$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	1,6 (0,7–2,8)	3,3 (1,4–4,9)	1,3 (0,8–2,8)	3,6 (1,2–5,6)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,587$; $p_{1,4} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,131$; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; ФП — фибрилляция предсердий; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 — кардиотрофин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; TGF-beta 1 — трансформирующий фактор роста бета 1; СТGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов; PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа; PIIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

паления в сравниваемых группах обследованных представлены в таблице 3.

В обследуемой когорте пациентов с СОАС выявлены положительные корреляции между галектином-3 и СТ-1 ($r = 0,410$, $p = 0,00002$), галектином-3 и GDF-15 ($r = 0,430$, $p = 0,0003$), галектином-3 и PIIINP ($r = 0,451$, $p = 0,0001$). Корреляционный

анализ позволил выявить, что более сильная положительная связь наблюдается между уровнем ИАГ и концентрациями в крови GDF-15 ($r = 0,661$, $p < 0,00001$), галектином-3 ($r = 0,519$, $p < 0,00001$), ИЛ-6 ($r = 0,310$, $p = 0,0001$) и СРБ ($r = 0,361$, $p = 0,002$). Однако, по данным многофакторного регрессионного анализа, методом ступенчатого исключения

установлено, что статистически наиболее значимыми были связь ИАГ с GDF-15 ($\beta = 0,526$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($\beta = 0,239$, $p < 0,0001$). Выявлены отрицательные корреляции среднего уровня SpO₂ с СРБ ($r = -0,354$, $p = 0,001$), галектином-3 ($r = -0,451$, $p < 0,00001$), GDF-15 ($r = -0,637$, $p < 0,00001$), а минимальный уровень SpO₂ в наибольшей степени имел отрицательную связь с концентрацией GDF-15 ($r = 0,664$, $p < 0,00001$) (рис. 1). Многофакторная регрессионная модель с использованием метода ступенчатого исключения, первый шаг которой представлен в таблице 4, позволил установить, что увеличение продолжительности снижения уровня SpO₂ менее 89% по отношению к общему времени сна в более значимой степени влияло на концентрацию циркулирующего в плазме крови фактора GDF-15 ($R^2 = 0,564$; $\beta = 0,603$, $p = 0,0003$).

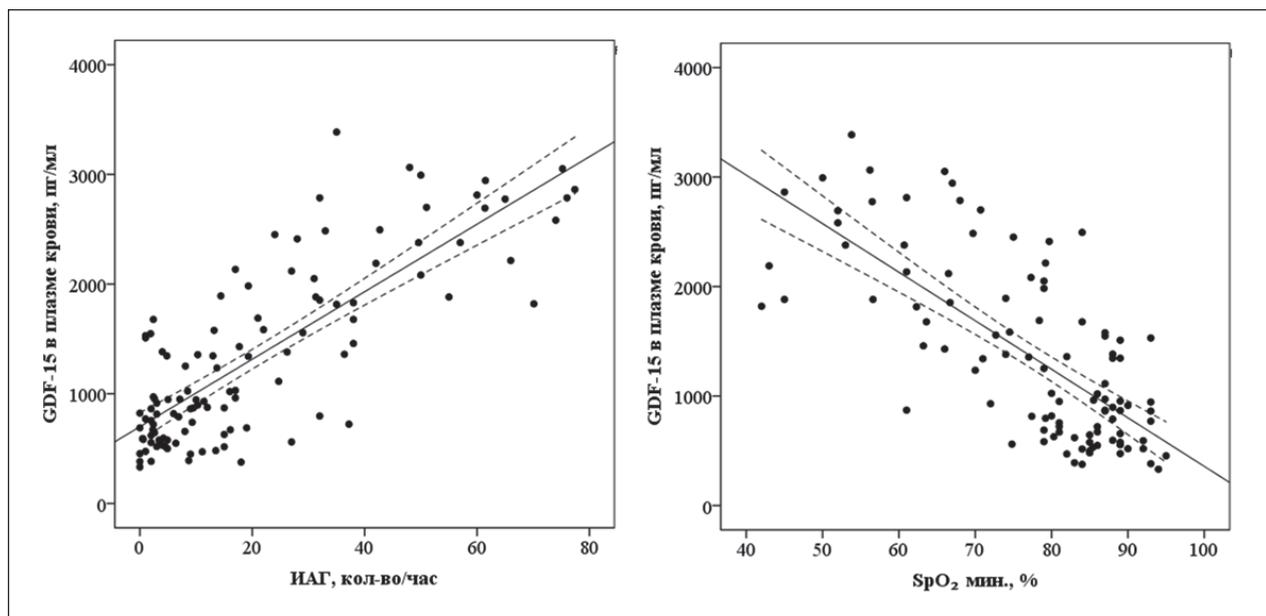
По результатам анализа данных, полученных при электроанатомическом картировании миокарда левого предсердия у пациентов с ФП, которым проводилась изоляция устьев легочных вен, установлено, что у пациентов с ФП и СОАС выраженность фиброза была больше, чем у больных с ФП без СОАС (28,6 (23,6–36,6) и 13,5 (9,9–23,6) %, $p = 0,0002$). Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь степени выраженности фиброза с ИАГ ($r = 0,708$, $p < 0,00001$) и отрицательную связь с минимальным уровнем SpO₂ ($r = -0,513$, $p = 0,02$). Установленная закономерность была подтверждена по данным регрессионного анализа для связи ИАГ и степени выраженности фиброза ($\beta = 1,223$,

$p < 0,0001$). Корреляционно-регрессионный анализ выявил, что у пациентов с ФП и СОАС наиболее сильная положительная связь степени выраженности фиброза с биомаркерами: PINP ($r = 0,572$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,511$, $p < 0,0001$) и галектином-3 ($r = 0,449$, $p = 0,0009$; $\beta = 0,807$, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Патогенез ФП — многокомпонентный и сложный процесс, в основе которого лежат процессы формирования фиброза миокарда как субстрата для развития аритмии, а также анатомическое и электрическое ремоделирование миокарда предсердий и нарушение вегетативной регуляции с гиперактивацией симпатической или парасимпатической нервной системы [14]. В связи с множественными факторами риска развития ФП пациенты с данным нарушением ритма имеют, как правило, большое число коморбидных состояний, среди которых не только сердечно-сосудистые заболевания, но и внекардиальные факторы риска: ожирение, сахарный диабет и СОАС [1]. Увеличение распространенности АГ и ожирения у пациентов с ФП в последние годы свидетельствует об актуальности изучения механизмов развития аритмии и поиска предикторов прогноза различных видов терапии у этой категории больных [15]. Увеличение массы тела не только увеличивает риск развития ФП, но и повышает вероятность нарушений дыхания во сне у пациентов с ожирением [16]. В свою очередь, СОАС усугубляет тяжесть метаболических нарушений.

Рисунок 1. Корреляционно-регрессионный анализ связи концентрации циркулирующего в плазме фактора GDF-15 с индексом апноэ/гипопноэ во сне и минимальным уровнем сатурации в крови (SpO₂)



Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ во время сна.

**МНОГОФАКТОРНАЯ РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВРЕМЕНИ СНА
С САТУРАЦИЕЙ КРОВИ МЕНЕЕ 89% НА БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ**

Биомаркеры	Beta	Статистическая значимость, р-значение
Альдостерон, пг/мл	-0,21109	0,38372
Галектин-3, нг/мл	-0,22874	0,29187
TGF-beta 1, пг/мл	0,04860	0,84975
CTGF, пг/мл	0,32387	0,16008
GDF-15, пг/мл	0,78121	0,00276
РІІІNP, нг/мл	0,09708	0,65264
PINP, пг/мл	0,05749	0,74615
СРБ, мг/мл	-0,07583	0,72438
ФНО-альфа, пг/мл	-0,04065	0,89520
СТ-1, пг/мл	0,05295	0,81446
ИЛ-6, пг/мл	-0,07783	0,82165

Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 — кардиотрофин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; СРБ — С-реактивный белок; TGF-beta 1 — трансформирующий фактор роста-бета 1; CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов; PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа; РІІІNP — N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

В исследовании О. Ю. Чижова с соавторами (2019) установлено, что проявления МС были выявлены у 36% пациентов с СОАС, при этом тяжесть метаболических нарушений коррелировала со степенью выраженности нарушения дыхания во сне. Было показано, что действие интермиттирующей острой гипоксии приводит к активации НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению провоспалительного ответа. Следовательно, порочный круг взаимодействия ожирения и нарушений дыхания во сне замыкается [17].

Пациентам с МС свойственно ремоделирование сердца, которое лежит в основе возникновение и прогрессирования ФП. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения, увеличение объема циркулирующей плазмы, что способствует развитию дилатации предсердий. В нашей работе было установлено, что эхокардиографические параметры, характеризующие дилатацию левого и правого предсердий, в большей степени выражены у пациентов с ФП и СОАС, чем у больных с СОАС без ФП, несмотря на то, что пациенты в этих группах были сопоставимы по параметрам абдоминального ожирения. В то же время у пациентов с МС без аритмии с СОАС объемы правого и левого предсердий были больше, чем у обследованных без СОАС и без ФП, что свидетельствует о дополнительном влиянии СОАС на дилатацию предсердий. Основным механизмом ремоделирования предсердных камер у пациентов с СОАС — это возрастающее отрицательное внутригрудное давление на фоне остановки дыхания,

гипоксии и гиперактивации дыхательного центра головного мозга, что механически растягивает миокард, тем самым провоцируя анатомическое ремоделирование [4].

СОАС, как правило, возникает у больных с висцеральным ожирением. Известно, что висцеральная жировая ткань активно экспрессирует провоспалительные цитокины, что совместно с оксидативным стрессом у пациентов с СОАС может индуцировать развитие и поддержание процессов образования фиброза и влиять на структурное ремоделирование миокарда. Ранее мы установили, что у пациентов с МС и ФП концентрации провоспалительных цитокинов СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа выше, чем у пациентов с ФП без МС [7]. ФНО-альфа — клеточный сигнальный белок, который секретируется макрофагами, в том числе в жировой ткани, и вовлечен в воспалительный патогенетический каскад. Гиперпродукция ИЛ-6 совместно с ФНО-альфа оказывают провоспалительное действие, стимулируя дифференцировку фибробластов, их пролиферацию и миграцию, а данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что независимо от специфической этиологии и локализации воспаления повышение уровня ИЛ-6 вызывает электрическое ремоделирование предсердий за счет подавления миокардиальных коннексинов [18]. По результатам проведенного нами исследования не было установлено статистически значимого повышения ФНО-альфа в обследуемых группах, что, вероятно, обусловлено большим влиянием ожирения

на этот фактор, а пациенты были сопоставимы по ИМТ. Концентрация ИЛ-6 была выше у пациентов с СОАС, чем у обследованных без нарушений дыхания, но статистически значимо не различалась в группах с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) и МС(+)ФП(-)/СОАС(+). Концентрация СРБ, по данным многих исследований, рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный биомаркер воспаления и повреждения тканей и коррелирует с синтезом ИЛ-6, который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления, а ФНО-альфа также является пирогенной субстанцией, которая стимулирует синтез СРБ в печени [19]. Мы установили статистически значимое увеличение СРБ у пациентов с ФП и СОАС, в то же время данный биомаркер имел положительную связь с ИАГ и отрицательную связь с минимальным значением SpO_2 и, возможно, имеет более важное прогностическое значение в данной когорте пациентов. Другой, не менее важный провоспалительный биомаркер из семейства интерлейкинов — СТ-1, который играет важную роль в контроле энергетических процессов в организме и регуляции метаболизма глюкозы. Увеличение массы жировой ткани приводит к повышению продукции СТ-1 с целью поддержания гомеостаза метаболических процессов, однако его избыточное образование способствует пролиферации кардиомиоцитов и активации профибротической системы [20]. В исследовании М. J. Mogeno-Aliaga с соавт. установлено, что СТ-1 и лептин повышены у пациентов с СОАС, в то же время известно, что СТ-1 увеличивает риск ФП у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена [21, 22]. В настоящее время мы установили, что наиболее высокая концентрация в сыворотке крови СТ-1 у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+), что, вероятно, обусловлено наличием абдоминального ожирения и гипергликемии натощак. В то же время гиперпродукция СТ-1 обуславливает увеличение массы миокарда в данной когорте пациентов, однако связи с параметрами, характеризующими сатурацию в крови, не было выявлено.

СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами коллапса верхних дыхательных путей, связанных с десатурацией (снижением кислорода) и нарушением сна, что при систематическом и длительном процессе приводит к фрагментации сна у пациентов с СОАС с гиперактивацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с индукцией каскада формирования фиброза миокарда, что усугубляется воздействием провоспалительных цитокинов на миокард у пациентов с ожирением. В экспериментальных работах по моделированию кардиоренального фиброза у жи-

вотных установлено, что альдостерон индуцирует фиброз посредством увеличения экспрессии галектина-3 и TGF-beta 1, активирующих фибробласты, синтезирующие коллаген I и III типов [23]. В изученной нами когорте пациентов выявлено, что концентрация альдостерона у пациентов с СОАС выше, чем у обследованных без нарушений дыхания во сне, однако значимых различий в зависимости от наличия ФП не было установлено. Также не было установлено различий в обследуемой когорте пациентов уровня TGF-beta 1, который является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза структур сердца, и секретируется различными клетками: кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и клетками —эффекторами воспаления [24]. Однако мы установили, что у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) наиболее высокая концентрация в сыворотке крови галектина-3, гиперпродукция которого обусловлена индукцией макрофагов альдостероном и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, СТ-1), что, вероятно, играет более значимую патогенетическую роль у пациентов с СОАС. В исследовании мы установили, что данный биомаркер фиброза имеет сильную положительную связь с ИАГ и отрицательно коррелирует со средним значением SpO_2 у пациентов с СОАС, а также положительно коррелирует с СТ-1 и PIPNP. Известно, что у пациентов с активным ремоделированием миокарда совместная экспрессия CTGF и TGF-beta 1 увеличивает синтез коллагена I и III типов и уменьшает его деградацию, что приводит к аккумуляции избытка волокон и фиброзу. При развитии фиброзных изменений меняется не только интенсивность синтеза коллагенов I и III типов, но и их соотношение в сторону увеличения продукции коллагена I типа, определяющего жесткость миокарда и развитие диастолической дисфункции [25]. В обследуемой когорте пациентов концентрация CTGF выше у больных с СОАС вне зависимости от наличия ФП, однако уровни PINP и PIPNP статистически значимо выше у пациентов с ФП и СОАС, чем у больных с СОАС без ФП. Особо следует подчеркнуть, что, по данным многофакторного регрессионного анализа, из изучаемых биомаркеров фиброза и воспаления увеличение концентрации галектина-3 и PINP в большей степени увеличивало степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия, процентное отношение которого у пациентов с МС(+)ФП(+)/СОАС(+) было статистически значимо больше, чем у больных с МС(+)ФП(+)/СОАС(-).

В свою очередь, GDF-15, член надсемейства трансформирующих факторов роста beta 1, пред-

ставляет особый интерес у пациентов с СОАС, так как является стресс-индуцированным цитокином и экспрессируется с целью регуляции апоптоза в тканях при повреждении на фоне воспаления, гипоксии и митохондриального окислительного стресса [26]. Несколько проспективных исследований показали, что GDF-15 является прогностическим фактором риска больших кровотечений, смертности и инсульта при ФП [27]. В настоящее время опубликованы лишь единичные работы о роли данного биомаркера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нарушениями дыхания во сне. В небольшом когортном исследовании пациентов без учета коморбидной патологии K. Sagi с соавт. не было установлено различий концентрации GDF-15 у пациентов с СОАС и без нарушений дыхания во сне [28]. В нашей работе установлено, что концентрация GDF-15 в плазме крови у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(+) выше, чем у больных с МС(+)/ФП(-)/СОАС(+) и значительно выше, чем у пациентов с МС(+)/ФП(+)/СОАС(-). Данный биомаркер имел наиболее сильную положительную связь с ИАГ и отрицательно коррелировал со средним и минимальным уровнем SpO_2 , что было подтверждено результатами регрессионного анализа. Установленные факты подтверждают экспериментальные результаты работы H. Zheng с соавторами (2020), которые выявили новый молекулярный механизм экспрессии GDF-15, регулируемый активированным путем UPR в клетках при воздействии гипоксии [29]. По результату многофакторного регрессионного анализа методом ступенчатого исключения мы также установили, что увеличение продолжительности снижения уровня SpO_2 менее 89% за ночь в значимой степени увеличивало концентрацию циркулирующего в плазме фактора GDF-15. Таким образом, связь данного биомаркера с показателями сатурации крови, по-видимому, имеет особое прогностическое значение для пациентов с ФП и СОАС.

Полученные новые данные об увеличении концентрации в крови профиброгенных и провоспалительных факторов у пациентов с ФП в сочетании с МС и СОАС свидетельствуют о важной роли этих биомаркеров в развитии данной аритмии у этих больных. СОАС характеризуется структурным ремоделированием сердца — увеличением объемов левого и правого предсердий, а также повышением уровня в крови провоспалительных и профиброгенных факторов, оказывающих, наряду с системным действием, и локальное влияние на миокард с формированием фиброза левого предсердия — основного субстрата для развития ФП.

Выводы

1. Степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна больше, чем у больных с данной аритмией без нарушений дыхания во время сна.

2. Концентрация в крови маркеров фиброза галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 и N-концевого пропептида проколлагена I и III типов у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна выше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне без аритмии и значительно выше, чем у больных с фибрилляцией предсердий без апноэ во сне.

3. Концентрация в крови маркеров воспаления С-реактивного белка, кардиотрофина-1 у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с апноэ во сне выше, чем у пациентов без нарушений дыхания и фибрилляции предсердий.

4. Установлено, что уровень минимальной сатурации крови во сне и увеличение доли уровня сатурации крови менее 89% за время сна в значимой степени увеличивало концентрацию GDF-15 в плазме крови.

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во время сна установлена сильная положительная связь степени выраженности фиброза с индексом апноэ/гипопноэ во сне и с концентрацией PINP и галектин-3, циркулирующих в крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Israel Moshe Barbash et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2021;42:3427–3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62–73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010;159:850–856. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005

4. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967–970. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.137
5. Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малявин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с obstructive sleep apnea. *Архив Внутренней Медицины.* 2019;9:85–92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92 [Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9:85–92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92. In Russian].
6. Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Morozov AN, Shlyakhto EV. Galectin-3, N-terminal propeptides of type I and III procollagen in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21:1–12. doi:10.3390/ijms21165689
7. Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д. и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343 [Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Nifontov SE, Bazhenova EA, Belyaeva OD et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343. In Russian].
8. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediksdottir B, Olafsson I et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep.* 2012;35:921–932. doi:10.5665/sleep.1952
9. Kurt OK, Tosun M, Talay F. Serum cardiotrophin-1 and IL-6 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inflammation* 2013;36:1344–1347. doi:10.1007/s10753-013-9673-4
10. Sari K, Ede H, Kapusuz Gencer Z, Ozkiris M, Yesim Gocmen A, Selim Intepe Y. The correlation of serum growth differentiation factor-15 level in patients with obstructive sleep Apnea. *Published Online First:* 2015. doi:10.1155/2015/807683
11. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1994;17(6):540–545.
13. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:479–504. doi:10.5664/jcsm.6506
14. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:215–224. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.020
15. Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Ма И. и др. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399 [Petrishcheva EY, Ionin VA, Bliznyuk OI, Pavlova VA, Skuridin DS, Ma I, et al. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26:391–399. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399. In Russian].
16. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–571. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060
17. Чижова О. Ю. Значение obstructive sleep apnea в развитии метаболического синдрома и ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2019;11(2):49–52. doi:10.17816/mechnikov201911249–52 [Chizhova OYu. The role of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity. *Bulletin of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2019;11(2):49–52. doi:10.17816/mechnikov201911249–52. In Russian].
18. Lazzzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbanì B et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6–mediated changes in connexin expression. *J Am Heart Assoc.* 2019;8. doi:10.1161/JAHA.118.011006
19. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:392–399. doi:10.1016/j.pcad.2008.10.005
20. Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrin Metab.* 2008;294. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007
21. Moreno-Aliaga MJ, Romero-Lozano MA, Castaño D, Prieto J, Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte.* 2012;1:112–115. doi:10.4161/adip.19696
22. Ионин В. И., Заславская Е. Л., Петрищева Е. Ю., Барашкова Е. И., Скуридин Д. С., Филатова А. Г. и др. Кардиотрофин-1 — новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Barashkova EI, Skuridin DS, Filatova AG et al. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(4):383–390. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390. In Russian].
23. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure.* 2015;3:59–67. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.002
24. Kaur K, Zarzoso M, Ponce-Balbuena D, Guerrero-Serna G, Hou L, Musa H et al. TGF- β 1, released by myofibroblasts, differentially regulates transcription and function of sodium and potassium channels in adult rat ventricular myocytes. *PLoS ONE.* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0055391
25. Neuberger HR, Cacciatore A, Reil JC, Gräber S, Schäfers HJ, Ukena C et al. Procollagen propeptides: serum markers for atrial fibrosis? *Clinical Research in Cardiology.* 2012;101:655–661. doi:10.1007/s00392-012-0440-6
26. Pezzo MP, Tufano A, Franchini M. Role of new potential biomarkers in the risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11. doi:10.3390/jcm11040915
27. Shoemaker MB, Stevenson WG. The ABC death risk score: is it time to start measuring GDF-15? *Published Online First.* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx584
28. Sari K, Ede H, Gencer ZK, Ozkiris M, Gocmen AY, Intepe YS. The Correlation of serum growth differentiation factor-15 level

in patients with obstructive sleep apnea. *BioMed Research International*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/807683

29. Zheng H, Wu Y, Guo T, Liu F, Xu Y, Cai S. Hypoxia induces growth differentiation factor 15 to promote the metastasis of colorectal cancer via PERK-eIF2 α signaling. *BioMed Research International*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/5958272

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник НИИССЗ НКЦа, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Павлова Виктория Александровна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Ананьев Андрей Михайлович — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6082-0751, e-mail: andreyananin98@yandex.ru;

Барашкова Елизавета Ивановна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7888-4374, e-mail: lisafya22@gmail.com;

Заславская Екатерина Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: memlikster@gmail.com;

Морозов Александр Николаевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7047-432X, e-mail: sanmor@mail.ru;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

Author information

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

Viktoria A. Pavlova, MD, Resident, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: ilingina@mail.ru;

Andrey M. Ananyin, 6th year Student, Medical Faculty, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-6082-0751, e-mail: andreyananin98@yandex.ru;

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

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1209-7765, e-mail: memlikster@gmail.com;

Alexandr N. Morozov, MD, Assistant, Department of Surgery

№ 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7047-432X, e-mail: sanmor@mail.ru;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, FESC, Professor, Head, Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, Almazov National Medical Research Centre, Professor, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616-053.9

Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов

А. В. Турушева¹, Ю. В. Котовская², Е. В. Фролова¹,
Т. А. Богданова¹, О. Ю. Кузнецова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Контактная информация:

Турушева Анна Владимировна,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
пр. Просвещения, д. 45,
Санкт-Петербург, Россия, 194275.
E-mail: anna.turusheva@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
10.09.22 и принята к печати 13.09.22.*

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в молодом и среднем возрасте, однако данные о ее влиянии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в пожилом и старческом возрасте противоречивы. **Цель исследования** — оценить влияние АГ на смертность и течение основных гериатрических синдромов в популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше. **Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование Хрусталь (2 обследования, общий срок наблюдения 9 лет), поперечное когортное исследование Эвкалипт. Выборка: случайная выборка из свободно живущей популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше (n = 1007). Методы обследования: измерение артериального давления, анализ медикаментозной терапии, сопутствующих хронических заболеваний, лабораторные тесты, комплексная гериатрическая оценка. **Результаты.** АГ была идентифицирована в качестве основного фактора риска развития инфаркта миокарда, снижения когнитивных функций, снижения скорости ходьбы и силы мышц. Однако у людей с синдромом старческой астении (ССА) и низкой скоростью ходьбы наличие АГ было ассоциировано с более низким риском смерти. Наименьший риск смерти у участников исследования с низкой скоростью ходьбы был выявлен при систолическом артериальном давлении 140–159 мм рт. ст. [относительный риск ОР (95-процентный% доверительный интервал, 95% ДИ) 0,049 (0,009–0,283)], с ССА — при систолическом артериальном давлении 160–180 мм рт. ст. [ОР (95% ДИ) = 0,109 (0,016–0,758)]. **Заключение.** АГ сохраняет свою отрицательную прогностическую значимость в пожилом и старческом возрасте и ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, снижением когнитивных функций и уровня физического функционирования, но более низким риском у людей с ССА и низким уровнем физического функционирования. Необходимы индивидуальный подход и обязательная оценка уровня физического функционирования у пожилых пациентов при назначении им антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, смертность, скорость походки, сила сжатия, деменция, старческая астения

Для цитирования: Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Богданова Т. А., Кузнецова О. Ю. Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427

The impact of hypertension on mortality and the risk of developing geriatric syndromes

A. V. Turusheva¹, Yu. V. Kotovskaya², E. V. Frolova¹, T. A. Bogdanova¹, O. Yu. Kutznetsova¹

¹ The North-Western State medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Anna V. Turusheva,
The North-Western State Medical
University named after I. I. Mechnikov,
45 Prosvescheniya av., St Petersburg,
194275 Russia.
E-mail: anna.turusheva@gmail.com

Received 10 September 2022;
accepted 13 September 2022.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is a major risk factor for the development of cardiovascular disease in young and middle age, however, data on its effect on cardiovascular risk in older adults are contradictory. **Objective.** To evaluate the impact of high blood pressure on mortality and the course of major geriatric syndromes in the population aged 65 years and older. **Design and methods.** The prospective cohort Crystal study (2 examinations, 9 years of follow-up), the cross-sectional cohort Eucalyptus study. Sample: a random sample of community-dwelling older adults aged 65 and older (n = 1007). Main parameters: blood pressure, analysis of drug treatment, medical history, laboratory tests, comprehensive geriatric assessment. **Results.** HTN has been identified as a risk factor for myocardial infarction, cognitive decline, slow gait speed and low muscle strength. However, in people with frailty and slow gait speed, the presence of HTN was associated with a lower risk of all-cause mortality. The lowest risk of all — cause mortality in participants with a slow gait speed was found with systolic blood pressure 140–159 mm Hg [risk ratio (95% confidence interval) 0,049 (0,009–0,283)], with frailty — with systolic blood pressure 160–180 mm Hg [risk ratio (95% confidence interval) = 0,109 (0,016–0,758)]. **Conclusions.** HTN retains its negative predictive value in older adults and is associated with an increased risk of cardiovascular complications, decreased cognitive and physical functions, but a lower risk of mortality in people with frailty and a low level of physical function. An individual approach and an obligatory assessment of the level of physical function in older patients are required when prescribing antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, older adults, mortality, gait speed, grip strength, dementia, frailty

For citation: Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, Bogdanova TA, Kutznetsova OYu. The impact of hypertension on mortality and the risk of developing geriatric syndromes. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427

Введение

Старение населения неразрывно связано с ростом частоты сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в молодом и среднем возрасте, однако данные о ее влиянии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в пожилом и старческом возрасте противоречивы [1]. Ряд исследований, напротив, продемонстрировали, что пожилые люди с АГ имеют более низкий риск смерти и более высокий уровень физического функционирования по сравнению с пожилыми людьми с нормальным артериальным давлением (АД) [1–5]. Снижение систолического АД (САД) в пожилом и старческом возрасте было идентифицировано в качестве одного из факторов риска деменции, увеличения риска сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых осложнений [4, 5].

Цель исследования — оценить влияние АГ на смертность и течение основных гериатрических синдромов в популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данная работа была выполнена в рамках исследований Хрусталь и Эвкалипт.

Исследование Хрусталь — это проспективное когортное исследование случайной выборки лиц в возрасте от 65 лет и старше. Первое обследование было проведено в 2009 году. В нем приняло участие 611 человек. Второе обследование было проведено в 2011–2012 годах. Во втором обследовании приняло участие 379 человек (103 человека умерли до его начала и 130 человек отказались от дальнейшего участия). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Исследование Эвкалипт — это поперечное когортное исследование случайной выборки в возрасте от 65 лет ($n = 396$). Исследование было проведено в 2018 году. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России «Российский геронтологический научно-клинический центр». Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Основные методы обследования

1. Измерение АД проводилось в день исследования с помощью механического или полуавтоматического тонометров дважды с интервалом в 1 минуту на правой и левой руке. Значения измерений с обеих рук усреднялись, и для анализа выбиралось наибольшее из двух значений.

2. Анализ принимаемой антигипертензивной терапии проводился на основании опроса и анализа медицинской документации.

3. Анализ сопутствующих хронических заболеваний, в том числе данных о перенесенных в прошлом и новых случаях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркта миокарда (ИМ) и фибрилляции предсердий (ФП) за 2,5 года наблюдения проводился на основании опроса и анализа медицинских карт.

4. Комплексная гериатрическая оценка включала в себя оценку уровня когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест Мини-Ког), эмоционального статуса (Гериатрическая шкала депрессии), нутритивного статуса (Мини-опросник питания), наличия сенсорных дефицитов, уровня физического функционирования (Краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ), кистевая динамометрия).

5. Антропометрия: измерение роста, массы тела, окружности голени.

6. Диагноз саркопении устанавливался с использованием рекомендаций Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2) от 2018 года [6]. Диагноз саркопении ставился при наличии 2 критериев: значение показателей кистевой динамометрии до 10-го центиля и/или длительность выполнения теста 5-кратного подъема со стула без помощи рук > 15 с и окружность голени < 31 см [6].

7. Для диагностики синдрома старческой астении (ССА) использовался опросник «Возраст не помеха» и КБТФФ [7].

8. Лабораторные тесты: клинический анализ крови, липидный спектр, гормональные исследования, содержание глюкозы, печеночных трансаминаз и креатинина.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США) и MedCalc 11/5/00 (Medcalc Software, Oostende). Для оценки межгрупповых различий использовались многофакторный анализ (простая и множественная логистическая и линейная регрессии), Тест сравнения пропорций. Для оценки риска смерти использовалась регрессионная модель

Кокса. Критической границей значимости результатов была принята величина $p < 0,05$.

Результаты

Частота артериальной гипертензии в исследуемых популяциях

1. Исследование Хрусталь

В исследовании приняли участие 611 человек в возрасте от 65 до 91 года. 27,5% ($n = 168$) участников исследования были мужчины. АГ по данным опроса и анализа медицинской документации была выявлена у 92,8% ($n = 567$) участников исследования, из них у 10,9% участников исследования было зафиксировано нормальное АД, у 6,7% — высокое нормальное АД, у 34,9% — АГ 1-й степени, у 2,8% — АГ 2-й степени и у 44,7% — АГ 3-й степени. У 42,3% участников исследования с АГ была выявлена изолированная систолическая АГ (рис. 1).

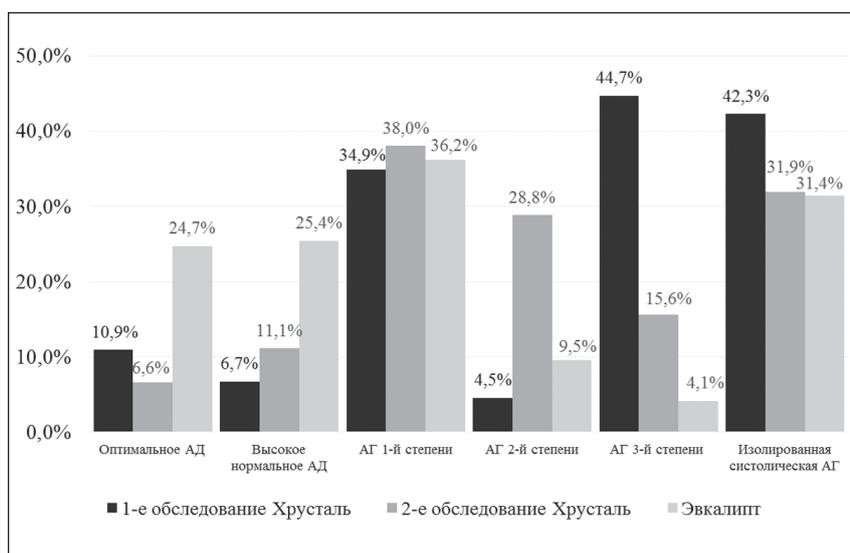
Несмотря на выявленную высокую частоту АГ, антигипертензивные препараты принимали только 42,3% ($n = 240$) участников исследования с установленным диагнозом (рис. 2). Состояние нормотензии было достигнуто менее чем у половины участников исследования, принимающих антигипертензивные препараты. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в уровне САД и диастолического АД (ДАД) у тех, кто получал и не получал антигипертензивную терапию ($p > 0,05$).

У участников исследования, получавших антигипертензивную терапию, чаще в анамнезе регистрировался перенесенный ИМ или ФП. До развития первого ИМ ОНМК и ФП антигипертензивные препараты принимали только 29,9% ($n = 98$) (рис. 2). Участники исследования, принимавшие антигипер-

тензивные препараты, чаще имели более высокий уровень когнитивных функций, высшее образование и более высокий уровень физического функционирования ($p < 0,05$).

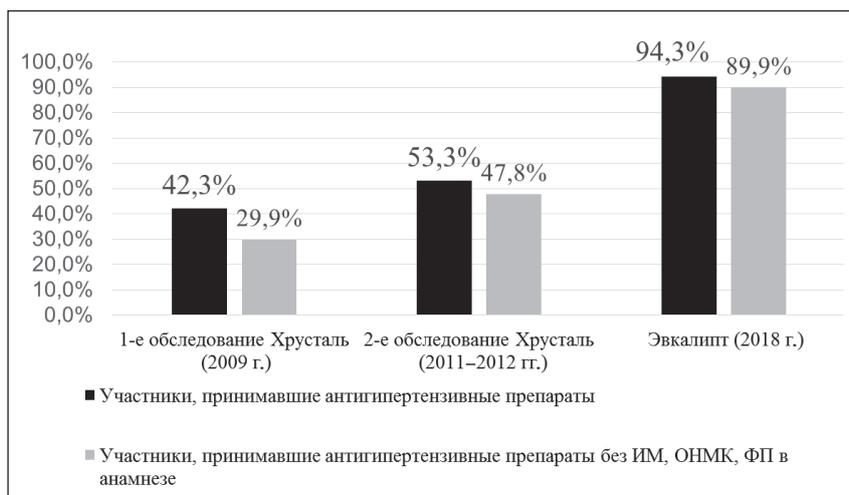
Во втором обследовании информация о полном перечне принимаемых антигипертензивных препаратов была получена от 87,6% ($n = 332$) участников исследования. Во втором обследовании доля лиц, получающих антигипертензивную терапию, увеличилась на 11,0% (95% доверительный интервал (ДИ): 2,7–9,2%; $p < 0,05$) и достигла 53,3% ($n = 177$). При втором обследовании 60,2% участников получали монотерапию для коррекции АД. В 46,2% в качестве монотерапии использовались β -блокаторы, в 17,9% — ИАПФ или БРА, в 14,2% — блокаторы кальциевых каналов, в 20,8% — диуретики, в 0,9% — препараты центрального действия. 30,7% участников исследования получали комбинированную терапию из двух антигипертензивных препаратов. Чаще всего участники исследования принимали β -блокаторы в комбинации с диуретиками (27,8%) и ИАПФ или БРА (20,4%). Терапию тремя антигипертензивными препаратами получали 7,4% участников исследования. В 46,2% участники исследования принимали комбинацию ИАПФ или БРА с β -блокаторами и диуретиком, в 30,7% — комбинацию блокаторов кальциевых каналов с β -блокаторами и диуретиком, 15,4% — комбинацию блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ или БРА с β -блокаторами, 7,7% — комбинацию ИАПФ или БРА с β -блокаторами и препаратами центрального действия. Терапию с использованием четырех антигипертензивных препаратов принимали 1,7% участников исследования. Чаще всего в каче-

Рисунок 1. Частота артериальной гипертензии в исследованиях Хрусталь и Эвкалипт



Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 2. Частота приема антигипертензивных препаратов



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФП — фибрилляция предсердий.

стве четвертого препарата использовались антигипертензивные препараты центрального действия.

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов не влияло на улучшение степени контроля АД ($p < 0,05$). Однако увеличение доли участников во втором обследовании, принимавших антигипертензивные препараты, привело к тому, что средние показатели АД были ниже, чем в первом ($p < 0,05$) (рис. 1). Во втором обследовании также на 18,5% (95% ДИ: 9,1–27,6%; $p < 0,05$) выросла доля участников исследования, начавших принимать антигипертензивные препараты до развития первого случая ИМ, ОНМК и ФП ($p < 0,05$) (рис. 2).

2. Исследование Эвкалипт

Исследование Эвкалипт было проведено через 9 лет после первого обследования в исследовании Хрусталь. Частота АГ в исследовании Эвкалипт была сопоставима с данными исследования Хрусталь ($p > 0,05$), однако доля лиц, принимавших антигипертензивные препараты, увеличилась до 94,3% (рис. 2). Выросла доля участников, принимавших антигипертензивные препараты и не имеющих в анамнезе ОНМК, ИМ и ФП ($p < 0,05$) (рис. 2). Увеличилась частота назначения и приема комбинированной антигипертензивной терапии ($p < 0,05$) (рис. 3), что привело к улучшению степени контроля АД по сравнению с данными исследования Хрусталь ($p < 0,05$) (рис. 1).

Разницы в частоте приема антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин в исследовании Эвкалипт выявлено не было ($p > 0,05$). В отличие от исследования Хрусталь, наиболее часто принимаемыми антигипертензивными препаратами были ИАПФ. ИАПФ принимали 70,3% ($n = 246$) участников исследования, β -блокаторы — 51,1%

($n = 184$), диуретики — 40,8% ($n = 146$), антагонисты кальция — 28,3% ($n = 102$), антигипертензивные препараты центрального действия — 21,0% ($n = 71$).

Влияние артериальной гипертензии на риск сердечно-сосудистых осложнений

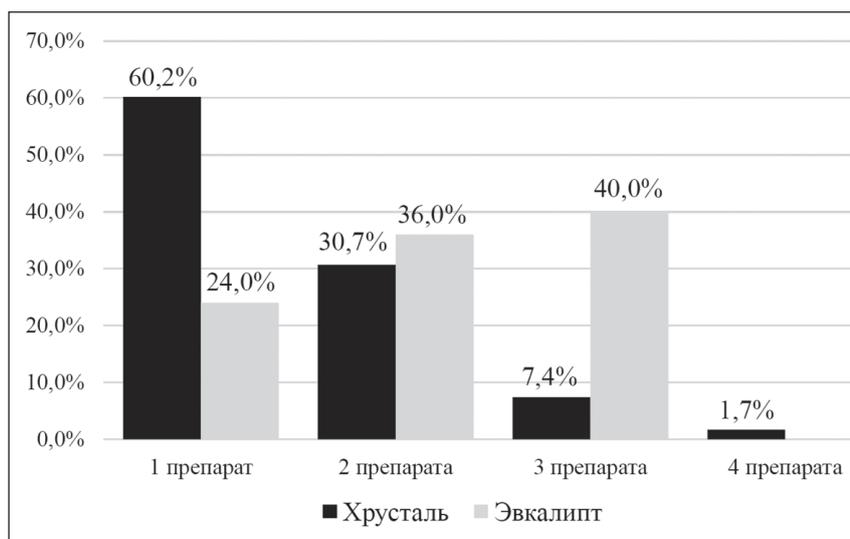
АГ была идентифицирована в качестве основного фактора риска развития ИМ, при этом более важным фактором являлось изменение величины САД, чем ДАД.

Через 2,5 года новые случаи ИМ были зарегистрированы у 4,2% ($n = 16$) участников исследования. Увеличение уровня САД на каждые 20 мм рт. ст. после поправки на пол и возраст было ассоциировано более чем с 2-кратным риском развития ИМ [отношение шансов (ОШ) (95% ДИ): 2,637 (1,014–6,859; $p < 0,05$)]. У участников исследования с АГ 3-й степени после поправки на пол, возраст, уровень общего холестерина и сахарный диабет риск развития ИМ через 2,5 года наблюдения был в 7 раз выше [ОШ (95% ДИ): 6,9 (1,3–35,9)], а с изолированной систолической АГ с САД ≥ 160 мм рт. ст. — в 15 раз выше [ОШ (95% ДИ) = 15,386 (1,264–187,231; $p < 0,05$)]. В то же время прием антигипертензивных препаратов позволял снизить риск развития ИМ у участников исследования с АГ 3-й степени почти на 90% [ОШ (95% ДИ) 0,112 (0,013–0,973)].

Влияние артериальной гипертензии на риск развития гериатрических синдромов

АГ была идентифицирована в качестве основного фактора, ассоциированного с увеличением риска снижения когнитивных функций, снижения уровня физического функционирования и увеличения риска падений в пожилом и старческом возрасте.

Рисунок 3. Доля участников исследования, получающих монотерапию или комбинацию антигипертензивных препаратов в исследовании Хрусталь и Эвкалипт



После поправки на пол и возраст риск снижения когнитивных функций в течение 2,5 лет наблюдения у участников исследования с изолированной систолической АГ был в 1,8 раза выше [ОШ (95 % ДИ) 1,846 (1,045–3,262)], а увеличение ДАД на 15 % по данным второго обследования по сравнению с данными первого обследования было ассоциировано с двукратным риском снижения когнитивных функций [ОШ (95 % ДИ) = 2,116 (1,088–4,116)] в течение 2,5 лет наблюдения. Использование антигипертензивных препаратов у пациентов с САД > 180 мм рт. ст. на 85,1 % уменьшало риск снижения когнитивных функций [ОШ (95 % ДИ) 0,149 (0,029–0,764)].

Улучшение степени контроля АД, напротив, вело к улучшению когнитивных функций в течение 2,5 лет наблюдения. После поправки на пол, возраст, ОНМК, перенесенное до первого скрининга и/или в течение 2,5 лет наблюдения, снижение ДАД на 15 % в 3,6 раза увеличивало шансы на улучшение когнитивных функций через 2,5 года [ОШ (95 % ДИ): 3,590 (1,255–10,267)], а снижение САД на 20 % — 3 раза [ОШ (95 % ДИ): 3,008 (1,176–7,693)] соответственно. У 41,6% участников исследования, у которых отмечалось улучшение когнитивных функций в течение 2,5 лет наблюдения, АД при втором обследовании было на уровне АГ 1-й степени и у 25 % — на уровне АГ 2-й степени. Улучшение когнитивных функций во втором скрининге на фоне коррекции АД в большей степени было выражено в группе участников исследования с выявленными по данным первого обследования предметными нарушениями.

САД \geq 160 мм рт. ст. было ассоциировано с более низкими показателями скорости ходьбы, что

означает увеличение риска падений. Эта ассоциация оставалась статистически значимой и после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, наличие ОНМК, ИМ, ФП, анемию и индекс массы тела с ОШ (95 % ДИ) 2,220 (1,111–4,437). После поправки на все указанные ковариаты участники исследования с АГ 2-й и 3-й степени чаще падали в течение последнего года [ОШ (95 % ДИ): 1,717 (1,064–2,772)]. Наименьший риск падений был выявлен у участников исследования с АГ 1-й степени [ОШ (95 % ДИ): 0,599 (0,360–0,998)]. Коррекция АД и поддержание АД на уровне нормального высокого АД было ассоциировано с более низким риском снижения силы сжатия в течение 2,5 лет наблюдения с ОШ (95 % ДИ) 0,241 (0,063–0,928).

Влияние артериальной гипертензии на смертность

Несмотря на то, что в нашем исследовании АГ являлась одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, снижения когнитивных функций, снижения скорости ходьбы и силы мышц, нами была выявлена обратная корреляция между уровнем АД и смертностью. У участников исследования с САД \geq 140 мм рт. ст. и со скоростью ходьбы \leq 0,4 м/с после поправки на пол и возраст риск смерти в течение 5 лет наблюдения был на 60,5 % ниже, а у участников исследования с САД \geq 140 мм рт. ст. и ССА — на 65,8%. Выявленные ассоциации оставались статистически значимыми и после поправки на пол, возраст, уровень когнитивных функций, нутритивный статус, снижение автономности, анемию, уровень С-реактивного белка, перенесенные ОНМК, ИМ с относительным риском (ОР) (95 % ДИ) в группе участников ис-

следования с низкой скоростью ходьбы (95% ДИ) 0,137 (0,041–0,450) ($p < 0,05$) и 0,193 (0,04–0,919) ($p < 0,05$) в группе участников исследования с ССА. Наименьший риск смерти у участников исследования с низкой скоростью ходьбы был выявлен при САД 140–159 мм рт. ст. с ОР (95% ДИ) после поправки на пол, возраст, уровень когнитивных функций, нутритивный статус, снижение автономности, анемию, перенесенные ОНМК, ИМ 0,049 (0,009–0,283) ($p < 0,05$). Наименьший риск смерти после поправки на все ковариаты у участников исследования с ССА был выявлен при САД 160–180 мм рт. ст. [ОР (95% ДИ) = 0,109 (0,016–0,758)] ($p < 0,05$). Изолированная систолическая АГ с САД ≥ 160 мм рт. ст. после поправки на все ковариаты была также ассоциирована со снижением риска смерти у участников с саркопенией [ОР (95% ДИ) 0,007 (0,001–0,794)] ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования демонстрируют значимую роль АГ в увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений в пожилом и старческом возрасте. АГ была идентифицирована в качестве одного из факторов, увеличивающих риск снижения когнитивных функций и уровня физического функционирования в исследуемой популяции. С другой стороны, высокое АД являлось одним из факторов, снижающих риск смерти у лиц с низким функциональным статусом.

В нашем исследовании наименьший риск смерти у участников исследования с ССА и с низкой скоростью ходьбы был выявлен при САД на уровне 140–159 мм рт. ст., а у участников исследования с саркопенией — при САД 160–180 мм рт. ст. Данное явление можно объяснить следующими механизмами. С возрастом, на фоне длительно текущей АГ, а также наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как курение, сахарный диабет) отмечается развитие атеросклероза и увеличение жесткости сосудистой стенки. Это сопровождается нарушением процесса кровоснабжения и питания мышечной ткани, снижением уровня физического функционирования, увеличением риска развития ССА и саркопении [8–13]. Следовательно, для достижения полноценного уровня кровоснабжения мышечной ткани и жизненно важных органов пациентам со сниженным функциональным статусом могут требоваться более высокие показатели АД по сравнению с пожилыми людьми без АГ и высоким уровнем физического функционирования [2, 9]. Наблюдаемое с возрастом снижение АД также может быть следствием нарушения ауторегуляции АД на фоне развития атеросклероза, кальцификации и уменьшения эластичности сосудистой стенки

[3]. Таким образом, возрастное снижение АД, а также низкое и нормальное АД у лиц со сниженным функциональным статусом и ССА может служить маркером ухудшения здоровья, а повышенное АД, наоборот, может являться признаком успешной физиологической компенсации.

Несмотря на то, что высокое АД было ассоциировано со снижением риска смерти у пациентов с низким функциональным статусом, высокие показатели АД и изолированная систолическая АГ в нашем исследовании также были ассоциированы и с увеличением риска развития ИМ в течение 2,5 лет наблюдения. При этом наибольшую роль в увеличении риска развития ИМ играла величина САД, а не ДАД, что может быть объяснено связью величины САД с высокими показателями жесткости сосудов, их кальцификацией и атеросклеротическими изменениями [1, 14, 15]. Сохраняющаяся роль АГ в увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений была установлена и в других исследованиях [16–20].

В текущем исследовании в период с 2009 до 2018 года в исследуемых популяциях были отмечены рост частоты назначения антигипертензивной терапии, улучшение степени контроля АГ, снижение доли лиц с систолической АГ и АГ 3-й степени, а также увеличение доли пациентов, принимающих антигипертензивные препараты до развития первого эпизода ИМ, ФП и ОНМК. Назначение антигипертензивных препаратов в исследовании Хрусталь также позволило на 90% снизить риск развития ИМ в течение 2,5 лет наблюдения. Найденные нами данные были подтверждены в других исследованиях. Исследование АГ у очень пожилых людей (The Hypertension in the Very Elderly Trial, HYVET) и Исследование вмешательства в отношении систолического артериального давления у пожилых (Systolic Blood Pressure Intervention Trial — Senior, SPRINT — Senior) продемонстрировали пользу антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста [16, 17, 21, 22]. В исследованиях HYVET и SPRINT-Senior также было продемонстрировано снижение риска смерти у пациентов с АГ на фоне назначения антигипертензивной терапии [17, 22, 23]. Тем не менее из исследований HYVET и SPRINT-Senior были исключены пациенты со сниженным функциональным статусом и ССА, то есть все те пациенты, у которых как раз и было выявлено влияние высокого уровня АД на смертность в нашем исследовании.

В текущей работе у участников исследования с АГ 1-й степени также риск падений был на 40% ниже по сравнению с участниками исследования

с нормальным АД или с АГ 2–3-й степени. Полученные нами результаты были косвенно подтверждены в исследовании «Национального обследования здоровья и питания» (The National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), продемонстрировавшим, что САД > 140 мм рт. ст. у пациентов со скоростью ходьбы < 0,8 м/с было ассоциировано с более низким риском падений [24].

Не менее важным аргументом в пользу назначения антигипертензивной терапии в пожилом возрасте может служить найденная нами ассоциация между улучшением степени контроля АД и улучшением уровня когнитивных функций. Однако данные о взаимосвязи уровня когнитивных функций и АД в пожилом возрасте противоречивы. Так, в исследованиях HYVET и SPRINT-MIND не было найдено серьезных преимуществ интенсивного снижения АД для улучшения когнитивных функций [25, 26]. Данные различия могут быть связаны с тем, что в нашем исследовании в первом обследовании доля лиц с АГ 3-й степени была значительно выше, чем в исследованиях HYVET и SPRINT-MIND, и назначение антигипертензивных препаратов именно этой группе участников исследования позволило снизить риск ухудшения когнитивных функций в течение 2,5 лет наблюдения [25, 26].

Ограничением нашего исследования является то, что в исследуемой популяции мы не смогли оценить влияние АГ на риск сердечно-сосудистой смертности.

Сильной стороной текущей работы является то, что нами были проанализированы результаты двух крупных исследований, проведенных с разницей почти в 10 лет, случайный характер выборки, а также проведенный комплексный анализ состояния здоровья участников исследования пожилого и старческого возраста.

Выводы

1. АГ сохраняет свою отрицательную прогностическую значимость в пожилом и старческом возрасте и ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. АГ является одним из основных заболеваний, влияющих на снижение когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте.

3. Улучшение степени контроля АД позволяет снизить риск ухудшения когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте.

4. Необходимы индивидуальный подход и обязательная оценка уровня физического функционирования у пожилых пациентов при назначении им антигипертензивной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res.* 2019;124(7):1045–1060. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236
- Taekema DG, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):83–89. doi:10.1038/ajh.2010.185
- Klein D, Nagel G, Kleiner A, Ulmer H, Rehberger B, Concin H et al. Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr.* 2013;13:50. doi:10.1186/1471-2318-13-50
- Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(9):961–967. doi:10.1016/s0895-4356(01)00360-2
- Molander L, Gustafson Y, Lövheim H. Longitudinal associations between blood pressure and dementia in the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(3):269–276. doi:10.1159/000320252
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical recommendations “Senile asthenia”. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
- Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Meunier B, Combarret L, Taillandier D, Polge C et al. Lower skeletal muscle capillarization in hypertensive elderly men. *Exp Gerontol.* 2016;76:80–88. doi:10.1016/j.exger.2016.01.013
- Dipla K, Triantafyllou A, Koletsos N, Papadopoulos S, Sachpekidis V, Vrabas IS et al. Impaired muscle oxygenation and elevated exercise blood pressure in hypertensive patients: links with vascular stiffness. *Hypertension.* 2017;70(2):444–451. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09558
- Rodriguez AJ, Scott D, Ebeling PR. Exploring the links between common diseases of ageing — osteoporosis, sarcopenia and vascular calcification. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2019;17(1):1–23.
- Alexandersen P, Tankó LB, Bagger YZ, Jørgensen J, Skouby SO, Christiansen C. Associations between aortic calcification and components of body composition in elderly men. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(9):1571–8. doi:10.1038/oby.2006.181
- Ko BJ, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kim CW, Park HS et al. Relationship between low relative muscle mass and coronary artery calcification in healthy adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(5):1016–1021. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307156
- Dvoretzkiy S, Lieblein-Boff JC, Jonnalagadda S, Atherton PJ, Phillips BE, Pereira SL. Exploring the association between vascular dysfunction and skeletal muscle mass, strength and function in healthy adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(3):715. doi: 10.3390/nu12030715
- Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive

association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):147–152. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089

15. Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Киселева Г. В. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):258–266. [Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, Kiseleva GV. Validation of the cardio-ankle vascular index as a marker of stroke risk in elderly populations of St Petersburg and Bashkortostan. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3); 258–266. In Russian].

16. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. doi:10.1186/s12916-015-0328-1

17. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2016;315(24):2673–2682. doi:10.1001/jama.2016.7050

18. Wu C, Smit E, Peralta CA, Sarathy H, Odden MC. Functional status modifies the association of blood pressure with death in elders: Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(7):1482–1489. doi:10.1111/jgs.14816

19. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, Mayeda ER, Peralta CA, Haan MN. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(9):977–983. doi:10.1093/gerona/67.9.977

20. Chun S, Han K, Lee S, Cho MH, Jeong SM, Jung HW et al. Impact of frailty on the relationship between blood pressure and cardiovascular diseases and mortality in young-old adults. *J Pers Med*. 2022;12(3):418. doi:10.3390/jpm12030418

21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369

22. Конради А. О. Исследование HYVET — новое о старом. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401 [Konradi AO. HYVET research — new about the old. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401. In Russian].

23. Russo G, Liguori I, Aran L, Bulli G, Curcio F, Galizia G et al. Impact of SPRINT results on hypertension guidelines: implications for “frail” elderly patients. *J Hum Hypertens*. 2018;32(8–9):633–638. doi:10.1038/s41371-018-0086-6

24. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162–1168. doi:10.1001/archinternmed.2012.2555

25. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK et al. Effect of Intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. doi:10.1001/jama.2018.21442

26. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683–689. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1

Информация об авторах

Турушева Анна Владимировна — доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3347-0984, e-mail: anna.turusheva@gmail.com;

Котовская Юлия Викторовна — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России «Российский геронтологический научно-клинический центр», ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Фролова Елена Владимировна — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5569-5175, e-mail: efrolovamd@yandex.ru;

Богданова Татьяна Андреевна — ассистент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8636-8003, e-mail: Bogdanova.T@szgmu.ru;

Кузнецова Ольга Юрьевна — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2440-6959, e-mail: oukuznetsova@mail.ru.

Author information

Anna V. Turusheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine, The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-3347-0984, e-mail: anna.turusheva@gmail.com;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director on Research, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Elena V. Frolova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-5569-5175, e-mail: efrolovamd@yandex.ru;

Tatyana A. Bogdanova, MD, Assistant, Department of Family Medicine, The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-8636-8003, e-mail: Bogdanova.T@szgmu.ru;

Olga Yu. Kuznetsova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Family Medicine, The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-2440-6959, e-mail: oukuznetsova@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.153.857-008.61

Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии

Л. И. Гапон¹, Е. В. Микова¹, Н. Ю. Савельева¹,
А. Ю. Жержова¹, Т. М. Рипп²

¹ Тюменский кардиологический научный центр — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гапон Людмила Ивановна,
Тюменский кардиологический
научный центр — филиал ФГБНУ
Томский НИМЦ РАН,
д. 111, ул. Мельникайте, Тюмень,
Россия, 625026.
E-mail: gapon@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
27.04.22 и принята к печати 20.09.22.

Резюме

Цель исследования — оценка различий в эффективности симпатической радиочастотной денервации (РДН) почечных артерий (ПА) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) при гиперурикемии (ГУ) в течение 3 лет наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с РАГ, которые были рандомизированы на группу РДН ПА на фоне медикаментозной терапии (МТ) и группу МТ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности артериальной гипертензии и количеству антигипертензивных препаратов. Через 12 месяцев сравнительное исследование было закончено, а группу больных РДН ПА обследовали через 24 и 36 месяцев, результаты были проанализированы в зависимости от исходного уровня мочевой кислоты (МК). **Результаты.** В группе РДН ПА по сравнению с группой МТ выявили хороший антигипертензивный эффект как по офисному артериальному давлению (АД), так и по показателям суточного мониторирования АД (СМАД). После РДН ПА снижение АД сохранялось в течение 3 лет наблюдения. Анализ антигипертензивного эффекта интервенционного лечения в зависимости от уровня МК показал снижение офисного АД и всех показателей СМАД у больных с нормальным уровнем МК. У пациентов с ГУ отмечено уменьшение только офисного и среднесуточного систолического АД. Выделение больных с хорошим ответом на РДН (группа «респондеров» свидетельствует о преобладании нормальных показателей МК у пациентов (75% через 2 месяца и 83,3% через 36 месяцев наблюдения)). Показатели креатинина и цистатина С в динамике были несколько повышены, но в пределах референсных значений. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более выраженной клинической эффективности РДН ПА у пациентов без ГУ.

Ключевые слова: радиочастотная денервация, гиперурикемия, резистентная артериальная гипертензия

Для цитирования: Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Жержова А. Ю., Рипп Т. М. Различия в эффективности симпатической радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при гиперурикемии. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):428–443. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-428-443

Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia

L. I. Gapon¹, E. V. Mikova¹, N. Yu. Saveleva¹,
A. Yu. Zherzhova¹, T. M. Ripp²

¹ Tyumen Cardiology Research Center is a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tyumen, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila I. Gapon,
Tyumen Cardiology Research Center —
branch of the Tomsk Research Institute
of the Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite street, Tyumen,
625026 Russia.
E-mail: gapon@infarkta.net

Received 27 April 2022;
accepted 20 September 2022.

Abstract

Objective. To evaluate of differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation (RDN) of renal arteries (RA) in patients with resistant arterial hypertension (RAH) with hyperuricemia (HUA) during 3 years of follow-up. **Design and methods.** The study included 80 patients with RAH, who were randomized to RDN RA group with medication therapy (MT) and MT group. Groups were comparable in age, gender, duration of hypertension and the number of antihypertensive medications. In 12 months, comparative study was completed, and RDN RA group of patients was examined in 24 and 36 months, results were analyzed depending on the initial level of uric acid (UA). **Results.** In RDN RA group, compared with MT group, beneficial antihypertensive effect was found both in terms of office blood pressure (BP) and ambulatory BP monitoring (ABPM). After RDN RA, significant decrease in BP persisted for 3 years. Analysis of antihypertensive effect of interventional treatment depending on UA level showed significant decrease in office BP and all indicators of ABPM in patients with normal levels of UA. In HUA patients, only decrease in office BP and mean daily systolic BP was revealed. The majority of patients with favorable response to RDN (“responders” group) showed normal UA (75 % vs. 83,3 %, respectively, at 24, 36 months of follow-up). The creatinine and cystatin C levels in dynamics were slightly increased, but within reference ranges. **Conclusions.** Obtained data indicated more pronounced clinical efficacy of RDN RA in patients without HUA.

Key words: radiofrequency denervation, hyperuricemia, resistant arterial hypertension

For citation: Gapon LI, Mikova EV, Saveleva NYu, Zherzhova AYu, Ripp TM. Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):428–443. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-428-443

Введение

Артериальная гипертония (АГ) традиционно сохраняет за собой статус пандемии, насчитывая более 1 миллиарда пациентов. В Российской Федерации распространенность АГ составляет 44 % среди всего населения, что является достаточно высоким показателем в мире [1]. Медицинская и социальная значи-

мость АГ обусловлена определяющим влиянием на частоту кардиальных и церебральных осложнений. По данным метаанализа многоцентровых исследований, даже незначительное снижение офисного артериального давления (АД) (на 2 мм рт. ст.) приводит к значительному снижению риска смертности от инсульта (10 %) и инфаркта (7 %) [2].

Больные с резистентной формой заболевания представляют достаточно сложную категорию пациентов.

АГ называют резистентной в тех случаях, когда на фоне изменения образа жизни и приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в дозах, близких к максимальным, не удается достичь целевого уровня АД; либо для поддержания оптимального уровня АД требуется 4 и более лекарственных препаратов при исключении ее вторичного характера [3, 4]. Рефрактерная АГ определяется при неэффективности контроля АД на фоне приема пяти и более препаратов, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов [5].

Резистентная АГ (РАГ) является малоизученной проблемой современной кардиологии. На долю тяжелых, резистентных к антигипертензивной терапии форм АГ, приходится, по данным разных авторов, до 11 % от общего их числа, а в специализированных клиниках их доля достигает 29 %. Эта категория больных требует постоянного безрезультатного приема 4–5 антигипертензивных препаратов, что, кроме больших финансовых вложений, снижения приверженности к лечению и значительного психического ущерба для больного, определяет высокую степень инвалидизации и гибели лиц трудоспособного возраста [6]. Сохраняющиеся, несмотря на лечение, высокие показатели АД, являясь ключевым патогенетическим фактором ряда сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивают максимальный риск фатального поражения органов-мишеней.

Симпатическая радиочастотная денервация (РДН) почечных артерий (ПА) является самым современным, эффективным и безопасным методом лечения АГ, устойчивой к медикаментозной терапии (МТ), обеспечивая немедикаментозное стойкое снижение АД [7–10]. Процедура выполняется катетерным методом — через бедренную артерию. В устья ПА проводится зонд с датчиком, через который наносится серия электромагнитных аппликаций на стенки ПА, приводя к частичной деструкции симпатических нервных волокон, поддерживающих патологический порочный круг в сохранении высокого уровня АД [11]. Эта методика с успехом используется в клинической практике за рубежом с 2008 года (Symplicity HTN-1) [11]. В нашей стране ее внедрение началось в 2011 году и также продемонстрировало высокую эффективность и безопасность [12]. Международный регистр Global Symplicity Registry (231 центр из 37 стран, включены 5000 пациентов) продемонстрировал эффективность и безопасность метода РДН [13].

В настоящее время опубликовано несколько результатов рандомизированных клинических иссле-

дований (РКИ), подтверждающих высокую эффективность процедуры РДН по снижению АД [14–17]. Вместе с тем данные Symplicity HTN-3 не показали разницы в снижении АД у больных с проведением РДН и с «имитацией процедуры». Причины неудачи эффективности РДН в терапии больных с РАГ в исследовании Symplicity HTN-3 детально проанализированы [18–21]. Тем не менее данный факт привел к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии в 2018 году [3]. В дальнейшем были усовершенствованы устройства для РДН, на смену моноэлектродным катетерам пришли мультиэлектродные системы. Проведение РДН ПА с помощью мультиэлектродных устройств показало их преимущество за счет увеличения количества аппликаций и возможности проведения абляции не только в основном стволе ПА, но и в ее сегментарных ветвях, где почечные нервы максимально располагаются вокруг почечных сосудов [22–27].

Для оценки сравнительной эффективности РДН при РАГ и неконтролируемой АГ проведен сетевой метаанализ РКИ, в систематический обзор было включено 20 РКИ ($n = 2152$), в том числе 15 при РАГ ($n = 1544$) и 5 при неконтролируемой АГ ($n = 608$). Эффект РДН был более выраженным при воздействии не только на точки в главной ПА, но и на сегментарные ветви [28].

Необходимо отметить, что на пути дальнейшего развития использования РДН у пациентов с РАГ стоит проблема наличия «не-респондеров», то есть отсутствия эффекта процедуры или ее недостаточной эффективности у части пациентов [29, 30]. Поиски причин данного факта становятся чрезвычайно актуальными. Среди основных упоминаются различия анатомического строения симпатических ганглиев — топографические особенности их расположения около ПА и особенности региональной симпатической активности — скорости высвобождения норадреналина в синаптических окончаниях различных органов (сердце, почки) — spillover поадреналина [27]. Поскольку почечные нервы более доступны для эндоваскулярного воздействия в сегментарных ветвях, эффективность РДН может быть существенно повышена при проведении дистальной РДН — переносе воздействий из ствола в сегментарные ветви [27, 31].

Вместе с тем остается неизученной проблема влияния повышенного уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови у пациентов с РАГ, которым выполнена процедура РДН. Гиперурикемия (ГУ) часто встречается среди пациентов с АГ и являет-

ся значимым фактором формирования хронической болезни почек (ХБП) из-за развития воспалительных изменений в интерстициальной ткани почек, нарушения функций эндотелия сосудов и стимуляции развития нефросклероза. В доступной литературе отсутствуют сведения относительно влияния уровня ГУ на эффективность процедуры РДН ПА у пациентов с РАГ.

Целью настоящей работы явилась оценка различий в эффективности симпатической РДН ПА у пациентов с РАГ при ГУ в условиях 3-летнего наблюдения.

Материалы и методы

По решению Ученого совета проведено открытое РКИ, выполненное в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования и информированное согласие, которое добровольно подписал каждый участник до начала исследования, были одобрены Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ Томский НИМЦ РАН.

В исследование, согласно критериям включения и исключения, вошли 80 пациентов с РАГ. Методом стратификационной рандомизации исследуемые были разделены на 2 группы: основную группу составили 40 пациентов с РАГ на антигипертензивной терапии, которым проводилась симпатическая РДН ПА (группа РДН) и группу МТ, в которую вошли 40 больных с РАГ только на антигипертензивной терапии.

Средний возраст исследуемых среди мужчин составил $53,6 \pm 9,3$ года, среди женщин — $58,3 \pm 8,4$ года. В процентном соотношении мужчины составили 47,5% исследуемых с РАГ (38/80), женщины — 52,5% (42/80). Средняя длительность течения АГ составила $19,8 \pm 8,3$ года: в группе интервенционного лечения $18,6 \pm 8,96$ года, а группе МТ $21,0 \pm 7,6$ года. Различия между группами по полу, возрасту и длительности диагностированной АГ оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Базисная терапия включала прием ИАПФ или АРА, диуретиков, антагонистов кальция и антагонистов альдостерона, дополнительную группу препаратов составили бета-адреноблокаторы и препараты центрального действия. Среднее количество принимаемых препаратов составило у одного пациента в группе РДН $5,58 \pm 0,64$, а в группе МТ $5,35 \pm 0,70$, статистически значимых различий в количестве принимаемой терапии между группами не выявлено. В процессе наблюдения у 15% (6/40) пациентов отмечена тенденция к гипотензии, в связи с чем отменялись пре-

параты центрального действия (агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин). Режим базисной антигипертензивной терапии не меняли в течение всего периода исследования.

Билатеральная денервация ПА выполнялась на базе Тюменского кардиологического научного центра — филиала ФГБНУ Томский НИМЦ РАН в условиях рентгеноперационной, проведено 29 процедур РДН. На базе Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН (отделение артериальной гипертензии) выполнено 11 операций денервации ПА. Перед проведением интервенционного вмешательства (за 24 часа до рентгенконтрастной процедуры), а также в течение 6 часов после операции проводилась профилактика контраст-индуцированной нефропатии: прекращался прием нефротоксичных лекарственных препаратов и выполнялась гидратация внутривенным введением 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1,0 мл/кг/ч (в течение 6 часов). В состав используемого оборудования фирмы Medtronic входил катетер Symplicity Flex, концевая часть которого представляет собой электрод диаметром 4F (1,33 мм) и длиной 1,5 мм, а также автоматизированный генератор радиочастотного напряжения с алгоритмами встроенного управления подачей энергии в режиме контроля температуры воздействия (Medtronic, США). При воздействии денервационным катетером на стенку ПА применялся ток низкой плотности. Перед выполнением процедуры РЧ-абляции осуществлялась премедикация промедолом 2,0 в/м стандартным методом для вмешательств на артериях. В первую очередь проводились пункция и катетеризация правой бедренной артерии с целью введения катетера к месту воздействия. Следующим этапом, для того чтобы оценить анатомические особенности расположения ПА, хирургами в начале процедуры осуществлялись рентгенконтрастные исследования: абдоминальная аортография совместно с селективной почечной ангиографией по стандартным методикам. В дальнейшем РЧ-катетер с электродом проводился до дистальной части ПА, и производилась серия последовательных точечных РЧ-абляций по спирали с шагом ≥ 5 мм и степенью вращения 45 по окружности сосуда по направлению к аорте. Среднее число аппликаций на обе артерии составило $12,85 \pm 2,27$. В заключение процедуры катетерной РЧ-абляции выполнялась контрольная ангиография ПА для того, чтобы не пропустить всевозможные повреждения стенки артерии после интервенционного вмешательства. В среднем продолжительность операции составила $68,00 \pm 10,93$ минуты. После удаления катетера и интродьюсера выполнялся гемостаз бедренной артерии устройством Angio-seal.

На втором этапе (выборочное, наблюдательное, аналитическое, открытое, продольное, параллельное исследование) проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов в контрольных точках. Контрольная точка сравнительного исследования между группами наблюдения определялась в 12 месяцев с момента первичного осмотра, в которой проводилось: оценка нежелательных явлений; анализ сопутствующей фармакотерапии, стандартное измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), стандартные клинические и биохимические лабораторные обследования, определение креатинина и цистатина С в крови, эхокардиография, ультразвуковая доплерография ПА, определение суточной экскреции альбумина с мочой. Функцию почек контролировали по уровню креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) согласно формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²). Дополнительно в группе РДН определялись промежуточные точки в 1, 3, 6 месяцев для оценки нежелательных явлений, анализа сопутствующей фармакотерапии, стандартного измерения офисного АД и СМАД, определения суточной экскреции альбумина с мочой и функции почек.

Кроме того, в группе РДН с целью установления отдаленных результатов клинической эффективности хирургического лечения в течение трехлетнего наблюдения, пациенты через 24 и 36 месяцев с момента РДН приглашались на стационарное обследование для проведения инструментальных и лабораторных исследований в том же объеме, что и в контрольной точке 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ “SPSS STATISTICS” 21.0. Все используемые в работе параметры тестировались на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. На основании полученных результатов тестирования переменные были представлены либо в виде среднего \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, либо в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25-75\%]$) при распределении, отличном от нормального. Значимость различий непрерывных величин устанавливали при помощи непарного двухвыборочного t-критерия Стьюдента, если распределение было нормальным, либо при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney). Для оценки изменений количественных признаков в динамике в двух точках применяли непараметрический критерий Вилкоксона, для оценки изменений в 3 и более точках — непараметрический критерий Фридмана с коррекцией значения p на множественные сравнения. При

сравнении дискретных переменных между двумя группами использовался точный критерий Фишера, при оценке их изменений в динамике — критерий МакНемара. Для анализа силы и направления связи количественных признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена и регрессионный анализ. Для выявления связи между двумя независимыми переменными использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа, при этом проводили оценку отношения шансов (ОШ) и 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ) для изменения ОШ. ОШ вычисляли с помощью однофакторной логистической регрессии. Различия между всеми исследуемыми показателями и переменными считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ групп пациентов РАГ после РДН и изолированной МТ проведен через 12 месяцев наблюдения, за истекший период у этих пациентов не отмечено серьезных нежелательных явлений и прекращения исследования. По результатам офисного измерения АД установлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня как систолического АД (САД) ($\Delta = -33,56 \pm 23,23$ мм рт. ст.), так и диастолического АД (ДАД) ($\Delta = -18,97 \pm 14,37$ мм рт. ст.) в группе РДН. Через 12 месяцев у 89,7% (35/39) пациентов по САД и у 82% (32/39) пациентов по ДАД в группе РДН отмечалась динамика снижения АД. В группе МТ через год только у 52,5% (21/40) пациентов по САД и у 30% (12/40) пациентов по ДАД отмечалась положительная динамика АД.

Анализ показателей СМАД у больных РАГ в группах РДН ПА и МТ представлен в таблице 1.

По всем показателям дневных и ночных максимальных и минимальных САД через 12 месяцев в группе РДН выявилась положительная динамика снижения САД, в отличие от показателей дневного максимального ДАД, где не наблюдалась динамика снижения АД. В группе РДН подтверждается снижение как дневного, так и ночного уровня АД, хотя изменения оказались более выраженными среди показателей САД: Δ САД дневного общего — $17,36 \pm 9,31$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), Δ САД среднего дневного — $17,18 \pm 10,53$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), Δ САД среднего ночного — $19,22 \pm 10,76$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). При этом в группе МТ значения общих, максимальных, минимальных, среднедневных и средненочных САД и ДАД через 12 месяцев статистически значимо не изменились.

Сравнительное исследование РДН и МТ выполнили в течение 12 месяцев, затем наблюдение

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППАХ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ИСХОДНО И В ДИНАМИКЕ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ (M ± SD)**

Показатель	РДН		МТ	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД среднее общее, мм рт. ст.	161,10 ± 16,91	150,74 ± 17,65***	157,55 ± 19,96	155,40 ± 17,02
ДАД среднее общее, мм рт. ст.	95,60 ± 11,80	89,54 ± 11,60***	91,60 ± 12,01	90,93 ± 11,19
САД среднее дневное, мм рт. ст.	164,98 ± 17,41	154,92 ± 17,18***	161,48 ± 18,90	157,35 ± 17,36
ДАД среднее дневное, мм рт. ст.	99,05 ± 12,43	93,18 ± 11,15***	94,85 ± 10,82	92,95 ± 11,64
САД среднее ночное, мм рт. ст.	151,78 ± 19,47	140,10 ± 21,41***	144,68 ± 23,18	147,80 ± 19,83
ДАД среднее ночное, мм рт. ст.	87,45 ± 12,52	80,44 ± 14,46***	80,60 ± 17,76	83,00 ± 12,16
САД дневное макс., мм рт. ст.	198,03 ± 21,40	189,26 ± 20,81*	189,38 ± 19,79	189,75 ± 22,35
ДАД дневное макс., мм рт. ст.	121,75 ± 15,77	119,13 ± 15,35	120,68 ± 13,64	114,60 ± 15,29
САД ночное макс., мм рт. ст.	173,95 ± 22,34	160,67 ± 22,66***	166,30 ± 24,82	165,65 ± 25,05
ДАД ночное макс., мм рт. ст.	103,63 ± 14,26	95,54 ± 14,40**	97,63 ± 15,08	97,43 ± 16,70
САД дневное мин., мм рт. ст.	136,28 ± 17,02	125,23 ± 17,89***	129,98 ± 13,48	130,15 ± 16,64
ДАД дневное мин., мм рт. ст.	78,95 ± 12,90	69,62 ± 13,87**	73,83 ± 12,52	72,90 ± 12,48
САД ночное мин., мм рт. ст.	133,63 ± 20,20	123,46 ± 21,98**	128,43 ± 22,79	129,73 ± 18,15
ДАД ночное мин., мм рт. ст.	73,63 ± 13,34	68,79 ± 15,93*	69,70 ± 14,37	69,50 ± 12,26

Примечание: РДН — радиочастотная денервация; МТ — медикаментозная терапия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; различия между группами радиочастотной денервации и медикаментозной терапии статистически незначимы, критерий Манна–Уитни.

больных на изолированной МТ было прекращено, а в группе пациентов РАГ после проведения оперативного лечения проводили динамическое наблюдение и обследование в течение 3 лет с контрольными точками 12 и 36 месяцев. За период наблюдения исключили 8 больных, причины прекращения исследования: смерть от внесердечных причин — 1, инсульт — 1, онкопатология — 1, перемены места жительства — 2, отказ от участия в исследовании у остальных пациентов.

Динамика офисного АД и показателей СМАД в группе РДН представлена в таблице 2. Результаты наблюдения больных с РАГ после РДН ПА через 24 и 36 месяцев несколько отличались от итогов первого года наблюдения. Уровень офисного АД статистически значимо отличался исходно и через 24 месяца: Δ САД составила — $35,15 \pm 22,57$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), Δ ДАД — $24,72 \pm 14,46$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). В то же время через 36 месяцев наблюдения за показателями офисного АД сохранялась статистически значимая динамика: Δ САД составила — $37,71 \pm 21,53$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), Δ ДАД — $26,43 \pm 11,93$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) по сравнению с исходными значениями АД.

Динамика изменений основных показателей СМАД в отдаленных контрольных точках рассчи-

тана с помощью критерия Фридмана с коррекцией значения p на множественные сравнения. Наблюдали статистически значимую линейную динамику снижения показателей среднесуточного САД ($p < 0,001$), дневного АД (САД/ДАД) и ночного САД ($p < 0,01$), среднесуточного и ночного ДАД ($p < 0,05$) от исходного уровня. Полученные результаты свидетельствуют о пролонгированном гипотензивном эффекте в отдаленном периоде наблюдения.

Дальнейший статистический анализ проводился при разделении группы интервенционного лечения на две группы: лиц с повышенным уровнем МК (для женщин более 360 мкмоль/л, для мужчин более 420 мкмоль/л) и лиц с нормальным уровнем МК (для женщин до 360 мкмоль/л, для мужчин до 420 мкмоль/л) согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR).

Значения офисного САД в подгруппе без ГУ исходно составили $182,40 \pm 30,11$ мм рт. ст. и через год после РДН — $148,20 \pm 14,21$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в подгруппе с ГУ $176,60 \pm 18,04$ мм рт. ст. и $145,71 \pm 16,15$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$). Значения офисного ДАД после РДН ПА в подгруппе без ГУ исходно составили $108,96 \pm 15,60$ мм рт. ст. и через год — $91,20 \pm 10,13$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в подгруппе с ГУ $104,73 \pm 10,57$ мм рт. ст. и $85,36 \pm$

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ (n = 32), M ± SD**

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев	р-значение
	1	2	3	4	
САД офисное, мм рт. ст.	183,67 ± 25,61	147,50 ± 16,49	149,17 ± 15,65	145,97 ± 26,49	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
ДАД офисное, мм рт. ст.	107,90 ± 13,85	88,33 ± 9,22	87,17 ± 10,72	86,73 ± 14,20	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
САД (24), мм рт. ст.	163,84 ± 16,79	151,81 ± 18,09	151,47 ± 15,12	155,38 ± 20,81	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001
ДАД (24), мм рт. ст.	96,03 ± 11,12	89,53 ± 10,79	88,00 ± 8,58	90,16 ± 12,43	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,001 p ₁₋₄ = 0,019
САД (дн), мм рт. ст.	167,84 ± 17,12	156,13 ± 17,40	154,69 ± 14,40	157,94 ± 19,55	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,007
ДАД (дн), мм рт. ст.	99,50 ± 11,58	93,19 ± 10,57	91,41 ± 8,75	92,69 ± 12,57	p ₁₋₃ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,004
САД (н), мм рт. ст.	154,25 ± 20,23	141,16 ± 22,23	143,44 ± 19,45	145,84 ± 27,55	p ₁₋₂ = 0,006
ДАД (н), мм рт. ст.	87,72 ± 12,37	80,47 ± 13,55	80,50 ± 10,80	82,13 ± 14,10	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,006

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; критерий Фридмана с попарным сравнением и коррекцией значения p на множественные сравнения.

6,64 мм рт. ст. соответственно (p < 0,01). Различия между подгруппами по уровням САД и ДАД исходно и через 12 месяцев оказались статистически незначимы, двусторонний критерий Манна–Уитни.

Анализ основных показателей СМАД у больных РАГ группы консервативной тактики ведения представлен в таблице 3. Согласно представленным данным, при разделении больных на подгруппы в зависимости от уровня МК показатели СМАД оказались сопоставимы как исходно, так и в динамике (p > 0,05).

При аналогичном разделении группы интервенционного метода лечения на подгруппы пациентов с ГУ и без ГУ при оценке показателей СМАД в подгруппе пациентов с ГУ отмечалась динамика снижения только среднесуточного САД (p < 0,05) (табл. 4). В то же время у пациентов с нормальным уровнем МК через 12 месяцев было выявлено статистически значимое снижение всех основных показателей среднесуточного и средненочного АД (САД/

ДАД) (p < 0,001), среднедневного САД (p < 0,01) и ДАД (p < 0,001). Различия между группами РДН с наличием ГУ и без ГУ, рассчитанные при помощи критерия Манна–Уитни, при сравнении исходных параметров СМАД и через 12 месяцев после РДН оказались статистически незначимы (p > 0,05).

Оценка зависимости ГУ и основных коррелирующих показателей СМАД показала: при наличии ГУ увеличивается вариабельность ночного САД (ОШ 1,196 (95% ДИ 1,026–1,394)), ДАД (ОШ 1,351 (95% ДИ 1,068–1,709)), а также максимального ДАД (ОШ 1,054 (95% ДИ 1,003–1,108)) через 3 месяца после РДН, что указывает на влияние МК на отдельные показатели СМАД. Выявленные положительные связи средней силы исходного уровня МК и показателей СМАД представлены в таблице 5 и на рисунке 2.

По результатам регрессионного анализа из указанных взаимосвязей значимая связь исходного уровня МК была только с дельтой офисного САД

Таблица 3

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ГРУППЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ (M ± SD)

Показатель	С ГУ (n = 22)		Без ГУ (n = 18)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД (24), мм рт. ст.	156,82 ± 19,70	156,09 ± 18,92	157,22 ± 20,89	154,56 ± 14,88
ДАД (24), мм рт. ст.	91,53 ± 12,59	90,73 ± 12,48	92,67 ± 11,54	91,17 ± 9,72
САД (дн), мм рт. ст.	161,36 ± 17,54	158,23 ± 19,62	161,61 ± 20,96	156,28 ± 14,60
ДАД (дн), мм рт. ст.	94,09 ± 11,80	92,82 ± 13,20	95,78 ± 9,75	93,11 ± 9,79
САД (н), мм рт. ст.	146,09 ± 28,12	147,36 ± 20,52	142,94 ± 15,80	148,33 ± 19,52
ДАД (н), мм рт. ст.	77,45 ± 20,20	82,09 ± 13,24	84,44 ± 13,83	84,11 ± 10,98

Примечание: ГУ — гиперурикемия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРУРИКЕМИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ, M ± SD

Показатель	С ГУ (n = 15)		Без ГУ (n = 25)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
САД (24), мм рт. ст.	156,73 ± 12,47	149,93 ± 14,77*	163,72 ± 18,4	151,20 ± 19,54***
ДАД (24), мм рт. ст.	94,00 ± 12,51	90,21 ± 12,06	96,56 ± 11,52	89,16 ± 11,58***
САД (дн), мм рт. ст.	160,53 ± 12,86	153,36 ± 14,32	167,64 ± 19,40	155,80 ± 18,82**
ДАД (дн), мм рт. ст.	96,87 ± 12,58	93,29 ± 11,72	101,96 ± 15,92	93,12 ± 11,06***
САД (н), мм рт. ст.	146,60 ± 14,35	141,21 ± 19,23	153,28 ± 23,38	139,48 ± 22,90***
ДАД (н), мм рт. ст.	86,00 ± 13,53	82,71 ± 15,78	88,32 ± 12,07	79,16 ± 13,84***

Примечание: ГУ — гиперурикемия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; различия между группами с наличием гиперурикемии и без гиперурикемии статистически незначимы ($p > 0,05$), критерий Манна–Уитни.

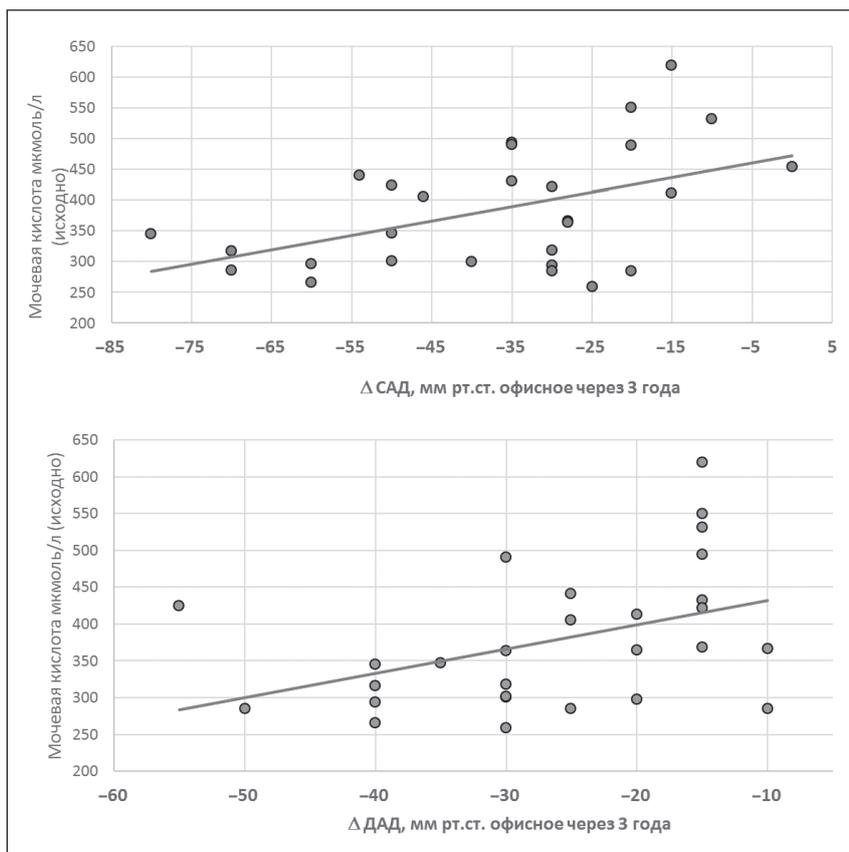
Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗИ ИСХОДНОГО УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Коррелируемые параметры		r	p-значение
МК, мкмоль/л	SD САД ночное 3 месяца	r = 0,340	p = 0,037
	SD ДАД ночное 3 месяца	r = 0,414	p = 0,010
	ДАД ночное максимальное 3 месяца	r = 0,342	p = 0,035
	Δ САД офисное 36 месяцев	r = 0,395	p = 0,037
	Δ ДАД офисное 36 месяцев	r = 0,461	p = 0,013
	Δ ДАД офисное 24 месяцев	r = 0,386	p = 0,039

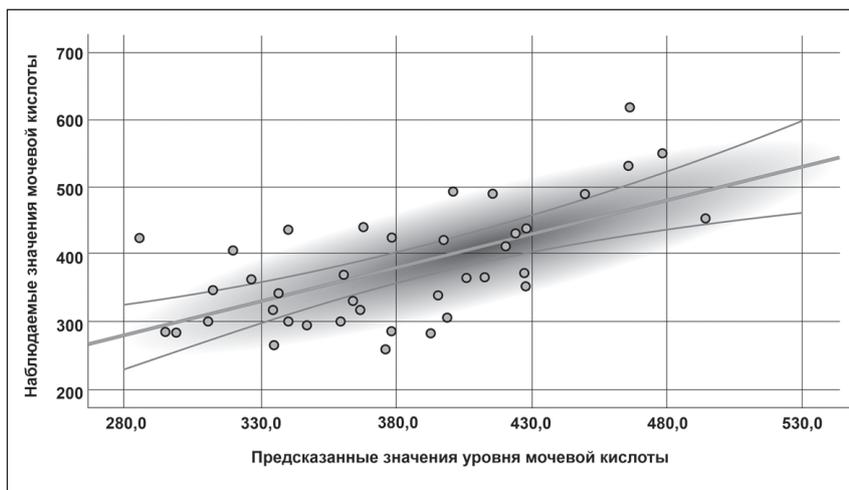
Примечание: МК — мочевая кислота; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — значимость коэффициента корреляций.

Рисунок 2. Связь исходного уровня мочевой кислоты с изменением офисного артериального давления через 36 месяцев после радиочастотной денервации



Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Связь уровня мочевой кислоты исходно и предсказанных ее значений с помощью регрессии



Примечание: единицы измерения мочевой кислоты — мкмоль/л.

через 36 месяцев ($B = 2,186$; 95 % ДИ 0,269–4,103; $p = 0,027$) (рис. 3).

Для оценки и определения точности (смещения) коэффициентов регрессии применили метод бутстреп на 1000 псевдовыборках. Подтвердилась значимая зависимость с дельта офисного САД через 36 месяцев ($B = 2,186$; 95 % ДИ 0,690–3,239; смещение $-0,200$; $p = 0,022$). Таким образом, чем выше исходный уровень МК, тем меньше изменение показателя САД офисного через 36 месяцев наблюдения.

При проведении корреляционного анализа группы оперативного лечения выявлены связи средней силы уровня МК с показателями метаболического синдрома (окружность талии) ($r = 0,350$, $p = 0,027$), показателями липидного обмена ($r = -0,397$, $p = 0,011$) и показателями азотистых оснований (креатинина) ($r = 0,435$, $p = 0,005$). Стоит отметить, что данные нашего исследования согласуются с данными отечественных авторов, которые указывают на тесную связь уровня МК с параметрами кардиометаболического континуума. Установленные корреляционные связи требуют дальнейшего изучения и ввиду сложности патогенетических механизмов при РДН не дают возможности говорить о причинно-следственных связях возможных корреляций между липидным профилем, метаболизмом МК и стабильностью уровня АД после интервенционного вмешательства.

Так как референсные значения МК имеют гендерные особенности, корреляционный анализ для группы интервенционного лечения проводился отдельно для подгрупп мужчин и женщин. В подгруппе лиц женского пола уровень МК был устойчиво ассоциирован с показателями инотропной функции сердца (частота сердечных сокращений ($r = 0,525$, $p = 0,018$) и SD частоты сердечных сокращений ($r = 0,497$, $p = 0,036$), уровень общего холестерина ($r = 0,700$, $p = 0,001$) и показатели вариабельности уровней ДАД (SD ДАД: $r = 0,644$, $p = 0,002$) и САД (SD САД: $r = 0,528$, $p = 0,020$). В то же время корреляционный ряд в подгруппе лиц мужского пола характеризовался большим количественным и качественным разнообразием. В отличие от подгруппы лиц женского пола, в данной подгруппе установлены статистически значимые корреляции прямой направленности и средней силы между уровнем МК и основными показателями СМАД через 12 месяцев.

Полученные корреляции и их анализ свидетельствуют о том, что у мужчин с ГУ через год после проведения РДН ПА не наблюдалось дополнительного снижения ДАД. В то же время только у женщин и с нормальным уровнем МК, и с ГУ удалось достигнуть статистически значимого снижения всех

основных показателей СМАД через 12 месяцев после РДН ($p < 0,01$).

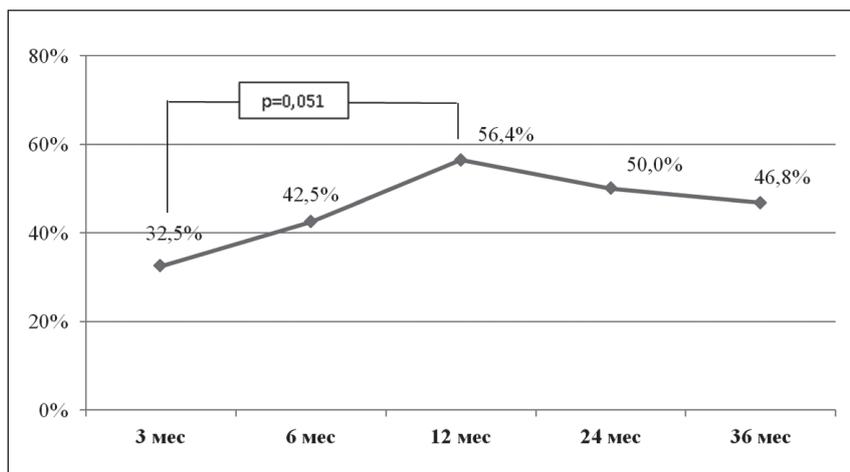
Стоит отметить, что в группе РДН с наличием ГУ отмечалось статистически значимое снижение уровня СКФ с $99,67 \pm 22,79$ мл/мин/1,73 м² исходно до $84,14 \pm 24,31$ ($p = 0,041$) мл/мин/1,73 м² через 12 месяцев после вмешательства. В подгруппе без ГУ наблюдалась аналогичная динамика СКФ через 12 месяцев после интервенционного лечения относительно средних арифметических значений ($92,22 \pm 20,67$ мл/мин исходно и $97,31 \pm 16,33$ мл/мин через 12 месяцев), однако интегрально статистически значимые различия внутри данной группы в динамике не определялись ($p > 0,05$). Снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой отметили только в подгруппе с повышенным уровнем МК: исходно — $27,17 [14,4; 47,09]$ мг/сутки, через 12 месяцев $22,57 [10,53; 37,41]$ мг/сутки ($p < 0,05$), в подгруппе без ГУ уровень экскреции альбумина с мочой исходно составил $33,70 [13,35; 61,75]$ мг/сутки, через 12 месяцев — $25,20 [13,06; 52,25]$ мг/сутки ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что клиническая эффективность проведения РДН может определяться по различным параметрам, критериям и индикаторам, в специализированной литературе по данной тематике у отечественных и зарубежных исследователей показателем эффективности процедуры является снижение уровня САД не менее чем на 10 мм рт. ст. от точки исходного измерения, и условно принято называть таких пациентов «респондерами».

На рисунке 1 представлен процент пациентов после РДН, которые относились к категории «респондеры». Анализ полученных данных показал наличие тенденции к повышению числа «респондеров» в ответ на РДН к первому году (контрольная точка). Дальнейшее наблюдение за данной категорией пациентов с момента проведения операции выявило некоторое снижение числа «респондеров»: ко второму году наблюдения — 6,4%, к третьему году — 9,6%. Однако нисходящая кривая отрицательной динамики оказалась статистически незначимой, что позволяет заключить, что РДН сохраняет длительный антигипертензивный эффект.

При разделении пациентов по исходному уровню МК у «респондеров» через 36 месяцев выявилась интересная тенденция: среди пациентов с положительным ответом на РДН 75% были без нарушений обмена МК, среди которых 77,8% составили лица женского пола. При анализе уровня МК «респондеров» через 36 месяцев выявили 83,3% пациентов с нормальным уровнем МК, что позволяет сделать предположение о более высокой эффективности РДН у пациентов без ГУ. Обращает внимание статистиче-

Рисунок 1. Динамика количества «респондеров» в группе больных после радиочастотной денервации почечных артерий в зависимости от длительности наблюдения (для сравнения групп использован точный критерий Фишера)



ски значимое различие в уровне МК у женщин через 36 месяцев после РДН при исходной сопоставимости («респондеры» $330,55 \pm 88,52$ мкмоль/л, «нереспондеры» $410,57 \pm 91,18$ мкмоль/л, $p < 0,05$), в то же время динамики МК внутри групп не установлено.

Через 36 месяцев наблюдения в группах «респондеров» и «нереспондеров» отмечали умеренное повышение креатинина, индекса альбумина/креатинина и снижение СКФ в пределах референсных значений, не влияющих на гемодинамические взаимодействия.

Уровень цистатина С в плазме крови в настоящее время наравне с остаточным белком, креатинином и мочевиной считается независимым показателем оценки нарушения фильтрационной функции почек. В отличие от креатинина, уровень цистатина С не зависит от мышечной массы, пола, возраста и считается доклиническим маркером развития ХБП [32, 33]. Более того, данные последних метаанализов и РКИ свидетельствуют, что содержание цистатина С в крови служит важным прогностическим фактором повышения суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Динамика уровней цистатина С в крови не показала статистически значимых изменений по истечению 12 месяцев после интервенционного лечения ($p > 0,05$), в то же время уровень цистатина С несколько повышался через 36 месяцев наблюдения, но в целом не превысил референсных значений.

Динамика анализируемых показателей отличалась между группами по показателю суточной экскреции альбумина: у «респондеров» по прошествии 3 лет после операции установлено статистически значимое снижение экскретируемых с мочой альбуминов, в то время как в группе «нереспондеров» динамики суточной экскреции альбумина не установлено.

Обсуждение

В многочисленных исследованиях доказано наличие общих патофизиологических детерминант субклинической ГУ и сердечно-сосудистых заболеваний [34, 35]. Повышенный уровень МК является независимым предиктором различных патологических состояний организма человека и ассоциирован с повышением сердечно-сосудистого риска как у людей с нормальным уровнем АД, так и у лиц с АГ, в том числе РАГ [36]. Кроме того, доказано, что ГУ способствует прогрессированию основного заболевания, сердечно-сосудистой и общей смертности у данной категории лиц [37]. С этой точки зрения определение уровня МК при обследовании больных с РАГ является обоснованным и целесообразным [38]. Обновленные европейские и национальные рекомендации выделили ГУ в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, наравне с гиперхолестеринемией, возрастом, наследственной предрасположенностью [3, 4].

Существует четкая связь между выраженностью АГ, длительностью ее существования и частотой развития ХБП. АГ сама по себе является причиной повреждения почек и когда она возникает как следствие их заболевания, то становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП [39]. Хорошо известно, что в условиях АГ в почках развиваются структурные изменения, которые затрагивают гломерулярную систему, микрососудистое русло и промежуточную ткань почек.

Кроме того, повышенное АД приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов, что в сочетании с метаболическими факторами усиливает проявления оксидативного стресса и активизирует нейрогуморальные факторы ишемии почечной ткани, способствуя развитию структурных изменений в гломерулярной системе, микроцир-

куляторном русле и промежуточной ткани почек. В почках развиваются структурно-функциональные изменения — формирование нефроангиосклероза, что лежит в основе развития гипертензивной нефропатии [3,4].

Самостоятельная роль МК в развитии ХБП и связанных с ней осложнений подтверждена результатами эпидемиологических исследований, выявивших ассоциацию ГУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ, сахарным диабетом и ожирением [40, 41].

Факт ускорения развития ХБП и нефросклероза при АГ в условиях присутствия обменных нарушений (ГУ, гипергликемия и дислипидемия) отмечается многими исследователями [42–44].

ГУ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В России распространенность ГУ в целом составила 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% — среди женщин ($p < 0,0001$). Частота ГУ увеличивается с возрастом, не зависит от образования, ассоциирована с местом жительства, повышенным АД, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков. Хотя распространенность ГУ в российской популяции не превышает таковую в США и популяциях Китая и Японии, тем не менее четвертая часть мужского населения РФ трудоспособного возраста имеет повышенный уровень МК [45]. Тем не менее пороговое значение уровня МК в сыворотке крови, при котором отмечается повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин ниже, чем у мужчин [46].

Как было ранее отмечено, ГУ является значимым фактором формирования ХБП из-за развития воспалительных изменений в интерстициальной ткани почек, нарушения функции эндотелия сосудов и стимуляции нефросклероза. С другой стороны, повышение уровня МК связано с активацией РААС и последующим развитием АГ. Новая роль МК в патогенезе заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний включает следующие патогенетические механизмы: индукцию оксидативного стресса, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, а также активацию РААС [47].

Хорошо известно, что первично развившаяся ГУ может вызывать разные формы поражения почек (нефролитиаз, острая мочекишечная блокада, тубулоинтерстициальный нефрит). В то же время нарушения обмена МК, возникающие вторично при ХБП и оказывающие повреждающее действие на почки, могут быть одним из неиммунных факторов, способствующих прогрессированию ХБП любой природы [48].

Хроническое воспаление играет важную роль в стабилизации АГ, это сопровождается структурно-функциональными изменениями почек и сосудов,

способствует активации гуморальных механизмов повышения АД и формированию резистентности. Активность субклинического воспаления тесно связана с активностью симпатической нервной системы [49, 50]. Одной из точек приложения МК может быть эндотелий сосудов. Его состояние во многом зависит от нарушений липидного, углеводного обмена и уровня АД. МК стимулирует активацию провоспалительных цитокинов, пролиферацию гладкомышечных клеток, вазоконстрикцию, нарушение целостности эндотелия сосудов, развитие дисфункции эндотелия, повышение жесткости артерий и через эти механизмы способствует прогрессированию АГ.

РДН ПА у больных РАГ не только способствует ингибированию симпатической активности, но и улучшает состояние эндотелия, уменьшает сосудистую жесткость, вызывает снижение активации моноцитов и других маркеров воспаления. Эти данные указывают на прямое взаимодействие между воспалением и симпатической нервной системой, что имеет центральное значение для понимания сердечно-сосудистых эффектов РДН [51, 52].

Наши исследования показали влияние уровня МК на антигипертензивный ответ через 12, 24 и 36 месяцев после РДН ПА. Вероятно, ГУ снижает клиническую эффективность РДН, воздействуя на каскад патогенетических механизмов формирования резистентности, прежде всего на процессы утяжеления эндотелиальной дисфункции. Хотя некоторое повышение креатинина и цистатина С после РДН ПА носит однонаправленный характер в подгруппах пациентов с ГУ и с нормальными показателями МК, нельзя исключить наложение процессов гипертонической нефропатии и вторичной нефропатии, обусловленной ГУ (наличием скрытого повреждения почек), обеспечивающих дополнительные факторы поддержания уровня АД. Косвенно об этом можно судить по уменьшению суточной экскреции альбумина только у «респондеров» через 36 месяцев после РДН ПА.

Ограничение исследования

Наше исследование было ограничено небольшим количеством больных, наличием постоянной медикаментозной коррекции, как до РДН, так и после проведенного интервенционного лечения, и оценкой приверженности к лечению по данным опроса. Ограниченное количество больных не позволяет учесть все факторы, влияющие на уровень МК. Указанные факторы в совокупности с вытекающими из этого последствиями (изменение социального статуса, места проживания, материально-экономического благополучия, заболеваемость другими патологиями, появление новых факторов

риска и другое) могли повлиять на уровень АД в динамике и, следовательно, интерпретировались в ходе настоящего исследования как эффективность или неэффективность РДН. Изучение клинической эффективности РДН у больных РАГ в зависимости от уровня МК и факторов, влияющих на ее метаболизм, может стать предметом будущих исследований.

Заключение

РДН ПА оказывает сопоставимый антигипертензивный эффект по офисному АД в группах с наличием ГУ и с нормальным уровнем МК через 12 месяцев наблюдения. Анализ показателей СМАД выявил зависимость от уровня МК: при нормальных показателях МК отмечено снижение среднесуточного и средненочного АД (САД/ДАД) ($p < 0,001$), среднедневного САД и ДАД ($p < 0,01$), а при ГУ отмечается уменьшение только среднесуточного САД ($p < 0,05$).

У больных РАГ после РДН выявлены связи средней силы прямой направленности исходного уровня МК и некоторых показателей СМАД.

Проведение регрессионного анализа у этих пациентов позволило установить наличие связи исходного уровня МК с изменением офисного САД через 36 месяцев после проведения РДН.

Анализ эффективности РДН ПА с выделением пациентов с хорошим ответом на процедуру («респондеров») показал наличие лиц с нормальным уровнем МК у 75% «респондеров» через 24 месяца наблюдения и 83,3% через 36 месяцев, что позволяет сделать заключение о более высокой эффективности РДН у пациентов без ГУ.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору, руководителю отделения артериальной гипертензии Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН В. Ф. Мордовину за поддержку совместного проекта. / The authors express their gratitude to Professor V. F. Mordovin, the Head of the Department of the arterial hypertension of the Scientific Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center for supporting the joint project.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев 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 YA, 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].
2. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002;360(9349):1903–1913.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology 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. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [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].
5. Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA, Siddiqui M. Resistant and refractory hypertension: antihypertensive treatment resistance vs treatment failure. Can J Cardiol. 2016;32(5):603–606. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.033
6. Чазова И. Е., Данилов Н. М., Литвин А. Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. М.: Атмосфера, 2014. 256 с. [Chazova IE, Danilov NM, Litvin AI. Resistant arterial hypertension. Monograph. M.: Atmosfera, 2014; P. 256. In Russian].
7. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. Lancet. 2012;380(9841):591–600. doi:10.1016/S0140-6736(12)60825-3
8. Lobo M, de Belder M, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. Heart. 2015;101(1):10–16. doi:10.1136/heartjnl-2014-307029
9. Звартану Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458 [Zvartanu NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458. In Russian.].
10. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Крылов А. Л. и др. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода. Артериальная гипертензия. 2013;19(2):2–8. [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR, Zlobina MV, Krilov AL et al. Sympathetic denervation of the renal arteries for the treatment of resistant hypertension — safety control by ultrasound diagnostics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(2):2–8. In Russian].
11. Krum H, Schlaich M, Whitboumet R, Sobotka P, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2009;30(373):1275–1281. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3

12. Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий — инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012;18(1):51–54. [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovascular radio-frequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension. The first experience in Russia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(1):51–54. In Russian].
13. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118
14. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
15. Mahfoud F, Böhm M, Edelman E. Catheter-based renal denervation in hypertension: heading for new shores. *J Hypertens*. 2018;36(1):41–42. doi:10.1097/HJH.0000000000001614
16. Звартау Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? Артериальная гипертензия. 2014;20(2):155–156. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126 [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation in resistant hypertension — to be or not to be? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(2):155–156. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126. In Russian].
17. Григин В. А., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Щелкова Г. В., Чазова И. Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. Системные гипертензии 2015;1:8–9. doi:10.26442/SG29083. [Grigin VA, Danilov NM, Matchin YuG, Shchelkova GV, Chazova IE. Radiofrequency denervation of the renal arteries: waiting for answers. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;1:8–9. doi:10.26442/SG29083. In Russian].
18. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38(2):93–100. doi:10.1093/eurheartj/ehx215
19. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
20. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1071–1078. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.012
21. Epstein M, de Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(2):140–149. doi:10.1016/j.jash.2014.12.002
22. Blankestijn P, Bots M. Device therapy for uncontrolled hypertension: new approaches to an old problem. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(12):725–726. doi:10.1038/nrneph.2017.150
23. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
24. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335–2345. doi:10.1016/S0140-6736(18)31082
25. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–2355. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
26. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Falkovskaya AU et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(2):369–375. doi:10.1097/HJH.0000000000001160
27. Пекарский С. Е., Баев А. В., Мордовин В. Ф., Попов С. В. Интервенционное лечение артериальной гипертензии. Эффективная оптимизация метода ренальной денервации. Томск: ООО Компания «Милон», 2017. 222 с. [Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Popov SV. The treatment of hypertension by renal denervation: an effective optimization of the therapy. Tomsk, Milon Company LLC, 2017, 222 p. In Russian].
28. Silverwatch J, Marti KE, Phan, Amin H, Roman YM, Pasupuleti V et al. Renal denervation for uncontrolled and resistant hypertension: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Clin Med*. 2021;10(4):782. doi:10.3390/jcm10040782
29. Данилов Н. М., Агаева Р. А., Матчин Ю. Г., Григин В. А., Щелкова Г. В., Рипп Т. М. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020;17(4):7–18. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200398 [Danilov NM, Agaeva RA, Matchin UG, Grigin VA, Shchelkova GV, Ripp TM et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2020;17(4):7–18. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200398. In Russian].
30. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39(9):1733–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000002933
31. Pekarskiy S, Baev A, Mordovin V, Ripp T, Falkovskaya A, Lichikaki V, Sitkova E. First-in-man experience of distal renal denervation in segmental branches of renal artery using multielectrode balloon device. *J Hypertens*. 2018;6(36):e167. doi:10.1097/01.hjh.0000539455.58879.3
32. Вельков В. В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. Лабораторная служба. 2015;4(2):38–43. doi:10.17116/labs20154238-43 [Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL — the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratory Service*. 2015;4(2):38–43. doi:10.17116/labs20154238-43. In Russian].
33. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонинова Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236 [Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasil'eva EYu et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236. In Russian].

34. Руда М. М., Карпов Ю. А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;1:3–14. doi:10.24411/2076-4189-2020-12201 [Ruda MM, Karпов Yu A. Hyperuricemia and cardiovascular risk: a modern view of the problem. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1:3–14. doi:10.24411/2076-4189-2020-12201. In Russian.].
35. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integrated blood pressure control. Integr Blood Press Control*. 2019;12:43–62. doi:10.2147/IBPC.S184685
36. Borghi C, Agabiti Rosei E, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–1741. doi:10.1097/HJH.0000000000000701
37. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041–1049. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x
38. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В., Подзолков В. И., Ощепкова Е. В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. [Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI, Oshchepkova EV et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. In Russian].
39. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307–325. doi:10.1007/5584_2016_84
40. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Русский медицинский журнал*. 2002;10:431–436 [Kobalava JD, Tolkacheva VV, Karaulova JL. Uric acid — a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? *Russian Journal of Medicine*. 2002;10:431–436. In Russian].
41. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *The PUIMA study*. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078. doi:10.1161/01.hyp.36.6.1072
42. Щербак А. В., Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Балкаров И. М., Лебедева М. В., Стахова Т. Ю. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):100–104. [Shcherbak AV, Kozlovskaja LV, Bobkova IN, Balkarov IM, Lebedeva MV, Stakhova TIu. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2013;85(6):100–104. In Russian].
43. Мухин Н. А., Фомин В. В., Лебедева М. В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Терапевтический архив*. 2011;83(6):5–12. [Mukhin NA, Fomin VV, Lebedeva MV. Hyperuricemia as a component of cardiorenal syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2011;83(6):5–12. In Russian].
44. Стахова Т. Ю., Пулин А. А., Северова М. М. и др. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией и уратным дисметаболизмом с поражением почек. *Терапевтический архив*. 2011;83(10):36–40. [Stakhova TYu, Pulin AA, Severova MM et al. Clinical implication of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension and urate dysbolism with renal damage. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2011;83(10):36–40. In Russian].
45. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159. In Russian.].
46. Молчанова О. В., Бритов А. Н., Платонова Е. В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):102–108. doi:10.17116/profmed202023021102 [Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2020;23(2):102–108. doi:10.17116/profmed202023021102. In Russian.].
47. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759–766. doi:10.1136/heartjnl-2012-302535
48. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–1190. doi:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
49. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interaction. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1177–1200. doi:10.1002/cphy.c130051
50. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: good ideas, good treatments, or both? *Am J Physiol*. 2015;309(12):H1999–H2001. doi:10.1152/ajpheart.00826.2015
51. Щелкова Г. В., Заирова А. Р., Данилов Н. М., Рогоза А. Н., Чазова И. Е. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий. *Кардиологический вестник*. 2017;13(2):10–17. [Shchelkova GV, Zairova AR, Danilov NM, Rogoza AN, Chazova IE. The local arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension and effect of renal denervation on them. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2017;2:10–17. In Russian].
52. Zaldivia MTK, Rivera J, Hering D, Marusic P, Sata Y, Lim B et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation: an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk. *Hypertension*. 2017;69(2):323–331. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373

Информация об авторах

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: gapon@infarkta.net;

Микова Екатерина Викторовна — научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3235-0350, e-mail: MikovaEV@infarkta.net;

Савельева Нина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-7146-8327, e-mail: nkard@rambler.ru;

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1-055.2(571.122)

Состояние сердечно-сосудистой системы студенток северного вуза в сезоны с крайними значениями фотопериода

И. А. Погоньшева¹, Е. Ю. Шаламова², Д. А. Погоньшев¹,
М. В. Бочкарев³, О. Н. Рагозин²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижевартовский государственный университет», Нижневартовск, Россия

² Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Погоньшева Ирина Александровна,
ФГБОУ ВО «Нижевартовский
государственный университет»,
ул. Дзержинского, д. 11,
г. Нижневартовск, Россия, 628611.
Тел.: 8 (3466) 43–65–86.
E-mail: severina.i@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
14.06.22 и принята к печати 29.08.22.*

Резюме

Цель исследования — изучить состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) студенток северного региона в сезоны с крайними значениями фотопериода. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на территории Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (регион, приравненный к районам Крайнего Севера) в промежутки времени с крайними значениями фотопериода. Обследованы студентки ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет» (n = 73) в возрасте 18–21 года. Проведены антропометрические измерения. Автоматически регистрировали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) тонометром модели UA-101. Рассчитывали пульсовое и среднее динамическое давление по формуле Хикэма. На основании ЧСС определили среднюю длительность сердечного цикла. Вегетативный тонус оценивали по рассчитанной величине вегетативного индекса Кердо (ВИК). Донозологические состояния деятельности сердца обследуемых определяли с использованием прибора КардиоВизор-06с. **Результаты.** В период с коротким световым днем зарегистрирован значимый прирост массы тела обследуемых. ЧСС в период с длинным световым днем существенно превышала показатели, определенные в период светового голодания, что привело к соответствующему укорочению длительности сердечного цикла. Динамика характеристик артериального давления не была выражена, хотя в период «белых ночей» не менее чем у 10% студенток, показатели САД превышали величину 130 мм рт. ст., а максимальные значения достигали 135 мм рт. ст. Значения ВИК демонстрировали существенные изменения вегетативного тонуса на этапах исследования. В период короткого светового дня средние характеристики ВИК несли отрицательный знак и отражали рост парасимпатической активности, удлинение светлого времени суток сочеталось с увеличением симпатических влияний. В период «биологических сумерек» величины индекса «Миокард» были значимо ниже, чем в условиях удлинения светлого времени суток, в период с коротким световым днем границу нормальных значений (15%) превысили данные не более чем у 10% девушек, тогда как в период «белых ночей» — у половины обследованных. Средние характеристики индекса «Ритм» в период короткого светового дня соответствовали норме, тогда как в период длинного светового дня этот показатель

был существенно выше, а нормативным значениям соответствовали данные не более чем 10% девушек. **Заключение.** Анализ электрофизиологических свойств миокарда у обследуемых свидетельствует об их выраженной динамике в зависимости от фотопериода. В целом экстремальное удлинение светового дня для организма обследованных студенток северного вуза явилось более дискомфортным обстоятельством, чем «биологические сумерки». В период «белых ночей» ССС девушек находилась в состоянии функционального напряжения, об этом свидетельствует повышение интегральных показателей дисперсионного картирования, увеличение ЧСС в покое и ВИК.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, артериальное давление, частота сердечных сокращений, вегетативный индекс Кердо, показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы, Север, фотопериод, «биологические сумерки», «белые ночи»

Для цитирования: Погоньшева И. А., Шаламова Е. Ю., Погоньшев Д. А., Бочкарев М. В., Рагозин О. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы студенток северного вуза в сезоны с крайними значениями фотопериода. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):444–454. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-444-454

Cardiovascular regulation in female students of northern university during extreme photoperiod seasons

I. A. Pogonysheva¹, E. Yu. Shalamova², D. A. Pogonyshev¹,
M. V. Bochkarev³, O. N. Ragozin²

¹ Nizhnevartovsk State University, Nizhnevartovsk, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy,
Khanty-Mansiysk, Russia

³ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Pogonysheva,
Nizhnevartovsk State University,
11 Dzerzhinskiy str., Nizhnevartovsk,
Russia, 628611.
Phone: 8 (3466) 43–65–86.
E-mail: severina.i@bk.ru

Received 14 June 2022;
accepted 29 August 2022.

Abstract

Objective. The aim of study was to assess the state of cardiovascular system in female students in the northern region during the seasons with extreme photoperiod. **Design and methods.** The study was conducted in Nizhnevartovsk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra (a region equated to the Far North) in the seasons with extreme values of photoperiod. The female students of Nizhnevartovsk State University (n = 73) aged 18–21 years were examined. Anthropometric measurements were carried out. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were recorded automatically using UA-101 model tonometer. Pulse and mean dynamic pressure were calculated according to Hickam's formula. On the basis of HR we determined the average duration of cardiac cycle. Autonomic tone was assessed according to calculated Kerdo index (KI). We used CardioVisor-06c to determine the prenosological state of cardiac activity. **Results.** There was a significant increase in body weight in the short daylight period. The HR during the long daylight period was significantly higher than during light deprivation, leading to a shorter cardiac cycle duration. Seasonal dynamics of blood pressure characteristics were not evident, although during “white nights” at least 10% female students had SBP higher than 130 mm Hg, and maximal SBP reached 135 mm Hg. KI values demonstrated significant changes in autonomic tone. During short daylight hours average characteristics of KI were negative and reflected activity of parasympathetic activity. Increase of sympathetic influences was during longer daylight hours. During “biological twilight” “Myocardium” index was significantly lower than during white nights. During short daylight hours

only 10% students showed “Myocardium” index over normal values (15%), while half of respondents had higher values during white nights. “Rhythm” index was normal during the short daylight hours and significantly higher during the long daylight hours, only 10% participants had normal values. **Conclusions.** The analysis of electrophysiological parameters of myocardium showed seasonal changes in female students and “white nights” were associated with more negative effects than “biological twilight”. During “white nights” we showed increase in integral indices of dispersion mapping, increase in resting HR and KI.

Key words: cardiovascular system, blood pressure, heart rate, Kerdo index, dispersion mapping ECG, north, photoperiod, “biological twilight”, “white nights”

For citation: Pogonysheva IA, Shalamova EYu, Pogonyshv DA, Bochkarev MV, Ragozin ON. Cardiovascular regulation in female students of northern university during extreme photoperiod seasons. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):444–454. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-444-454

Введение

Освоение северных регионов России поднимает ряд актуальных проблем, касающихся состояния здоровья мигрантов первого и последующего поколений. В условиях воздействия экстремальных природных факторов мобилизуются гомеостатические и биологические механизмы адаптации организма [1]. Степень выраженности экологически обусловленного стресса может быть определена по параметрам функциональных систем. Сердечно-сосудистая система (ССС) относится к индикаторным системам человека, обеспечивающим приспособление организма к условиям окружающей среды; она одной из первых включается в реакции адаптации как самостоятельно, так и в составе функциональных систем. Согласно опубликованным данным, у пришлых жителей Севера выявлено напряженное функционирование ССС [2, 3]. Для северных территорий характерен дефицит витамина D, который в настоящее время указывается в качестве дополнительного фактора риска нарушений функций ССС [4, 5]. В условиях измененного фотопериода северного региона велика вероятность формирования десинхронизации функций ССС, что приводит зачастую к трансформации атипичных нормотензивных хронотипов в гипертензивные [6]. Получены данные о влиянии сезонных изменений погодных факторов и геомагнитной активности на состояние ССС и адаптационный потенциал [7]. Сезонная асимметрия фотопериодизма северного региона, особенно в периоды полярной ночи и полярного дня, может способствовать десинхронизации биологических ритмов и являться одной из причин развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний у пришлого населения Севера [8].

Актуальным является исследование деятельности ССС молодых людей, проживающих и обучающихся в условиях Севера. В студенческой среде часто обнаруживаются модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе вследствие интен-

сивно развивающихся средств информационного воздействия.

Цель исследования — изучить состояние ССС студенток северного региона в сезоны с крайними значениями фотопериода.

Материалы и методы

Исследование проходило в промежутки времени с крайними значениями фотопериода: в периоды наиболее короткого («биологические сумерки», с 15 по 24 декабря 2021 года, средняя продолжительность светлого времени суток $5,41 \pm 0,005$ ч) и наиболее длинного светового дня («белые ночи», с 5 по 14 июня 2021 года, средняя продолжительность светлого времени суток $19,05 \pm 0,05$ ч). Обследованы студентки факультета экологии и инжиниринга Нижневартковского государственного университета ($n = 73$) в возрасте 18–21 года, относящиеся согласно медицинским картам к первой и второй группам здоровья. Критерии исключения из исследования: диагностированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, острые воспалительные и респираторные заболевания, занятия спортивной деятельностью. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижневартковский государственный университет» (протокол № 2 от 2021 года). Волонтеры давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Определили длину тела (см) при помощи механического ростомера; массу тела (кг) измеряли при помощи электронных весов Tanita BC — 531. Автоматически регистрировали систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) (мм рт. ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) тонометром модели UA-101. Измерения проводили в первой половине дня в покое сидя после отдыха в течение 5 минут, соблюдая Российские национальные рекомендации [12]; регистрировали среднее значение двух измере-

ний на доминантной руке. Рассчитывали пульсовое давление и среднее динамическое давление (СрДД) (мм рт. ст.) по формуле Хикэма. На основании ЧСС определили среднюю длительность сердечного цикла (сек.). Вегетативный тонус оценивали по рассчитанной величине вегетативного индекса Кердо (ВИК) (усл. ед.).

Донозологические состояния деятельности сердца обследуемых определяли с использованием прибора КардиоВизор-06с (ЭК9Ц-01-КАРД, регистрационное удостоверение № 29/02020503/5658–03 от 20.11.2003, ООО «Медицинские компьютерные системы», Москва, Зеленоград). Принцип действия прибора основан на методе дисперсионного картирования ЭКГ. При анализе дисперсионной карты оценивали показатели: «Миокард» — индекс электрофизиологических изменений или микроальтернативаций миокарда, измеряемый в процентах (ИММ, «Миокард») и интегральный индикатор «Ритм», отражающий выраженность изменений вариабельности R-R интервалов в относительном диапазоне от 0% до 100% («Ритм»). Значения ИММ (индекс микроальтернативаций миокарда), не превышающие 15%, соответствуют норме; показатели в диапазоне от 16% до 20% (пограничное состояние, «серая зона») свидетельствуют о возможных дисфункциях; величины выше 21% являются признаком патологии. Если симпатические и парасимпатические влияния оптимально сбалансированы, то показатель «Ритм» находится в диапазоне от 0 до 20%. При наличии вегетативных дисфункций или напряжения регуляторных систем этот индикатор имеет величину более 20%, выше 80% — соответствует патологическим значениям [9, 10].

Исследование продольное, способ создания выборки — нерандомизированный. Для статистической обработки применены программы Statistica 10.0 и Excel 2013. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) равен 0,05; при наличии более 6 нулей после запятой, p обозначали как $< 0,0001$. Результаты статистического анализа представлены характеристиками центра распределения данных признака: среднее значение (M), медиана (Me), мода (Mo), и мерами рассеяния: межквартильный размах (Q_1-Q_3), интерквартильный размах (D_1-D_9), минимальное/максимальное значение (min/max). Для сравнительного анализа применен критерий знаковый тест для набора данных двух зависимых выборок. Выполнен факторный анализ методом главных компонент для установления структуры взаимосвязей между переменными в промежутки времени с крайними вариантами фотопериода. Так как факторные нагрузки (ФН) вычисляются с точностью до знака, факторы

в группе на разных этапах исследования синхронизированы по направлению, чтобы ведущие нагрузки имели одинаковый знак. Синхронизация факторов дает дополнительные возможности для выявления различий в структуре факторов исследуемой группы в зависимости от фотопериода.

Результаты

Исследовали динамику параметров функционирования ССС в группе студенток ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет» в периоды, отличающиеся крайними вариантами продолжительности светового дня: периоды «белых ночей» и «биологических сумерек». Результаты описательной статистики и сравнительного анализа данных, полученных в разные периоды, представлены в таблице 1.

Так как период между этапами исследования составил около полугода, а участвовавшие в исследовании девушки находились в возрастном периоде, характеризующимся достижением дефинитивных размеров тела, отличий между показателями длины тела не было. При этом в декабре отметили значимый прирост массы тела. ЧСС в период с длинным световым днем существенно превышала показатели, определенные в период с коротким световым днем, что привело к соответствующему укорочению длительности сердечного цикла. Межэтапная динамика характеристик артериального давления (АД) не была выражена, хотя в период «белых ночей» не менее чем у 10% студенток, показатели САД превышали величину 130 мм рт. ст., а максимальные значения достигали 135 мм рт. ст. При этом у сосудистого компонента АД значения третьего квартиля, девятого дециля и максимальные значения на обоих этапах исследования совпадали.

Значения ВИК демонстрировали существенные изменения вегетативного тонуса в динамике фотопериода. В период короткого светового дня средние характеристики несли отрицательный знак: $-7,43/-6,67$ усл. ед. (здесь и далее — M/Me) и отражали рост парасимпатической активности; удлинение светлого времени суток сочеталось с увеличением симпатических влияний ($7,51/7,41$ усл. ед.).

Неинвазивный мониторинг микроальтернативаций ЭКГ позволяет прогнозировать индивидуальный кардиоваскулярный риск. Высокие показатели индекса микроальтернативаций «Миокард» могут свидетельствовать о доклинических нарушениях деятельности миокарда. Как оказалось, в период «биологических сумерек» величины индекса «Миокард» были значимо ниже, чем в условиях удлинения светлого времени суток ($p < 0,0001$). При этом во время светового голодания границу нормальных значений (15%)

**ДИНАМИКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТУДЕНТОК ФГБОУ ВО
«НИЖНЕВАРТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Показатель	Период	M/Me (Q ₁ -Q ₃)	D ₁ -D ₉	Min/Max	p-значение
Длина тела, см	1	166,8/167,0 (165,0-168,0)	165,0-170,0	160,0/172,0	1,00
	2	166,8/167,0 (165,0-168,0)	165,0-170,0	160,0/172,0	
Масса тела, кг	1	60,0/59,0 (56,0-63,0)	55,0-65,0	48,0/79,0	0,0003
	2	60,4/60,0 (57,0-64,0)	56,0-67,0	49,0/78,0	
ЧСС, уд./мин.	1	79,5/80,0 (78,00-83,0)	69,0-85,0	63,0/86,0	< 0,0001
	2	69,1/70,0 (65,0-72,0)	64,0-75,0	62,0/80,0	
СЦ, сек.	1	0,76/0,75 (0,72-0,77)	0,71-0,87	0,70/0,95	< 0,0001
	2	0,87/0,86 (0,83-0,92)	0,80-0,94	0,75/0,97	
САД, мм рт. ст.	1	114,4/115,0 (105,0-125,0)	100,0-130,0	90,0/135,0	0,193
	2	113,9/115,0 (110,0-120,0)	100,0-125,0	90,0/130,0	
ДАД, мм рт. ст.	1	73,4/75,0 (70,0-80,0)	65,0-80,0	60,0/85,0	0,145
	2	74,2/75,0 (70,0-80,0)	65,0-80,0	60,0/85,0	
ПД, мм рт. ст.	1	40,9/40,0 (35,0-50,0)	30,0-50,0	25,0/55,0	0,082
	2	39,73/40,0 (35,0-45,0)	30,0-45,0	25,0/55,0	
СрДД, мм рт. ст.	1	87,1/87,0 (82,0-93,0)	77,0-97,0	70,0/100,0	0,463
	2	87,4/88,0 (83,0-93,0)	77,0-95,0	73,0/100,0	
ВИК, усл. ед.	1	7,51/7,41 (3,61-11,39)	-1,27-13,58	-7,14/23,08	< 0,0001
	2	-7,43/-6,67 (-14,29-2,74)	-17,19-2,78	-23,08/14,29	
«Миокард», %	1	14,7/15,0 (14,0-15,0)	13,0-16,0	12,0/18,0	< 0,0001
	2	12,7/13,0 (12,0-13,0)	12,0-14,0	8,0/16,0	
«Ритм», %	1	30,2/25,0 (23,0-33,0)	20,0-52,0	15,0/68,0	< 0,0001
	2	16,7/16,0 (14,0-19,0)	11,0-23,0	10,0/28,0	

Примечание: 1 — период «белых ночей»; 2 — период «биологических сумерек»; D1-D9 — интердецильный размах; Q₁-Q₃ — межквартильный размах; ЧСС — частота сердечных сокращений; СЦ — сердечный цикл; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; СрДД — среднее динамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо.

превысили данные не более чем у 10% девушек, тогда как в период «белых ночей» — у половины обследованных (Me = 15,0%).

Средние характеристики индикатора «Ритм» в период короткого светового дня соответствовали норме — 16,7/16,0%, а в промежутке времени с длинным световым днем этот показатель был существенно выше (M/Me 30,2/25,0%) (p < 0,0001) и перекрывал оптимальные величины. В период «белых ночей» нормативным значениям соответствовали данные не более чем 10% девушек (D₁ = 20,0%).

Интерпретировали результаты факторного анализа активных переменных среди изученных показателей в два исследованных периода: длинный («белые ночи») и короткий («биологические су-

мерки») световой день. В оба промежутка времени в группе девушек определили по три значимых фактора (табл. 2). В период «белых ночей» наибольший процент организованной дисперсии определили для Фактора 1, которому присвоили название «Артериальное давление»: 46,66% (табл. 2). По Фактору 2 («Вегетативный») процент общей дисперсии в период длинного светового дня был равен 17,31%, по Фактору 3 («Размеры тела») — 14,44%. Значение первого собственного числа составило 4,20, второго собственного числа — 1,56, третьего — 1,30.

По Фактору 1 в условиях длинного светового дня значимых величин достигали ФН четырех показателей (в порядке убывания): СрДД (0,96), ДАД (0,90), САД (0,88), «Миокард» (0,77) (табл. 3).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОК ФГБОУ ВО «НИЖНЕВАРТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» (n = 73), ПЕРИОДЫ ДЛИННОГО И КОРОТКОГО СВЕТОВОГО ДНЯ

Фактор	Длинный световой день		Короткий световой день	
	Собственное значение	Общая дисперсия, %	Собственное значение	Общая дисперсия, %
1 «Артериальное давление»	4,20	46,66 %	3,55	39,39 %
2 «Вегетативный»	1,56	17,31 %	1,73	19,22 %
3 «Размеры тела»	1,30	14,44 %	1,39	15,41 %

Таблица 3

ФАКТОРНЫЕ НАГРУЗКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОК ФГБОУ ВО «НИЖНЕВАРТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» (n = 73), «БЕЛЫЕ НОЧИ»

Переменные	Фактор 1 «Артериальное давление»	Фактор 2 «Вегетативный»	Фактор 3 «Размеры тела»
Длина тела, см	-0,11	-0,45	0,71
Масса тела, кг	0,32	-0,34	0,68
СЦ, сек.	-0,67	-0,48	-0,17
САД, мм рт. ст.	0,88	-0,09	-0,24
ДАД, мм рт. ст.	0,90	-0,22	-0,08
СрДД, мм рт. ст.	0,96	-0,17	-0,18
ВИК, усл. ед.	-0,39	0,82	0,30
«Миокард», %	0,77	0,35	0,28
«Ритм», %	0,63	0,36	0,18

Примечание: СЦ — сердечный цикл; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрДД — среднее динамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо.

По Фактору 2 значимой величины достигает ФН только одного показателя — ВИК (0,82). В состав Фактора 3 вошли два показателя: масса и длина тела (ФН соответственно 0,68 и 0,71).

В период «биологических сумерек» наибольший процент организованной дисперсии определили для Фактора 1: 39,39% (табл. 2). По Фактору 2 процент общей дисперсии составил 19,22%, по Фактору 3 — 15,41%. Значения собственных чисел равнялись: первого 3,55, второго — 1,73, третьего — 1,39.

По Фактору 1 в условиях светового голодания значимых величин достигали ФН показателей (в порядке убывания): СрДД (0,99), ДАД (0,96), САД (0,88) (табл. 4). По Фактору 2 значимой величины достигают ФН трех показателей (в порядке убывания): индикатор «Ритм» (0,75), длина (0,67) и масса тела (0,60); по Фактору 3: длительность сердечного цикла (-0,74) и ВИК (0,72).

Обсуждение

Климатогеофизические условия северных территорий могут являться триггером развития заболеваний ССС уже в молодом трудоспособном возрасте. Развитие дисфункций ССС на Севере связано со значимым уменьшением функциональных резервов системы кровообращения вследствие снижения адаптационно-восстановительного потенциала [11]. Выявление факторов риска и профилактику патологии кардиоваскулярной системы необходимо начинать в детском и подростковом возрасте; так, АД рекомендуется измерять на каждом осмотре, начиная с 3-летнего возраста [12]. Студенческий образ жизни, к сожалению, не всегда можно назвать здоровым, так как студенчеству свойственны нарушения режима дня, снижение качества сна, несбалансированное и неадекватное питание, ограничение неорганизованной двигательной активности, повышенный уровень нервно-психического напряжения. Некоторые

ФАКТОРНЫЕ НАГРУЗКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОК ФГБОУ ВО «НИЖНЕВАРТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» (n = 73), «БИОЛОГИЧЕСКИЕ СУМЕРКИ»

Переменные	Фактор 1 «Артериальное давление»	Фактор 2 «Размеры тела»	Фактор 3 «Вегетативный»
Длина тела, см	-0,06	0,67	-0,30
Масса тела, кг	0,33	0,60	-0,18
СЦ, сек.	-0,53	0,02	-0,74
САД, мм рт. ст.	0,88	-0,20	0,12
ДАД, мм рт. ст.	0,96	-0,06	-0,12
СрДД, мм рт. ст.	0,99	-0,12	-0,02
ВИК, усл. ед.	-0,63	0,06	0,72
«Миокард», %	0,27	0,56	0,38
«Ритм», %	0,12	0,75	0,12

Примечание: СЦ — сердечный цикл; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СрДД — среднее динамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо.

психосоциальные обстоятельства, такие как острый и хронический стресс, в полной мере сопровождающие образовательный процесс в высшей школе, тревожные и депрессивные состояния, выступают независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. На Севере психосоциальные факторы стресса сочетаются с экстремальными природно-климатическими условиями, также провоцирующими нарушение функций ССС. В то же время вопрос о степени дискомфорта сезонных условий субарктического региона остается открытым. В нашей работе мы проследили состояние параметров гемодинамической функции в условиях измененного фотопериода высоких широт, относящегося к специфическим факторам Севера, выбрав для обследования промежутки времени с крайними вариантами длительности светового дня.

Прежде всего, мы отметили существенные отличия ЧСС в зависимости от периода обследования: в условиях короткого светового дня показатели были значимо ниже ($p < 0,0001$). Наши данные совпали с результатами, полученными в исследовании Т. С. Копосовой и соавторов (2007) [13], проведенном в период короткого светового дня с участием студенческой молодежи, — в период «биологической тьмы» средние значения ЧСС оказались ниже, чем в сентябре, что авторы расценили как повышение вагусной активности. В нашей работе это предположение подкрепляется также динамикой показателей ВИК ($p < 0,0001$).

В то же время значимых отличий в показателях АД в зависимости от продолжительности светового дня не выявили. Устойчивостью характеризовались

величины ДАД, несмотря на увеличение симпатической активности в период «белых ночей» (общеизвестно, что регуляция сосудистого компонента АД прежде всего обеспечивается симпатическим отделом вегетативной нервной системы). Ранее мы также обнаружили оптимальные/нормальные значения именно этого показателя у студентов северного вуза мужского и женского пола [14]. Для сердечного компонента АД — САД также не установили значимых отличий в зависимости от этапа обследования. При этом у части обследованных девушек определили величины АД, соответствующие «высоким нормальным» [12]: САД 130–139 (не менее 10% в условиях длинного светового дня), ДАД 85–89 мм рт. ст. (максимальное значение на обоих этапах исследования). Отметили выраженную тенденцию к росту пульсового давления в период «белых ночей» ($p = 0,082$). Наиболее стабильны в обследованные промежутки времени были значения СрДД. Среднее гемодинамическое АД — это важнейшая характеристика функции кровообращения, отражающая состояние прекапиллярного сосудистого звена в зависимости от развития осложнений артериальной гипертензии [15]. В исследовании с участием девушек в возрасте 16–17 лет в процессе суточного мониторинга АД были установлены величины среднего гемодинамического давления за сутки $83,20 \pm 0,59$ (M \pm m) [16]; полученные нами данные были сопоставимы. Таким образом, механизмы обеспечения АД были устойчивы к динамике погодных-климатических факторов и продолжительности светового дня.

Отмеченный в период «биологических сумерек» прирост массы тела ($p = 0,0003$) сочетался с усиле-

нием парасимпатической активности ($p < 0,0001$), что характеризует трофотропную направленность этих изменений.

Выявлению ранних неблагоприятных изменений в деятельности сердца и прогнозированию индивидуального кардиоваскулярного риска у учащейся молодежи способствует применение неинвазивного мониторинга микроальтернаций ЭКГ [17]. Высокие значения индекса микроальтернаций «Миокард» (выше 15%) могут свидетельствовать о доклинических нарушениях деятельности миокарда. Анализ динамики показателей дисперсионного картирования выявил статистически значимое увеличение значений ИММ в период «белых ночей»: границу нормальных значений превышали данные не менее 50% обследованных девушек. За пределы «серой» зоны не выходили даже максимальные значения в оба периода. Изменение микроальтернаций ЭКГ-сигнала отражает универсальный механизм изменения функциональной активности миокарда в ответ на несоответствие потребления кислорода нагрузкам любого генеза, предьявляемым сердечной мышце.

По интегральному индикатору «Ритм» можно оценить сбалансированность симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы. Увеличение значений индикатора «Ритм» свидетельствует о нарастании напряженности в системе регуляции в период «белых ночей». Средние характеристики этого показателя в период короткого светового дня находились в пределах нормы (16,7/16,0%, М/Ме), в период «белых ночей» были выше оптимальных значений (от 0% до 20%) [10] (30,2/25,0%).

Различные функциональные параметры организма во многом взаимосвязаны и взаимообусловлены. В полной мере это относится к показателям функционирования ССС. Полученные данные подвергли факторному анализу для снижения числа переменных и установления латентных взаимосвязей между параметрами. Были изучены особенности взаимосвязей и взаимообусловленностей исследуемых параметров на этапах, значительно отличающихся по длительности светлого времени суток. В период «белых ночей» и «биологических сумерек» в группе студенток выявлены по три значимых фактора, и наибольший процент организованной дисперсии определили для Фактора 1 («Артериальное давление»): в условиях длинного светового дня — 46,66%, короткого светового дня — 39,39%. Для Фактора 2 («Вегетативный») процент организованной дисперсии составил соответственно 17,31% и 19,22%, для Фактора 3 («Размеры тела») — 14,44% и 15,41%. Таким образом, процент организованной дисперсии отличался по анализируемым периодам для Факто-

ра 1, для двух других факторов был сопоставимым. Значение первого собственного числа также было выше в период «белых ночей» (4,20 на этапе длинного светового дня против 3,55 на этапе короткого светового дня), а второго — в условиях «биологических сумерек»: в период избытка инсоляции 1,56, при световом голодании — 1,73. Значения третьего собственного числа отличались несущественно.

Была изучена структура взаимосвязей определяемых параметров и ее отличия в зависимости от фотопериода при помощи факторного анализа методом главных компонент, который позволяет перейти от большого количества признаков к меньшему числу переменных, называемых факторами. В фактор объединяются коррелирующие между собой переменные. В период «белых ночей» по Фактору 1 («Артериальное давление») значимых величин достигали ФН четырех показателей (табл. 3). Наиболее высокую ФН несет величина СрДД (0,96). Этот показатель является относительно постоянным, отражает мобилизацию функций ССС [18]. Среди особенностей течения маскированной артериальной гипертензии называется высокая чувствительность данного показателя [19]. Несколько ниже были ФН сосудистого (ДАД) и сердечного (САД) компонентов АД (соответственно 0,90 и 0,88). Также значимую ФН определили для индекса микроальтернаций «Миокард» (0,77).

Таким образом, структуру Фактора 1 («Артериальное давление») в период длинного светового дня образовали характеристики АД и показатель, отражающий адаптивное состояние сердечной мышцы.

В период «биологических сумерек» в структуру Фактора 1 («Артериальное давление») также входили показатели АД: СрДД, ДАД и САД. При этом значимые ФН были положительными и убывали в последовательности: СрДД (0,99), ДАД (0,96), САД (0,88) (табл. 4). В условиях короткого светового дня ФН индекса «Миокард» уменьшалась до незначимой, вероятно, вследствие снижения адаптивной нагрузки на сердечную мышцу в условиях повышения парасимпатической активности.

По Фактору 2 («Вегетативный») в период «белых ночей» значимой величины достигает ФН только одного показателя — ВИК (0,82). ВИК отражает соотношение симпатической и парасимпатической активности. Есть сведения о зависимости интегральных показателей гемодинамики от парасимпатической активности у молодых людей в условиях покоя [20]. Зимой структуру Фактора 2 («Вегетативный») формируют: индекс «Ритм» (0,75), «Миокард» (0,56) и неожиданно антропометрические показатели: длина (0,67) и масса тела (0,60). В состав Фактора 3 («Размеры тела») летом вошли два

показателя: масса и длина тела (ФН соответственно 0,68 и 0,71), а зимой длительность сердечного цикла (–0,74) и ВИК (0,72). Итак, наблюдаются изменения структуры факторов, включающих антропометрические и функциональные показатели, в зависимости от особенностей фотопериода.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наиболее жестких взаимосвязях между характеристиками АД на этапах исследования с крайними вариантами фотопериода. Жесткость связей в системе характеризует ограничение степеней свободы, и, как следствие, сужение спектра адаптивных реакций со стороны механизмов обеспечения гомеостаза АД. Вследствие этого основные адаптивные перестройки к динамике освещенности испытывают механизмы обеспечения сердечной деятельности.

Выводы

Таким образом, анализ электрофизиологических свойств миокарда у обследуемых показал значимые отличия в зависимости от продолжительности светового времени суток. В целом экстремальное удлинение светового дня для организма студенток северного вуза явилось более дискомфортным обстоятельством, чем «биологические сумерки». В период «белых ночей» ССС девушек находилась в состоянии функционального напряжения, отметили повышение интегральных показателей дисперсионного картирования. Увеличение ЧСС в покое в период с длинным световым днем свидетельствует о меньшей эффективности работы сердечной мышцы, расходовании хронотропного резерва сердца. Исходя из этого, с целью профилактики и раннего выявления признаков формирования кардиоваскулярной патологии у обучающихся субарктического региона более целесообразно проводить диспансеризацию в весенне-летний период, в том числе с учетом расписания летней экзаменационной сессии.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства ХМАО-Югры № 22–15–20023, <https://rscf.ru/project/22-15-20023/>. / The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation and the Government of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra No. 22–15–20023, <https://rscf.ru/project/22-15-20023/>.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Загородников Г. Г., Коровин А. Е., Миронов В. Г., Загородников Г. Н., Товпеко Д. В., Чурилов Л. П. Основные гематологические и метаболические показатели крови у летного состава на разных сроках службы в условиях Арктики. Биосфера. 2019;11(4):211–226. [Zagorodnikov GG, Korovin AE, Mironov VG, Zagorodnikov GN, Tovpeko DV, Churilov LP. Basic hematological and metabolic blood parameters of flight personnel at different terms of service in the Arctic. Biosphere. 2019;11(4):211–226. In Russian].
2. Кубушка О. Н., Гудков А. Б., Лабутин Н. Ю. Некоторые реакции кардиореспираторной системы у молодых лиц трудоспособного возраста на стадии адаптивного напряжения при переезде на Север. Экология человека. 2004;5:16–18. [Kubushka ON, Gudkov AB, Labutin NY. Some reactions of the cardiorespiratory system in young subjects during adaptive stress of relocation to the North. Human Ecology. 2004;5:16–18. In Russian].
3. Химикина О. И., Третьякова О. Н., Блинов А. В., Ефремов Д. С., Паламарчук А. С. Результаты исследований функциональных показателей сердечно-сосудистой системы организма человека на Севере. Вестник новых медицинских технологий. 2013;1:103. [Khimikova OI, Tretyakova ON, Blinov AV, Efremov DS, Palamarchuk AS. Results of studies of functional indices of the cardiovascular system of the human body in the North. Bulletin of the New Medical Technologies. 2013;1:103. In Russian].
4. Морголь А. С., Янковская Л. В. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):169–176. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-169-176 [Morgol AS, Yankovskaya LV. The association between vitamin D and myocardial structure and function in congestive heart failure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):169–176. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-169-176. In Russian].
5. Каронова Т. Л., Андреева А. Т., Злотникова Е. К., Гринева Е. Н. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? Артериальная гипертензия. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281 [Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, Grineva EN. Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is common? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281. In Russian].
6. 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, Diachkov SM, Gubin DG. Prognostic value of blood pressure circadian rhythms disturbances in normotensive shift workers of the Arctic polar region. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):36–46. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46. In Russian].
7. Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):561–573. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573 [Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Relationship between the time of year and the development of vasorenal hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):561–573. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573. In Russian].
8. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Симонян А. А., Пошинов Ф. А. Роль ритма при-

родной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(4):91–100. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100 [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Gubin DG, Simonyan AA, Poshinov FA. The role of natural light rhythm in the development of desynchronization in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic. Siberian Medical Journal. 2019;34(4):91–100. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100. In Russian].

9. Иванов Г. Г., Буланова Н. А., Николаева М. В., Щелькалина С. П., Николаев Д. В., Халаби Г. Индекс микроальтернаций «Миокард»: влияние пола, возраста и частота нормальных значений при скрининговых обследованиях населения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(4):589–593. [Ivanov GG, Bulanov NA, Nikolaeva MV, Shelikalina SP, Nikolaev DV, Khalabi G. The Myocardium micro-alternations index: the influence of gender, age and the frequency of normal values in screening examinations of the population. Medical Bulletin of Northern Caucasus. 2018;13(4):589–593. In Russian].

10. Система скрининга сердца компьютерная. «Кардиовизор»: методические рекомендации. МКС.КС020001–64а. Москва. 2008. 23 с. [Computer-assisted cardiac screening system. “Cardiovisor”: methodological recommendations. MKS. KS020001–64a. Moscow. 2008. 23 p. In Russian].

11. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. Экология человека. 2012;1:3–11. doi:10.17816/humeco17512 [Khasnulin VI, Khasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. Human Ecology. 2012;1:3–11. doi:10.17816/humeco17512. In Russian].

12. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].

13. Копосова Т. С., Чикова С. Н., Чиков А. Е. Адаптивные возможности организма студентов в период «биологической тьмы». Экология человека. 2007;1:50–54. [Koposova TS, Chikova SN, Chikov AE. Adaptive capabilities of students during the «biological darkness». Human Ecology. 2007;1:50–54. In Russian].

14. Шаламова Е. Ю., Сафонова В. Р., Рагозин О. Н. Межполовые отличия суточных вариаций показателей центральной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза. Экология человека. 2016;7:26–30. [Shalamova EY, Safonova VR, Ragozin ON. Intersex differences in diurnal variations of central hemodynamic indices in students of northern medical school. Human Ecology. 2016;7:26–30. In Russian].

15. Аверин А. С., Евтушенко И. Д., Михеева Д. Ю., Иванова Т. В., Волков Р. В., Меньшикова Н. С. и др. Изменение среднего гемодинамического артериального давления у беременных женщин с гипертензивным синдромом. Сибирский медицинский журнал. 2010;25(4–2):32–34. [Averin AS, Evtushenko ID, Mikheeva DY, Ivanova TV, Volkov RV, Menshikova NS et al. Changes in mean hemodynamic blood pressure in pregnant women with hypertensive syndrome. Siberian Medical Journal. 2010;25(4–2):32–34. In Russian].

16. Шевелева А. М., Клаучек С. В. Гендерные и возрастные особенности суточной динамики артериального давления у здоровых подростков 12–17 лет. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;4(64):108–111. doi:10.19163/1994-9480-2017-4(64)-108-111. [Sheveleva AM, Klauchek SV. Gender and age features of the daily blood pressure variations in healthy adolescents 12–17 years old. Bulletin of

Volgograd State Medical University. 2017;4(64):108–111. doi:10.19163/1994-9480-2017-4(64)-108-111. In Russian].

17. Pogonyshva IA, Luniak II, Pogonyshv DA. Annual dynamics of dispersion mapping indicators of electrocardiogram tracing in students with different chronotypes. Bulletin of Nizhnevartovsk State University. 2021;2(54):88–92. doi:10.36906/23114444/21-2/11

18. Бачевич В. А., Красильникова В. А., Пермякова Е. Ю. Адаптационные возможности студентов из разных районов республики Тыва. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2020;3:19–31. doi:10.32521/2074-8132.2020.3.019-031 [Bacevich VA, Krasilnikova VA, Permyakova EY. Adaptation capabilities of students from different districts of the Tyva Republic. Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology. 2020;3:19–31. In Russian].

19. Лямина Н. П., Малинова Л. И., Наливаева А. В., Бизяева Е. А., Сенчихин В. Н. Маскированная артериальная гипертензия у работающих женщин среднего возраста: аспекты скрининга и прогноза. Кардиология. 2016;56(3):30–34. doi:10.18565/cardio.2016.3.30-34 [Lyamina NP, Malinova LI, Nalivaeva AV, Bisyayeva EA, Sentshikhin VN. Masked arterial hypertension in middle-aged working women: aspects of screening and prognosis. Kardiologiya. 2016;56(3):30–34. doi:10.18565/cardio.2016.3.30-34. In Russian].

20. Спицин А. П., Царев Ю. К., Першина Т. А. Показатели центральной гемодинамики у студентов младших курсов в зависимости от активности парасимпатического отдела автономной нервной системы. Медицинская наука и образование Урала. 2019;20(2):86–89. [Spitsin AP, Tsarev YK, Pershina TA. Indicators of central hemodynamics in undergraduate students depending on the activity of the parasympathetic part of the autonomic nervous system. Medical Science and Education of Ural. 2019;20(2):86–89. In Russian].

Информация об авторах

Погонышева Ирина Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет», ORCID: 0000–0002–5759–0270, e-mail: severina.i@bk.ru;

Шаламова Елена Юрьевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии БУ ВО ХМАО — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», ORCID: 0000–0001–5201–4496, e-mail: selenzik@mail.ru;

Погонышев Денис Александрович — кандидат биологических наук, доцент, первый проректор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Нижевартовский государственный университет», ORCID: 0000–0001–8815–1556, e-mail: dapogonyshv@nvsu.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7408–9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Рагозин Олег Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии БУ ВО ХМАО — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», ORCID: 0000–0002–5318–9623, e-mail: oragozin@mail.ru.

Author information

Irina A. Pogonysheva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Ecology, Nizhnevartovsk State University, ORCID: 0000-0002-5759-0270, e-mail: severina.i@bk.ru;

Elena Yu. Shalamova, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, ORCID: 0000-0001-5201-4496, e-mail: selenzik@mail.ru;

Denis A. Pogonyshchev, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, First Vice-Rector, Vice-Rector for Scientific Work, Nizhnevartovsk State University, ORCID: 0000-0001-8815-1556, e-mail: dapogonyshchev@nvsu.ru;

Michael V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, the Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, the Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Oleg N. Ragozin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-5318-9623, e-mail: oragozin@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831:616.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии

А. Л. Верткин¹, Г. Ю. Кнорринг¹, М. И. Оттинова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутская медико-санитарная часть № 2», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Кнорринг Герман Юрьевич,
ФГБОУ ВО «МГМСУ
им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1,
Москва, Россия, 127473.
E-mail: knorring@mail.ru

Статья поступила в редакцию
25.07.22 и принята к печати 15.08.22.

Резюме

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время рассматривают как серьезный фактор риска развития как инсульта, так и когнитивных нарушений. Многогранность и схожесть патогенетических механизмов АГ и хронической ишемии мозга (ХИМ) заставляют учитывать их при выборе подходов к профилактике и лечению. Выраженность патологических изменений центральной нервной системы (ЦНС) зависит от степени АГ и сопутствующей неврологической патологии. При выборе конкретных препаратов следует учитывать действие лечения на механизмы развития как сосудистых нарушений, так и когнитивных дисфункций, с учетом коморбидности и полипрагмазии. Перспективным представляется применение средств с полимодальными плейотропными эффектами, как на уровне метаболических нарушений, так и на уровне сосудистого русла. Проведенный анализ применения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) позволяет рекомендовать его использование при АГ, сопровождающейся ХИМ и когнитивными нарушениями. Показана возможность комбинированной терапии этилметилгидроксипиридина малатом с антигипертензивными, антиишемическими препаратами, антикоагулянтами и статинами, подтверждены высокий уровень безопасности и низкий риск развития нежелательных явлений, что существенно расширяет возможности терапевтических воздействий при широком спектре сосудистых и коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, гипертоническая энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, цереброваскулярные заболевания, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина малат

Для цитирования: Верткин А. Л., Кнорринг Г. Ю., Оттинова М. И. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):455–463. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-455-463

Hypertension and cognitive impairment: relationship and management approaches

A. L. Vertkin¹, G. Ju. Knorring¹, M. I. Ottinova²

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Day hospital of the Irkutsk Medical Unit No. 2, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

German Ju. Knorring,
Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya street, Moscow,
127473 Russia.
E-mail: knorring@mail.ru

Received 25 July 2022;
accepted 15 August 2022.

Abstract

Hypertension (HTN) is currently regarded as the most prevalent risk factor, which can lead to both stroke and cognitive impairment. The versatility and similarity of HTN and chronic cerebral ischemia (CCI) pathogenetic mechanisms should be considered in prevention and treatment strategies. The severity of pathological changes in central nervous system (CNS) depends on the degree of HTN and concomitant neurological pathologies. The drug effects on both vascular and cognitive dysfunctions as well as comorbidities and polypharmacy should be considered. The use of agents with polymodal pleiotropic effects both at metabolic and circulation levels appears feasible and rewarding ethylmethylhydroxypyridine malate can be recommended in HTN co-existent with CCI and cognitive disorders. The combination therapy of ethylmethylhydroxypyridine malate with antihypertensive, anti-ischemic drugs, anticoagulants and statins has been proven to be safe, shows low risk of adverse events and can be implemented in a wide range of vascular and comorbid diseases.

Key words: hypertension, cognitive impairment, hypertensive encephalopathy, chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine malate

For citation: Vertkin AL, Knorring GJu, Ottinova MI. Hypertension and cognitive impairment: relationship and management approaches. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):455–463. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-455-463

Актуальность

Выступающая ключевым патогенетическим звеном всего сердечно-сосудистого континуума, артериальная гипертензия (АГ) остается в центре внимания многих клиницистов, не только терапевтов и кардиологов, но и смежных специалистов: неврологов, нефрологов и других. АГ рассматривают как значимый фактор риска поражения сосудистого русла и многих органов-мишеней, а применительно к церебральной патологии — не только хронической ишемии мозга и инсульта, но и нарушения когнитивных функций в целом. Во многих исследованиях показана важная роль АГ в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств вплоть до деменции [1, 2]. Со временем длительная АГ приводит к развитию гипертонической энцефалопатии (рубрика

167.4 по МКБ-10) — медленно прогрессирующему диффузно-очаговому поражению головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии), обусловленному хроническим нарушением кровообращения. Нередко АГ сочетается с атеросклерозом, что способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и ведет к прогрессированию гипертонической энцефалопатии и дальнейшему усугублению когнитивных расстройств [3].

По данным эпидемиологических исследований, неконтролируемая АГ служит статистически значимым, сильным и независимым фактором риска когнитивных расстройств, в том числе тяжело выраженных (деменции). Деменция встречается более чем у 5% людей пожилого возраста, значительно шире распространены умеренные когнитивные

расстройства, которые с течением времени более чем в половине случаев перерастают в деменцию [4]. Как показывает длительное наблюдение, повышение артериального давления (АД) представляет фактор риска развития деменции в пожилом и старческом возрасте.

Результаты 15-летнего наблюдения Honolulu Asia Aging study с участием более 3700 пациентов старше 70 лет из Юго-Восточного региона Азии подтверждают, что исходно высокое АД (180/100 мм рт. ст. и выше) статистически значимо коррелирует с частотой развития деменции. Доказана связь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств в дальнейшем. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [5]. Кроме того, негативное влияние АГ на когнитивные функции продемонстрировано в Роттердамском и Гетенбергском исследованиях [6], а также в известном Фрамингемском исследовании.

Так, в ходе Фрамингемского исследования, в котором в течение 12–15 лет под наблюдением находились 1695 пациентов с АГ старшего и пожилого возраста (55–88 лет), установлена статистически значимая отрицательная обратная связь стажа АГ, а также уровня САД и диастолического АД (ДАД) с показателями слуховой и зрительной памяти по результатам нейропсихологических тестов.

По данным обследования почти 600 пожилых пациентов с АГ, чем выше САД, тем ниже показатель когнитивных функций, оцениваемый по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [7]. Наиболее высокий риск когнитивных расстройств отмечен у больных, перенесших инсульт. Семилетнее наблюдение за 10 тыс. женщин в возрасте 65 лет и старше доказало, что АГ представляет собой независимый фактор риска развития когнитивных нарушений [8].

Наиболее существенно влияние АГ в пожилом и старческом возрасте. В исследовании, проведенном в Швеции, в течение 20 лет наблюдали почти тысячу пациентов с АГ [9]. Как показали результаты, повышение ДАД в 50 лет служит фактором риска развития когнитивных нарушений позднее, в возрасте 70 лет и старше. Высокий уровень среднесуточного АД и отсутствие какого-либо его снижения ночью при суточном мониторинге ассоциированы с более низкими показателями когнитивных функций. В целом когнитивные нарушения были ярче выражены у пациентов, не получавших антигипертензивной терапии.

Эти данные подтверждают и результаты 4-летнего наблюдения более тысячи пациентов с АГ (АД

выше 160/95 мм рт. ст.) в возрасте 59–71 лет [10]. Выявлена статистически значимая связь между повышением АД и развитием когнитивных нарушений через 4 года при значительно более высоком (в 4,6 раза) риске возникновения когнитивных расстройств у больных, не получавших антигипертензивной терапии. При этом одной из наиболее явных сложностей терапии АГ у пожилых пациентов, особенно при когнитивных нарушениях, является низкая приверженность к лечению АГ.

Подходы к терапии

Отмечается высокая частота ассоциации АГ с нарушениями мозгового кровообращения, к сожалению, далеко не всегда диагностированными при жизни. Ситуацию осложняет и коморбидность, сопровождаемая полипрагмазией [11]. Этими обстоятельствами обусловлена необходимость скрупулезного диагностического поиска с учетом всех особенностей конкретного больного, а также подбора терапии, сочетающей воздействие на несколько патогенетических механизмов заболевания.

При рассмотрении группы препаратов, рекомендуемых для терапии АГ (Российское кардиологическое общество, 2020 [12]), становится очевидным, что при церебральной дисфункции у пожилых пациентов с АГ предпочтительны блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), преимущественно дигидропиридинового ряда (табл.).

Помимо достижения целевого АД, критерии эффективности терапии у пациентов пожилого возраста включают:

- самочувствие пациента (отсутствие чувства дискомфорта, нарушений сна, усиления головокружения, приступов стенокардии и одышки);
- отсутствие отрицательной динамики по данным суточного мониторинга АД;
- отсутствие снижения скорости клубочковой фильтрации;
- улучшение когнитивных показателей.

В силу общности некоторых механизмов патогенеза обоснованным у пациентов с сочетанием АГ и хронической ишемии мозга (ХИМ) представляется применение полимодальных препаратов с плейотропными эффектами, обеспечивающих коррекцию выявляемых нарушений [13, 14]. Спектр механизмов развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии на фоне повышенного АД охватывает следующие изменения:

- нарушение тонуса сосудов;
- морфологическое изменение сосудистой стенки;
- недостаточность коллатерального кровообращения;

**ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Лекарственные препараты	Клинические ситуации применения
Тиазидные диуретики	Хроническая сердечная недостаточность, изолированная систолическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия у пожилых
Петлевые диуретики	Хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность
β -адреноблокаторы	Стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность (с малых доз), беременность, тахиаритмии, глаукома, мигрень, тремор, артериальная гипертензия при беременности
Дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов	Изолированная систолическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия у пожилых, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз сонных артерий
Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, состояние после инфаркта миокарда, нефропатии, протеинурия, мерцательная аритмия
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Диабетическая нефропатия при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, гипертрофия левого желудочка, состояние после инфаркта миокарда, мерцательная аритмия, кашель при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента
α -адреноблокаторы	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Метаболический синдром, сахарный диабет

- ухудшение реологических свойств крови;
- нарушение церебральной микроциркуляции и ауторегуляции мозгового кровообращения и нейrogenной регуляции системной и церебральной гемодинамики;

- как следствие — гипоксия головного мозга, окислительный стресс и метаболические сдвиги, усугубляющие нарушения связей между корой и подкорковыми образованиями и приводящие к прогрессированию хронической ишемии мозговой ткани [13].

При гипоксии основным патогенетическим звеном повреждения, помимо ацидоза, является активация процессов перекисного окисления липидов. Одним из вариантов снижения уровня метаболического ацидоза и оптимизации энергопродукции и торможении свободнорадикальных процессов в тканях признано применение промежуточных веществ цикла Кребса.

В последние десятилетия развивались препараты, содержащие производные янтарной кислоты, сукцинаты, однако они не всегда отвечали современ-

ным требованиям и ожиданиям клиницистов и пациентов. Энергетический субстрат цикла Кребса — этилметилгидроксипиридина малат — исследованиях показал более высокую скорость проникновения через ГЭБ и биодоступность по сравнению с сукцинатами [13, 15]. Малат интересен своей уникальной способностью: он метаболизируется при гипоксии с образованием аденозинтрифосфата (АТФ) в 2,5 раза большем количестве, чем сукцинат [13]. Чем выше гипоксия, тем эффективнее проявляется действие малата: в зависимости от степени ишемии и потребности клетки в энергии малат может окисляться с высвобождением АТФ, а также восстанавливаться до сукцината и запасаться в клеточных «депо». Сукцинат способен только окисляться и не столь эффективен при выраженной гипоксии. Очень важно, что для транспорта малата в митохондрию действует специальный малат-аспартатный челнок, таким образом, клетка не затрачивает энергию АТФ для переноса малата. Доказана способность малата повышать коэффициент дыхательного контроля митохондрий, восстанавливая цитохром b5 [13, 16].

Учитывая уникальные свойства малата, российскими учеными был разработан новый отечественный лекарственный препарат, антиоксидант второго поколения, этилметилгидроксипиридина малат — Этоксидол (Валента Фарм). Также в состав препарата включены глицин, N-ацетил-L-глутаминовая кислота (ацеглумат), 2-диметиламиноэтанол (деанол), каждый из которых вносит свой вклад в реализацию фармакологических эффектов. Глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга, нормализует сон, улучшает когнитивные функции; деанол (ацеглумат) является нейрометаболическим стимулятором, имеет структурное сходство с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и глутаминовой кислотой, обладает ноотропным, церебропротективным и антиастеническим действием. Доказанный фармакологический синергизм компонентов препарата обеспечивает интенсификацию процессов клеточного метаболизма и обмена веществ, окислительно-восстановительных процессов, регенерацию клеток, нормализацию липидного обмена [13, 17, 18].

Опыт применения и доказанные эффекты

Результаты проведенных клинических исследований подтверждают полимодальный комплексный механизм действия этилметилгидроксипиридина малата. Так, в работах Л. Н. Сернова и соавторов (2014) показано восстановление продукции энергии в ишемизированных клетках при ацидозе и накоплении недоокисленных продуктов при использовании этилметилгидроксипиридина малата [18]. Было доказано, что этилметилгидроксипиридина малат оказывает противоишемическое действие: улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения, препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов в нервной ткани и повышает активность ферментов антиоксидантной защиты [17, 18]. В. В. Архипов и соавторы (2013) в сравнительном исследовании пациентов с ишемическим инсультом показали, что Этоксидол (200–300 мг в/в капельно в первые 2–4 дня и 100 мг в/м 3 раза/сут 10–14 дней с переходом на таблетки 100 мг 3 раза/сут, в тяжелых случаях до 800 мг/сут) значительно ускорял регресс как двигательных, так и когнитивных нарушений [19]. Позже эти данные получили подтверждение в работе А. В. Боголеповой и соавторов (2021) при оценке эффективности Этоксидола при ХИМ (цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ), рубрика I67 по МКБ-10). Выявлено статистически значимое снижение выраженности клинических проявлений ХИМ, что отмечалось уже к 30-му дню терапии с последующим сохранением положительной тенденции до конца курса лечения препаратом (60-й день). На фоне терапии

статистически значимо уменьшилась выраженность астении, когнитивных нарушений, головокружения, нарушений равновесия, шума в ушах. По шкале CGI наблюдалось статистически значимое уменьшение тяжести состояния и наличие клинического улучшения; а также повышение качества жизни пациентов по шкале EQ-VAS. Большинство пациентов и врачей оценили терапию как эффективную и безопасную и были удовлетворены ею. Серьезных нежелательных явлений на терапии Этоксидолом не было отмечено ни у одного из больных, у 2 (3,4%) пациентов было зафиксировано по одному НЯ (трудности при засыпании и легкая тошнота), которые в короткий промежуток времени регрессировали [20].

В исследовании, проведенном В. Г. Кукесом и соавторами (2018), изучалось воздействие этилметилгидроксипиридина малата (включение в схему стандартной терапии) на динамику толерантности к физической нагрузке и клинических проявлений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функционального класса (ФК) и АГ. Уже на 7-й день после внутривенного введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке ($p = 0,007$), что сопровождалось уменьшением ФК ХСН у большего числа пациентов (33,3%) (при стандартной схеме терапии — 17,8%) по данным 6-минутного теста с ходьбой ($p = 0,04$) [21]. В другом исследовании у пациентов с ХСН I–III ФК и АГ изучалось воздействие этилметилгидроксипиридина малата на концентрацию метаболитов окислительного стресса, а также на динамику парциального давления кислорода в артериальной крови в условиях окислительного стресса. На 7-й день терапии Этоксидолом (внутривенно 100 мг/сут) наблюдалось статистически значимое ($p = 0,0002$) повышение уровня парциального давления кислорода в артериальной крови соответственно на 15,7%, 17,4% и 22,8% (в т. ч. за счет изменения активности 2,3-дифосфолипидов), а также снизилась общая концентрация органических перекисей (с 1220 ± 250 до 1050 ± 210 мкмоль/л), уменьшился уровень лактата (с $2,23 \pm 0,64$ до $1,91 \pm 0,76$ ммоль/л), увеличился объем диуреза (с $490,0 \pm 188,40$ до $1020,0 \pm 178,80$ мл) [22]. Результаты исследований позволяют заключить, что этилметилгидроксипиридина малат может значительно улучшать результаты лечения и обеспечивать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы клеток и уменьшения выраженности окислительного стресса [21–23].

В качестве примера успешного применения этилметилгидроксипиридина малата приводим клинический случай.

Пациентка 65 лет, по профессии экономист, начальник проектного бюро.

На первом визите предъявляла жалобы на: головные боли в теменной области, «тяжесть в голове», ухудшение памяти и способности к обучению, нарушения в эмоциональной сфере (раздражительность, тревога, плаксивость), утомляемость, истощаемость, нарушение сна (поверхностный сон, плохо засыпает).

Анамнез: раннее развитие без особенностей. Вдова, имеет 2 взрослых дочерей. Вредные привычки отрицает. 15 лет назад после стрессовой ситуации наблюдалось повышение АД до 165/90 мм рт. ст. Менопауза с 2002 года, после этого постепенное повышение массы тела (на 20 кг). В 55 лет (10 лет назад) появились жалобы на тяжесть в голове, снижение памяти, работоспособности, а также раздражительность. Обратилась к терапевту, затем к неврологу. АД стало повышаться ежедневно (до 150/90 мм рт. ст.), поставлен диагноз АГ, назначен препарат эналаприл 10 мг 2 раза в день. Часто наблюдалось нестабильное АД. По рекомендации невролога в течение месяца принимала винпоцетин 5 мг по 1 таблетке 3 р/день, 3 недели, без значительного эффекта, сама прекратила прием препарата: со слов пациентки, голова оставалась тяжелой. За последние 2 года жалобы усилились, в 2021 году по рекомендации кардиолога пациентка возобновила антигипертензивную терапию. Последние 1-2 месяца жалобы стали мешать работе и в повседневной жизни. Пациентка связывает ухудшение состояния с увеличением нагрузки на работе. Раньше с учебой и проектами справлялась гораздо быстрее, успешнее. Из-за ухудшения работоспособности, эмоциональной лабильности, ухудшения памяти пациентка с трудом подготовила проект, презентацию, прошла курсы по профессиональной переподготовке. В настоящее время принимает валсартан 80 мг/сут, АД стабилизировано на уровне 120–125/80 мм рт. ст.

Другие хронические заболевания отрицает. В 2000 году проведена операция холецистэктомии (ЖКБ). Травмы отрицает.

Осмотр: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Повышенного питания: рост 168 см, масса тела 98 кг, окружность талии 100 см, индекс массы тела (ИМТ) — 34,7 кг/м². По органам и системам без особенностей.

В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без особенностей. Движения в полном объеме. Чувствительных нарушений нет. Сухожильные рефлексы D = S, живые. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет. В позе Ромберга

стоит уверенно. Походка без особенностей. Тазовых нарушений нет.

При нейропсихологическом исследовании: в пространстве, месте и времени ориентирована. Обращенную речь понимает, собственная речь грамотная, четкая. Познавательная деятельность замедленная, быстро устает. В пробе на вербальные и зрительные ассоциации называет 10 слов и 11 животных. Когнитивные нарушения легкой степени по неспецифическому типу (MMSE — 27 баллов).

Дополнительные методы исследования: клинический анализ крови (КАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, коагулограмма, микроэлементы: без особенностей. На ЭКГ обращает на себя внимание диффузное снижение процессов реполяризации миокарда. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренная гидроцефалия, лейкоареоз, признаки микроангиопатии. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА): комплекс интима-медиа 1,1 мм. Атеросклеротические изменения БЦА. Позвоночные артерии имеют непрямолинейный ход — вертеброгенное влияние. Оклюзионных нарушений нет. Липидограмма: общий холестерин — 4,93 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 3,13 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,21 ммоль/л, индекс атерогенности — 3, триглицериды — 1,29 ммоль/л.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й ст. Артериальная гипертензия II ст., риск 3 (пол, возраст, ИМТ). Церебральный атеросклероз. Легкие когнитивные нарушения. Астено-невротический синдром. Бессонница.

Рекомендации: несмотря на стабильное АД, неврологическая симптоматика у пациентки сохраняется, поэтому с учетом имеющейся у пациентки хронической ишемии головного мозга необходимо проводить патогенетическую терапию, направленную на основные механизмы поражения сосудов и вещества головного мозга. Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) раствор — 200 мг/сут (4,0 мл, в/в, капельно) — 14 дней, затем этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) таблетки — 300 мг/сут (1 таблетка 3 раза в день) в течение 3 мес. Продолжить прием препаратов: валсартан 80 мг/сут и розувастатин 10 мг/сут. Соблюдение гигиены сна. Повторный осмотр через 3,5 месяца.

Повторная консультация

На фоне приема Этоксидола пациентка отмечает улучшение состояния. Значительно уменьшился астенический синдром, увеличились концентрация и внимание, нет головных болей, сон стал более

глубоким, по утрам «свежая» голова, эмоционально более устойчива.

При осмотре: АД 118/80 мм рт. ст. Неврологический статус без динамики.

При повторном нейропсихологическом исследовании: тест MMSE — 30 баллов. В пробе на вербальные и зрительные ассоциации называет 12 слов и 15 животных, часы рисует правильно.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й ст. Артериальная гипертензия II ст., риск 3 (пол, возраст, ИМТ). Церебральный атеросклероз. Астено-невротический синдром.

Рекомендации: повторные курсы этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) таблетки 300 мг/сут (1 таблетка 3 раза в день) в течение 3 месяцев, курсы 2 раза в год, валсартан 80 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут. Соблюдение гигиены сна. Динамическое наблюдение.

Комментарии к клиническому случаю: пациентка, 65 лет, с хронической ишемией головного мозга, на фоне АГ, атеросклероза сосудов головного мозга. Неврологический статус без очаговой симптоматики. Для уточнения диагноза хронической ишемии головного мозга применяется МРТ головного мозга, по данным которой у пациентки выявлены лейкоареоз, микроангиопатии. Пациентка в настоящее время получает адекватную антигипертензивную терапию и статины. Необходимо проводить патогенетическую терапию ХИМ (улучшать мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшать агрегацию тромбоцитов, стабилизировать мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов).

В нашем случае в качестве патогенетической терапии был выбран антиоксидант нового поколения этилметилгидроксипиридина малат, что обусловлено его антиоксидантным (ингибирует свободно-радикальные процессы), антигипоксантным, антиишемическим (улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения), прокогнитивным, мембранопротекторным действиями. Кроме этого, этилметилгидроксипиридина малат повышает устойчивость организма к стрессу, увеличивает энергетические ресурсы и уменьшает астенический синдром.

На фоне приема этилметилгидроксипиридина малата в нашем случае наблюдался значительный регресс неврологического дефицита, астенического синдрома и эмоционально-волевых нарушений. С учетом эффективности лечения пациентке рекомендованы повторные курсы данного препарата.

Опыт применения этилметилгидроксипиридина малата в терапии коронавирусной инфекции и постковидного синдрома

В связи с эпидемией COVID-19 были проведены клинические исследования, которые показали, что течение хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, ИБС, ХСН, а также неврологических ХИМ/ЦВЗ и других усугубляется, в некоторых случаях значительно, а также серьезно влияет на прогноз выздоровления. Механизмы поражения различных органов и систем при COVID-19 и постковидном синдроме (Long-COVID) связаны с развитием воспаления и его усугублением в виде «цитокинового шторма», повышением образования активных форм кислорода и метаболитов, нарушением и депривацией антиоксидантных механизмов с развитием оксидантного стресса, а также с гипоксией и нарушением механизмов свертывания и реологии крови [24–26].

В ряде работ продемонстрирована роль этилметилгидроксипиридина малата в патогенетических механизмах и редукции оксидантного стресса, ишемии, гипоксии, нарушений механизмов свертывания и реологии крови, а также воспаления («цитокинового шторма») при лечении COVID-19 и постковидного синдрома [26–29].

Заключение

Схожесть патогенетических механизмов АГ, ХВЗ и ХИМ заставляет учитывать их при выборе подходов к профилактике и лечению данных состояний. Выбор конкретных препаратов должен учитывать воздействие на механизмы развития как сосудистых, так и когнитивных нарушений, с учетом коморбидных состояний и полипрагмазии. Показана перспективность применения средств с полимодальными плейотропными антиоксидантными эффектами, позволяющими корректировать как метаболические сдвиги на уровне тканей, так и на уровне сосудистого русла. Анализ опыта применения этилметилгидроксипиридина малата позволяет рекомендовать его использование при АГ, сопровождающейся ХИМ и когнитивными нарушениями. Во многих исследованиях показана возможность комбинированной терапии этилметилгидроксипиридина малатом с антигипертензивными, антиишемическими препаратами, антикоагулянтами и статинами, подтвержден высокий уровень безопасности и низкий риск развития нежелательных явлений, что существенно расширяет возможности терапевтических воздействий при широком спектре сосудистых и коморбидных заболеваний. Раскрыты возможности и механизмы применения этилметилгидроксипиридина малата как при текущей коронавирусной инфекции COVID-19,

так и при постковидном синдроме с возможностью восстановления нарушений сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

Финансирование / Financing

Статья спонсируется компанией АО «Валента Фарм». / The article is sponsored by Valenta Pharm JSC.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Список литературы / References

- Cervilla JA, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry*. 2000;177:66–71. doi:10.1192/bjp.177.1.66
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1308–15. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
- Верткин А. Л., Абдуллаева А. У., Кнорринг Г. Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Амбулаторный прием. 2017; Т.3;2(8):57–61 [Vertkin AL, Abdullaeva AU, Knorring GYu. Arterial hypertension and cognitive impairment. Outpatient reception. 2017;Т.3;2(8):57–61. In Russian].
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347–51. doi:10.1016/s0140-6736(98)03086-4
- Laurer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *J Am Med Assoc*. 1995;274(23):1846–51.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevrsson O, Witteman JC, Lernfelt B et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(1):33–9. doi:10.1159/000051233
- Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(7):753–6. doi:10.1111/j.1532-5415.1993.tb07466.x
- Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, Fink HA, Hillier TA, Johnston SC. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005;58(1):68–74. doi:10.1002/ana.20522
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780–6. doi:10.1161/01.hyp.31.3.780
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Neurology*. 1999;53(9):1948–52. doi:10.1212/wnl.53.9.1948
- Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011; 2:20–24. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24 [Vertkin AL, Rummyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidities in clinical experience. Part 2. *Archive of Internal Medicine*. 2011;2:20–24. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24. In Russian].
- 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].
- Дадашева М. Н., Тараненко Н. Ю., Агафонов Б. В., Чудаков С. Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом этоксиолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины*. 2015;1-2:12–16. [Dadasheva MN, Taranenko NYu, Agafonov BV, Chudakov SYu. Pathogenetic therapy with a new domestic antioxidant ethoxidol in cerebrovascular disease. *Bulletin of Family Medicine*. 2015;1-2:12–16. In Russian].
- Верткин А. Л., Наумов А. В., Шамуилова М. М., Вовк Е. И., Скорикова Ю. С. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед. *PMЖ*. 2007;15(4):220–224. [Vertkin AL, Naumov AV, Shamuilova MM, Vovk YeI, Skorikova YuS. Neuroprotective therapy at the acute stage of stroke: a step forward. *Russian Medical Journal*. 2007;15(4):220–224. In Russian].
- Dahlin A, Royall J, Hohmann JG, Wang J. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(2):558–70. doi:10.1124/jpet.108.149831
- Сернов Л. Н., Смирнов Л. Д., Шапошникова Г. И., Гуранова Н. Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гипополипидемической активности Мексикора. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004;1:24–28. [Sernov LN, Smirnov LD, Shaposhnikova GI, Guranova NN. Clinical and experimental study of the anti-ischemic and hypolipidemic activity of Mexicor. *Clinical trials of medicines in Russia* 2004;1:24–28. In Russian].
- Романенко А. В., Соловьева Э. Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021;1:18–26. doi:10.24412/2226-0757-2021-12303 [Romanenko AV, Solovieva EYu. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain injury in stroke and their ways of correction *Nervnye Bolezni = Neurological Diseases*. 2021;(1):18–26. doi:10.24412/2226-0757-2021-12303. In Russian].
- Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения — Этоксидола. Под ред. Арчакова А. И., Кукеса В. Г., Дмитриева Д. А. М.: МАКФиФ. 2014; 90 с. [Results of the study of the domestic drug, the second generation antioxidant — Ethoxydol. Ed. by Archakov AI, Kukes VG, Dmitriev DA. М.: МАКФиФ. 2014: 90 p. In Russian].
- Архипов В. В., Кузьменко А. С. Оценка эффективности применения препарата этоксидол при проведении персонализированной физической реабилитации у пациентов в раннем восстановительном периоде после ОНМК. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 3: 23–30. [Arkhipov VV, Kuzmenko AS. Evaluation of the effectiveness of the use of the drug etoksidol during personalized physical rehabilitation in patients in the early recovery period after stroke. *Medicines and Rational Pharmacotherapy*. 2013;3:23–30. In Russian].
- Боголепова А. Н., Коваленко Е. А., Махнович Е. В., Осиновская Н. А. Оценка эффективности применения препарата Этоксидол у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(9):32–38. doi:10.17116/jnevro202112109132 [Bogolepova AN, Kovalenko EA, Makhnovich EV, Osinovskaya NA. The assessment of the efficacy of Ethoxidol treatment in patients with chronic cerebral ischemia. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021;121(9):32–38. doi:10.17116/jnevro202112109132. In Russian].

21. Кукес В. Г., Ших Е. В., Жестовская А. С., Прокофьев А. Б., Дроздов В. Н., Смирнов В. А. и др. Оптимизация персонализированной терапии пациентов с ХСН. *Врач*. 2018;29(2):69–71. doi:10.29296/25877305-2018-02-17 [Kukes V, Shikh E, Zhestovskaya A, Prokofyev A, Drozdov V, Smirnov V, Pavlova L. Optimization of personalized therapy in patients with chronic heart failure. *Vrach = Physician*. 2018; 29(2):69–71. doi:10.29296/25877305-2018-02-17. In Russian].
22. Кукес В. Г., Парфенова О. К., Романов Б. К., Прокофьев А. Б., Парфенова Е. В., Сидоров Н. Г. и др. Механизм действия этоксида на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии. *Современные технологии в медицине* 2020;12(2):67–73. doi:10.17691/stm2020.12.2.08 [Kukes VG, Parfenova OK, Romanov BK, Prokofiev AB, Parfenova EV, Sidorov NG et al. The mechanism of action of ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Sovremennye Tehnologii v Medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(2):67–73. doi:10.17691/stm2020.12.2.08. In Russian].
23. Блинов Д. С., Балашов В. П., Ванькова Л. В. Скашилова С. Я., Белова Л. А., Блинова Е. В. и др. Противоритмическая активность нового отечественного антигипоксанта Этоксидола. *Вестник аритмологии*. 2008;53:41–43. [Blinov DS, Balashov VP, Van'kova LV, Skachilova SYa, Belova LA, Blinova EV et al. Antiarrhythmic activity of a new antihypoxant ethoxidol. *Bulletin of Arrhythmology*. 2008;53:41–43. In Russian].
24. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767–783. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
25. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(1):14–26. doi:10.1016/j.cdtm.2020.11.002
26. Кукес В. Г., Парфенова О. К., Сидоров Н. Г., Олефир Ю. В., Прокофьев А. Б., Газданова А. А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4):244–247. doi:10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247 [Kukes VG, Parfenova OK, Sidorov NG, Olefir YV, Prokofiev AB, Gazdanova AA. Oxidative stress and inflammation in Covid-19 pathogenesis. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;26(4):244–247. doi:10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247. In Russian].
27. Кукес И. В., Салмаси Ж. М., Терновой К. С., Казимирский А. Н., Ободзинская Т. Е., Лим В. Г. и др. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):72–88. doi:10.21518/2079-701X-2021-12-72-88 [Kukes IV, Salmasi JM, Ternovoy KS, Kazimirskii AN, Obodzinskaya TE, Lim VG et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):72–88. doi:10.21518/2079-701X-2021-12-72-88. In Russian].
28. Малявин А. Г. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID. *Терапия*. 2021;10(52):148–152. doi:10.18565/therapy.2021.10.148-159 [Malyavin AG. Consequences of COVID-19 coronavirus infection: prevalence and approaches to the treatment of Long-COVID symptoms. *Terapiya*. 2021;10:23–28. doi:10.18565/therapy.2021.10.148-159. In Russian].
29. Воробьева О. В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(5):13–19. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19 [Vorob'eva OV. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor*. Ru. 2021;20(5):13–19. doi:10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19. In Russian].

Информация об авторах

Верткин Аркадий Львович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8975-8608, e-mail: kafedrakf@mail.ru;

Кнорринг Герман Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4391-2889, e-mail: knorring@mail.ru;

Оттинова Маргарита Ильинична — врач-невролог, заведующая дневным стационаром ОГАУЗ «Иркутская МСЧ № 2».

Author information

Arkadiy L. Vertkin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine; A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ORCID: 0000-0001-8975-8608, e-mail: kafedrakf@mail.ru;

German Ju. Knorring, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ORCID: 0000-0003-4391-2889, e-mail: knorring@mail.ru;

Margarita I. Ottinova, MD, Neurologist, Head of the Out-patient Hospital of the Irkutsk Medical Unit No. 2.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.12-008.331.1+616.12-008.46]:578.834.1

Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи

А. О. Конради¹, О. М. Драпкина², С. В. Недогода³,
Г. П. Арутюнов⁴, Ю. А. Карпов⁵, Ж. Д. Кобалава⁶,
Я. А. Орлова⁷, Д. А. Сычев⁸, С. К. Зырянов⁹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Научно-исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁷ Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
25.08.22 и принята к печати 19.09.22.*

Резюме

1 декабря 2021 года в дистанционном режиме состоялся Совет экспертов по проблемам терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности в период пандемии COVID-19, проведенный в целях изменений и адаптации текущих подходов амбулаторного лечения перечисленных нозологий в сложившейся эпидемиологической обстановке. В совещании приняли участие ведущие российские специалисты научно-медицинских исследовательских федеральных центров кардиологии и терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, постковидный синдром

Отношения и деятельность. Совет экспертов прошел при поддержке компании MERCK.

Для цитирования: Конради А. О., Драпкина О. М., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Орлова Я. А., Сычев Д. А., Зырянов С. К. Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(4):464–476. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476

Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting

A. O. Konradi¹, O. M. Drapkina², S. V. Nedogoda³, G. P. Arutyunov⁴, Yu. A. Karpov⁵, Zh. D. Kobalava⁶, Ya. A. Orlova⁷, D. A. Sychev⁸, S. K. Zyryanov⁹

¹ Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁷ Medical Scientific and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁸ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁹ City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Received 25 August 2022;
accepted 19 September 2022.*

Abstract

On December 1, 2021, a meeting of the Council of experts on the treatment of hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic was held remotely to adjust and adapt current approaches to outpatient treatment of the above pathologies under the current epidemiological situation. The meeting was attended by leading Russian specialists from federal medical research centers of cardiology and therapy.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure; COVID-19, post-covid syndrome
Relationships and activities. The Council of experts was supported by MERCK.

For citation: Konradi AO, Drapkina OM, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Orlova YaA, Sychev DA, Zyryanov SK. Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):464–476. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476

Введение

В первые месяцы начала пандемии COVID-19 рассматривался исключительно как заболевание легких, в ряде случаев прогрессирующее до острого респираторного дистресс-синдрома [1]. Однако в дальнейшем было показано, что COVID-19 имеет много общих проявлений с системными заболеваниями и вызывает серьезные отдаленные последствия, в том числе и для сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оказывают прямое влияние на тяжесть течения заболевания и выживаемость пациентов с COVID-19 [2].

В рамках настоящей публикации будет представлено мнение экспертов по ведению кардиологических пациентов при COVID-19 в условиях амбулаторной практики.

Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение COVID-19

Многочисленные исследования показали, что сопутствующие ССЗ связаны с более тяжелым течением и более высокой смертностью от COVID-19. Метаанализ, проведенный S. Figliozzi и соавторами (2020), показал, что наличие ССЗ в анамнезе утроило шансы (отношение шансов (ОШ) 3,15, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,26–4,41) возникновения тяжелого течения COVID-19, которое определялось как смерть, тяжелое течение инфекции, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), применение искусственной вентиляции легких или прогрессирование заболевания [3].

Метаанализ P. Ssentongo и соавторов (2020) продемонстрировал, что наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) было связано с удвоением шансов летального исхода от COVID-19 (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,28–3,21) [4].

Наряду с имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторы риска ССЗ также связаны с более высоким риском тяжелого течения и высокой смертностью при COVID-19. Популяционное исследование в Англии показало, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов повышается риск развития внутрибольничной летальности, связанной с COVID-19 (ОШ 3,51, 95% ДИ 3,16–3,90 и 2,03, 95% ДИ 1,97–2,09 соответственно) [5].

Тяжелое течение и более высокие показатели смертности от COVID-19 также наблюдаются

у больных с ожирением. Анализ 399461 пациентов с COVID-19 привел к выводу, что у людей с ожирением был более высокий риск положительного теста на COVID-19 (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,30–1,65), госпитализации (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,74–2,60), госпитализации в ОИТ (ОШ 1,74, 95% ДИ 1,46–2,08) и смертности (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,22–1,80) [6].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19. Многочисленные метаанализы показали, что наличие АГ значительно увеличивает вероятность тяжелого течения COVID-19 или смертности [7]. Однако в крупном когортном исследовании, выполненном в Англии и включавшем 17278392 пациентов и 10926 летальных исходов от COVID-19, было показано, что применение поправки на возраст и пол снижало вклад АГ в развитие летальных исходов до 0,89 (95% ДИ 0,85–0,93) и до 0,97 (95% ДИ 0,92–1,01) с поправкой на возраст, пол, СД и ожирение (без применения поправок отношение рисков (ОР) 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14)) [8]. При этом в исследовании, в котором артериальное давление (АД) отслеживалось с момента поступления пациента с известной гипертензией в стационар с диагнозом COVID-19, было показано, что систолическое АД (САД) было ниже у выживших по сравнению с умершими пациентами. Пациенты с неконтролируемым АД (САД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическим АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.), зафиксированным ≥ 2 раза во время госпитализации, чаще попадали в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,037$), на инвазивную искусственную вентиляцию легких ($p = 0,028$), и у них чаще развивалось повреждение почек ($p = 0,005$). Более строгий контроль АД с целевым уровнем 130/80 мм рт. ст. ассоциирован с меньшей смертностью [9]. В другом исследовании пациенты с АГ в анамнезе, но без антигипертензивной терапии имели более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, получавшими антигипертензивное лечение (7,9% против 3,2%, скорректированный ОР 2,17, 95% ДИ 1,03–4,57, $p = 0,041$) [10].

Кроме того, в ряде исследований показано, что контроль АД является важным предиктором выживаемости пациентов с COVID-19 [11].

Согласно данным международного (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республи-

ка, Республика Молдова, Республика Узбекистан) регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2), включающего 5 808 пациентов (средний возраст 59 (49; 68) лет, мужчин — 46,4%), госпитальная летальность составила 7,6%. Средний возраст умерших пациентов составил 70,24 (62, 80) года, средний возраст выживших пациентов — 56,65 (47, 67) года ($p < 0,001$). Мужской пол и ожирение являлись неблагоприятными прогностическими факторами, которые повышали риск летального исхода в полтора (ОШ 1,529 (95% ДИ 1,22–1,92) $p < 0,001$) и 2 раза (ОШ 2,067, 95% ДИ 1,558–2,743) соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний выраженное негативное влияние на прогноз пациентов с COVID-19 оказывала ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая была ассоциирована с повышением риска летального исхода почти в 4 раза (ОШ 3,829, 95% ДИ 3,032–4,836, $p < 0,001$), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ОШ 3,005, 95% ДИ 2,165–4,170, $p < 0,001$), инсульта (ОШ 5,02, 95% ДИ 3,592–7,015) $p < 0,001$), фибрилляции предсердий (ОШ 4,239, 95% ДИ 3,17–5,669, $p < 0,001$), СД 2-го типа (ОШ 2,659, 95% ДИ 2,089–3,386, $p < 0,001$), ХСН (ОШ 4,614, 95% ДИ 3,633–5,859, $p < 0,001$). При ХСН I–II функционального класса (ФК) риск летального исхода возрастал почти в 2,5 раза (ОШ 2,446, 1,831–3,267, $p < 0,001$), а при ХСН III–IV ФК — в 6 раз (ОШ 6,124, 4,538–8,266, $p < 0,001$) [12].

Одним из самых значимых факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19 являлась полиморбидность. Для пациентов старше 60 лет наличие 2 и более сопутствующих заболеваний ассоциировано с повышением риска летального исхода более чем в 4,5 раза (ОШ 4,608, 95% ДИ 3,462–6,132, $p < 0,001$). Среди наиболее часто встречающихся сочетаний заболеваний наиболее значимым негативным влиянием на прогноз обладало сочетание АГ и ХСН (ОШ 3,963, 95% ДИ 3,022–5,197, $p < 0,001$), сочетание АГ, ИБС и ХСН (ОШ 4,082, 95% ДИ 3,054–5,455, $p < 0,001$), сочетание АГ, ИБС, ХСН и СД (ОШ 4,215, 2,784–6,382, $p < 0,001$) [12].

Таким образом, наличие у пациентов с COVID-19 ССЗ, таких как ИБС, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, ХСН и неконтролируемой АГ, повышает вероятность тяжелого течения и летального исхода SARS-CoV-2. Однако в настоящее время есть все основания полагать, что контроль факторов риска и оптимизация терапии ССЗ приводит к улучшению прогноза этой категории больных.

Влияние COVID-19 на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Воспалительные механизмы и активация иммунных реакций лежат в основе широкого спектра ССЗ, включая атеросклероз, ХСН, АГ, миокардит [13]. Повышение уровня тропонина Т (ТнТ) у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки может свидетельствовать о повреждении миокарда вследствие вирусной инфекции [2]. Механизмы повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, окончательно не установлены. Предполагается, что они могут быть связаны с непосредственным воздействием SARS-CoV-2 на кардиомиоциты [15], влиянием гиперсимпатикотонии и системного воспаления [16–18], активацией АПФ2 в сердце и коронарных сосудах. Также значение имеют гипоксия, окислительный стресс и иммунное повреждение [19].

Повреждение миокарда при COVID-19, очевидно, является неблагоприятным прогностическим фактором. В ретроспективном исследовании на 187 пациентах было показано, что смертность при госпитализации у пациентов без сопутствующих ССЗ и нормальном уровне ТнТ составила 7,62% (8 из 105), у больных с сопутствующими ССЗ и нормальном уровне ТнТ — 13,33% (4 из 30), у больных без сопутствующих ССЗ, но с повышенным уровнем ТнТ — 37,50% (6 из 16), у пациентов с сопутствующим ССЗ и повышенным уровнем ТнТ — 69,44% (25 из 36). Таким образом, можно сказать, что повышение уровня ТнТ не всегда является специфическим признаком повреждения миокарда, но при этом может служить прогностическим критерием неблагоприятного прогноза [20].

При COVID-19 происходит повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с COVID-19 в ОИТ показано значительное повышение уровней ангиопоэтина-2, FLT-3L и PAI-1, отражающих развитие генерализованной эндотелиопатии. При этом повышение уровня данных факторов ассоциировано с повышением внутрибольничной смертности [21].

При изучении сосудов сетчатки, являющихся маркером системных сосудистых изменений, в острой фазе COVID-19 и после выздоровления пациентов было показано, что средний диаметр артерий (MAD) и средний диаметр вен (MVD) были значительно выше у пациентов с COVID-19 ($n = 59$) по сравнению с неинфицированными пациентами ($n = 80$) ($p < 0,0001$). И MAD, и MVD значительно уменьшились у пациентов с COVID-19 при последующем наблюдении (с $97,5 \pm 10,9$ до $92,2 \pm 11,4$ мкм, $p < 0,0001$ и с $133,1 \pm 19,3$ до $124,6 \pm 16,1$ мкм, $p < 0,0001$ соответственно). Несмотря на

это уменьшение, диаметр сосудов оставался значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с неинфицированными пациентами [22].

COVID-19 может привести к увеличению инсулинорезистентности у пациентов с СД (особенно с ожирением). Даже среднетяжелое течение COVID-19 вызывает выраженную воспалительную реакцию, о чем свидетельствуют высокие уровни интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1 β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1) и индуцибельного белка-10, что в дальнейшем определяет снижение чувствительности к инсулину. Более того, сопутствующее ожирение, усугубляя цитокиновый ответ, способствует усилению инсулинорезистентности [23].

При COVID-19 отмечаются нарушения и в системе гемостаза. Показана активация коагуляции с одновременным нарушением фибринолиза, что повышает риск развития тромбоэмболических осложнений. У пациентов, поступивших в ОИТ с COVID-19 ($n = 44$), при отсутствии лизиса тромба через 30 минут и уровнем Д-димера > 2600 нг/мл частота венозных тромбоэмболических осложнений составила 50% по сравнению с 0% у пациентов без данных нарушений ($p = 0,008$) [24].

В масштабном исследовании были проанализированы когорты из 153 760 человек с COVID-19, а также два набора контрольных когорт с 5 637 647 (современный контроль) и 5 859 411 (исторический контроль) человек для оценки рисков ССЗ. Было показано, что после первых 30 дней после заражения и далее в течение года пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску развития ССЗ, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, ишемическую и неишемическую болезнь сердца, перикардит, миокардит, сердечную недостаточность и тромбоэмболические состояния [25]. Эти риски были очевидны даже среди лиц, которым не требовалась госпитализация во время острой фазы инфекции, и далее они увеличивались в зависимости от условий оказания помощи во время острой фазы (амбулаторные, госпитализированные и госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии). Полученные в этом масштабном исследовании результаты свидетельствуют о том, что риск ССЗ в течение 1 года у выживших после острого COVID-19 является значительным.

Таким образом, в настоящее время не осталось сомнений, что COVID-19 может вызывать появление новых и способствовать прогрессированию существующих ССЗ. Несмотря на то, что наибольшей опасности подвергаются паци-

енты, перенесшие тяжелую форму заболевания, пациенты, перенесшие инфекцию SARS-CoV-2 в амбулаторных условиях, также должны оставаться в зоне внимания врачей первичного звена в связи с повышением рисков целого ряда осложнений.

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 проникает внутрь клеток, связываясь в основном с АПФ2, хотя описаны и другие рецепторы, принимающие участие в данном процессе [26]. АПФ2 представляет собой мембраносвязанную пептидазу, которая уравнивает физиологическую функцию АПФ. АПФ отвечает за образование ангиотензина II путем расщепления ангиотензина I, который впоследствии связывается с рецептором ангиотензина II типа 1 и изменяет тонус сосудов, кровяное давление, объем циркулирующей жидкости и гомеостаз электролитов. В противоположность АПФ, АПФ2 инактивирует ангиотензин II, с образованием ангиотензина 1–7. Этот пептид потенциально оказывает сосудорасширяющее действие и подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Таким образом, SARS-CoV-2, связываясь с рецептором АПФ2, не только проникает внутрь клеток, но и может снижать активность АПФ2, что сопровождается повышением активности АПФ и может играть важную роль в патогенезе заболевания. Проникновению вируса в клетки альвеолярного эпителия легких способствует высокий уровень экспрессии АПФ2 в этих клетках, что приводит к усиленному связыванию со spike белком SARS-CoV-2 [27]. В исследованиях на животных было показано, что ингибирование РААС может привести к усилению клеточной экспрессии АПФ2 [28].

На основании этих данных в начале пандемии высказывались предположения о том, что лечение препаратами, ингибирующими РААС, может повышать восприимчивость пациентов к COVID-19 [29]. С другой стороны, показано что блокада РААС теоретически может защищать пациентов от тяжелых последствий COVID-19 за счет усиления экспрессии АПФ2, который оказывает противовоспалительное действие в легких [30]. Поэтому целый ряд исследований был направлен на оценку эффективности и безопасности применения блокаторов РААС у пациентов с COVID-19.

В проспективном рандомизированном открытом исследовании REPLACE COVID, проведенном в 20 крупных специализированных больницах в семи странах мира 152 пациента (средний возраст 62 ± 12 года, 45% женщин) были случайным образом

распределены на продолжение ($n = 75$) или прекращение ($n = 77$) приема ингибитора РААС.

21 % пациентов в группе продолжения лечения по сравнению 18 % из группы прекращения лечения потребовались госпитализация в ОИТ или инвазивная искусственная вентиляция легких, и 15 % в группе продолжения лечения по сравнению с 13 % в группе прекращения лечения умерли ($p > 0,05$). Между исследуемыми группами не было никакой разницы в частоте нежелательных явлений, величине АД, сывороточном уровне калия и креатинина [31].

В одноцентровое, ретроспективное, когортное исследование было включено 2 864 пациента с COVID-19, 1 628 из которых имели АГ. Пациенты, принимавшие до госпитализации ингибиторы РААС, имели более низкий риск неблагоприятных клинических исходов, включая смерть, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательную недостаточность, септический шок, искусственную вентиляцию легких и госпитализацию в ОИТ (ОР = 0,35, 95 % ДИ 0,14–0,86, $p = 0,022$) [32].

При ретроспективном анализе 1 946 пациентов, включенных в реестр Lean European Open Survey по SARS-CoV-2 (LEOSS) с ССЗ или АГ, было сформировано три группы пациентов: 854 пациента не принимали ингибиторы РААС, 599 пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и 493 пациента принимали БРА. Анализ выявил значительно более низкую частоту летальных исходов у пациентов, получавших блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) ($n = 33/318$; 10,4%), по сравнению с пациентами, получавшими ИАПФ ($n = 60/348$; 17,2%) или больными, не получавшими ни ИАПФ, ни БРА ($n = 90/466$; 19,3%; $p < 0,034$). Интересно отметить, что экспрессия (оценивалась иммуногистохимически) АПФ2 в образцах легких человека не изменялась у пациентов, принимавших модуляторы РААС [33].

Данные результаты свидетельствуют о безопасности и целесообразности применения блокаторов РААС у пациентов с COVID-19.

В ряде исследований оценивались эффективность и безопасность применения антигипертензивных препаратов других фармакологических групп.

В рандомизированном тройном слепом многоцентровом клиническом исследовании сравнивалась терапия ИАПФ/БРА и амлодипином ± карведилолом у пациентов с COVID-19. Было рандомизировано 64 пациента с COVID-19 в возрасте 66–80 (51,6%) и 46–65 лет (42,2%). В ходе исследования между группами не было получено существенной разницы в показателях САД и ДАД, в количестве дней пребывания в ОИТ или в стационаре, частотой выписки или частотой повторной госпитализации [34].

В ретроспективном обсервационном исследовании на 1 584 госпитализированных пациентах с SARS-CoV-2 из 10 больниц в Нидерландах изучалось влияние отмены антигипертензивных препаратов на исходы заболевания. Прекращение приема БРА, ИАПФ и β -блокаторов, даже с поправкой на пол, возраст и тяжесть симптомов во время госпитализации, приводило к увеличению риска смерти от SARS-CoV2 в 2–4 раза: БРА ОШ 2,65, 95 % ДИ 1,17–6,04, ИАПФ ОШ 2,28, 95 % ДИ 1,15–4,54, и самым высоким оказалось повышение риска смерти при отмене β -блокаторов — в 3,6 раза (ОШ 3,60, 95 % ДИ 1,10–10,27). При прекращении приема блокаторов кальциевых каналов (БКК) и диуретиков такого эффекта не наблюдалось [35].

В многоцентровом ретроспективном исследовании на 2 190 взрослых пациентах, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19 с сопутствующей АГ, изучалась зависимость между клиническими исходами, тяжестью заболевания и применением ИАПФ, БРА, БКК, β -блокаторов и тиазидных диуретиков.

Применение БРА приводило к улучшению исходов заболевания (смертности) у всех пациентов (скорректированное на возраст, пол, исходное АД ОШ = 0,421, 95 % ДИ 0,19–0,934, $p = 0,033$), так же как и у пациентов старше 65 лет (скорректированное ОШ = 0,202, 95 % ДИ 0,055–0,745, $p = 0,016$). БКК улучшали исходы у пожилых пациентов (скорректированное ОШ = 0,22, 95 % ДИ 0,062–0,778, $p = 0,019$) [36].

В когортном исследовании в Южной Корее были проанализированы данные 101 657 взрослых пациентов с АГ в возрасте 20 лет и старше. Среди них у 1 889 пациентов (1,9%) был диагностирован COVID-19, а госпитальная летальность зафиксирована у 193 пациентов (10,2%). В многовариантной модели использование β -блокаторов было связано со снижением заболеваемости COVID-19 на 18% (ОШ 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,98, $p = 0,029$). Применение БКК было связано со снижением госпитальной летальности на 42% (ОШ 0,58, 95 % ДИ 0,38–0,89, $p = 0,012$). Использование других сердечно-сосудистых препаратов не было связано с заболеваемостью COVID-19 или уровнем госпитальной летальности [37].

В ретроспективное исследование было включено 79 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (средний возраст 65 ± 12 лет, 67% мужчины). 57 (72%) пациентов умерли. Частота тахикардий у невыживших пациентов была значительно выше, чем у выживших ($p = 0,04$). Пожилые пациенты и пациенты с желудочковыми тахикардиями имели более высокий риск смерти ОР 3,302

(95 % ДИ, 1,524–7,154, $p = 0,002$) и 1,045 (95 % ДИ, 1,020–1,071, $p = 0,000$) соответственно. Применение β -блокаторов было связано с более низким риском смерти (ОР 0,219, 95 % ДИ, 0,066–0,722, $p = 0,013$) [38].

Метаанализ семи исследований, в которых приняли участие 8 413 пациентов с COVID-19, выявил значительное снижение риска смертности от всех причин при догоспитальном использовании БКК по сравнению с лицами, не принимавшими БКК (ОШ = 0,65, 95 % ДИ 0,49–0,86). Метаанализ четырех исследований, в которых приняли участие 2 618 пациентов с COVID-19, показал значительное снижение вероятности тяжелого течения заболевания при применении БКК до госпитализации по сравнению с лицами, не принимавшими БКК (ОШ = 0,61, 95 % ДИ 0,44–0,84) [39].

В российском открытом проспективном исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения комбинации бромгексина в дозе 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактона 50 мг в сутки при начальных стадиях COVID-19 (Бромгексин И Спинолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)). Межгрупповой анализ выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9 дней (на 1,5 дня, $p = 0,033$) и времени лихорадки с 6,5 до 3,9 дня (на 2,5 дня, $p < 0,001$) при приеме бромгексина и спиронолактона [40].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные убедительно свидетельствуют о безопасности применения всех основных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с COVID-19. Получены данные о положительном влиянии β -адреноблокаторов и БКК на исходы и выживаемость пациентов. Рекомендации о продолжении приема сердечно-сосудистых препаратов при развитии COVID-19 в настоящее время имеют надежное обоснование. В этот период в полной мере сохраняются преимущества фиксированных комбинаций, повышающих приверженность пациентов к лечению.

Межлекарственные взаимодействия при терапии COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Учитывая широкое распространение сопутствующих ССЗ у пациентов с COVID-19, высока вероятность полипрагмазии, что предрасполагает к развитию межлекарственных взаимодействий и может повлиять на эффективность и безопасность проводимой терапии.

При этом наиболее значимыми являются межлекарственные взаимодействия антикоагулянтов

(прежде всего прямых оральных антикоагулянтов) с другими лекарственными препаратами, в результате которых могут увеличиваться риски кровотечений:

- фармакодинамические взаимодействия антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), системными глюкокортикостероидами (ГКС), приводящие к увеличению риска кровотечений [41, 42];

- фармакокинетические взаимодействия антикоагулянтов с антимикробными препаратами — ингибиторами СYP (макролиды, фторхинолоны, азолы) [43];

- увеличение биодоступности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов после антибактериальной терапии из-за изменения микробиоты кишечника [44].

В ходе ретроспективного анализа безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов с COVID-19, по данным 6 025 участников программы Medicare Advantage, было показано, что клинически значимые межлекарственные взаимодействия увеличивали продолжительность госпитализации пациентов при наличии 2–3 сопутствующих заболеваний (на 10%, 95 % ДИ 2–18%) и при наличии СД (на 7%, 95 % ДИ 1–13%, $p = 0,031$) [45].

Наиболее важные межлекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать при терапии COVID-19 у пациентов с ССЗ, представлены в таблице 1.

Постковидный синдром

Т. Greenhalgh и соавторы (2020) первыми определили пост-COVID-19 как продолжительное заболевание, продолжающееся более 3 недель после острого появления симптомов. Более 10% людей с COVID-19 переносят длительную болезнь [47]. Термин длительный COVID-19 был определен как стойкие симптомы, продолжающиеся более 12 недель после появления симптомов. Некоторые исследователи и клиницисты расширили определение Т. Greenhalgh, исключив время госпитализации, обозначив пост-COVID-19 с момента выписки из стационара [48].

Некоторые авторы выделяют пять категорий постковидного синдрома, обозначаемых как тип I–V, с критериями, основанными на начальных симптомах, продолжительности симптомов, отсроченном появлении симптомов и периоде «затишья». [49]. Другие клиницисты классифицируют только острую фазу пост-COVID-19 в следующие категории: (а) остаточные симптомы острой инфекции, которые продолжаются после заражения; (б) продолжающаяся органная дисфункция после

Таблица 1

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ПРЕПАРАТАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 [46]

Препарат для лечения COVID-19	Кардиологический препарат	Необходимый контроль
Дексаметазон	Варфарин	Мониторирование МНО
Метилпреднизолон	Варфарин	Мониторирование МНО
Антиретровирусные препараты	Антиаритмические препараты	С осторожностью используйте дигоксин или препараты, удлиняющие интервал QT
	Новые оральные антикоагулянты	Избегайте аписабана и ривароксабана
	Статины	Начинайте с низких доз розувастатина или аторвастатина
	Варфарин	Мониторирование МНО
Колхицин	Статины	Рассмотрите снижение дозы статинов
Колхицин	СУР3А4 ингибитор	Рассмотрите снижение дозы колхицина

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение.

первоначального выздоровления; (с) новые симптомы после первоначального бессимптомного течения [48].

Наиболее распространенными симптомами постковидного синдрома являются усталость и одышка, которые длятся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19. Другие стойкие симптомы могут включать боли в груди и суставах, учащенное сердцебиение, когнитивные и психические нарушения, миалгию, нарушение обоняния и вкуса, кашель, головную боль, желудочно-кишечные и сердечные заболевания [50].

Согласно данным международного регистра АКТИВ (предварительные данные, проанализировано 2 256 пациентов, средний возраст 55,27 ± 13,00 лет, мужчины — 43,7%) через 3 месяца наблюдения после выписки хотя бы 1 симптом сохранялся у 38,2% пациентов, а через 6 месяцев наблюдения — у 27,7%. Самыми частыми симптомами были слабость и одышка. Эти симптомы наблюдались у каждого третьего пациента через 3 месяца и у каждого пятого через 6 месяцев. Обращало на себя внимание, что в первые 3 месяца многие пациенты (18,6%) предъявляли жалобы на подъемы АД на фоне ранее эффективной антигипертензивной терапии, а также сердцебиение (11,2%). Реже у пациентов длительно сохранялись боли в груди и потеря вкуса и обоняния.

В постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 месяцев наблюдения у 5,6% и 6,4% пациентов были диагностированы «новые» заболевания. Сравнительный анализ показателей заболеваемо-

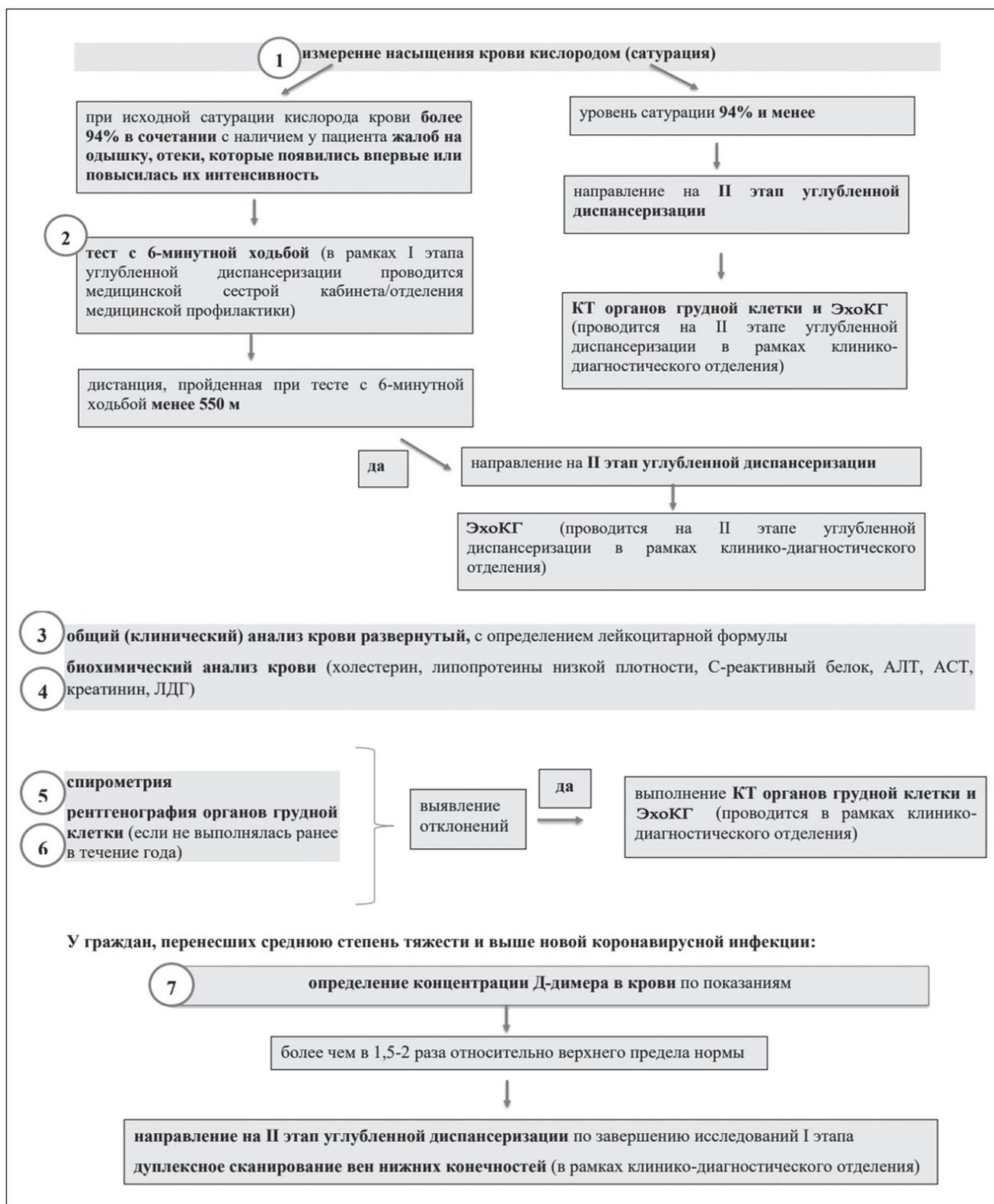
сти «новыми» заболеваниями с показателями заболеваемости населения Российской Федерации (по впервые диагностированным заболеваниям) за 12 месяцев 2018 года показал значимо больший уровень выявления «новых» случаев АГ, ИБС, инфаркта миокарда и СД у пациентов, перенесших COVID-19, и примерно одинаковый уровень выявления «новых» онкологических заболеваний в сравнении с данными Росстата за 2018 год.

Летальность пациентов в постгоспитальном периоде составила 1,9% в первые 3 месяца наблюдения и 0,2% за 4–6 месяцев наблюдения. При дифференцированном анализе летальности в зависимости от варианта коморбидности было обнаружено, что наибольший уровень летальности наблюдался в первые 3 месяца в группе пациентов с ХСН II–IV ФК, а также у пациентов с ССЗ и онкологическими заболеваниями. Наличие хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы не влияло на летальность пациентов [51].

Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19, требуют большего внимания со стороны медицинских работников первичного звена здравоохранения. Учитывая данные обстоятельства, в Российской Федерации разработана расширенная программа диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19 [52–54].

Основной целью диспансеризации является раннее выявление осложнений у граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Диспансеризация включает два этапа (рис. 1).

Рисунок 1. Углубленная диспансеризация пациентов, перенесших COVID-19 (по материалам [55])



Дифференциальная диагностика поражения легких и сердца при постковидном синдроме

Диагностика сердечно-сосудистой патологии в острый период обычно не вызывает затруднений и отражена в соответствующих клинических рекомендациях.

В то же время дифференциальная диагностика поражения легких и сердца в постковидном периоде может вызвать затруднения. Основные подходы отражены в таблице 2.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ
И СЕРДЦА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ [56]**

Критерий	Кардиологическая патология (ассоциированная или не связанная с COVID-19)	Пульмонологическая COVID-ассоциированная патология
Анамнестические данные в острую фазу	<ul style="list-style-type: none"> – заболевание сердца, диагностированное во время острой фазы COVID-19 (конкретное заболевание, возникшее во время острой фазы, должно рассматриваться как потенциальная причина фактических признаков и симптомов) – уровень Tn (если он повышен) – применение гидроксихлорохина 	<ul style="list-style-type: none"> – тяжелое острое поражение легких, требующее оксигенотерапии, особенно если необходима длительная инвазивная вентиляция легких – визуализация легких, показывающая серьезное повреждение легких – без иммуносупрессивной терапии – возможно, нет высоких уровней тропонина при лабораторном исследовании
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> – факторы риска ССЗ (гиперхолестеринемия, СД, АГ) – предшествующие ССЗ – возможен высокий уровень BNP 	<ul style="list-style-type: none"> – признаки и симптомы сохраняются через 2–3 месяца после острой фазы – нет высокого BNP
Эхокардиография	<ul style="list-style-type: none"> – дисфункция левых камер сердца (снижение глобальной или региональной сократимости) – возможно отсутствие дисфункции правых камер, и давление в легочной артерии не повышено 	<ul style="list-style-type: none"> – дисфункция правых камер сердца – увеличенное давление в легочной артерии > 45 мм с дисфункцией правых камер или нормальная функция правых камер (возможно отсутствие дисфункции левых камер)
УЗИ или КТ легких	<ul style="list-style-type: none"> – отсутствие повреждений легких – отсутствие признаков предшествующей эмболии 	<ul style="list-style-type: none"> – сохраняющиеся изображения повреждения легких (пневмония, связанная с COVID-19) – возможное свидетельство предыдущей легочной эмболии
Осмотр кардиолога	<ul style="list-style-type: none"> – преобладают симптомы одышки, боли в грудной клетке, усталость, сердцебиение – признаки сердечной недостаточности, аритмия – «трескучие» шумы при аускультации легких отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> – одышка — основной симптом – «трескучие» шумы при аускультации легких

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография.

Заключение

Таким образом, на основе имеющихся на данный момент научных данных можно сделать следующие выводы:

- Наличие у пациентов с COVID-19 ССЗ и сердечно-сосудистых факторов риска повышает риск развития тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов. Своевременный контроль факторов риска позволяет рассчитывать на улучшение прогноза этой категории больных.

- Антигипертензивные препараты всех основных 5 классов являются безопасными при терапии пациентов с COVID-19 и сопутствующими ССЗ, а их

отмена приводит к неблагоприятным последствиям. При развитии COVID-19 рекомендуется продолжение приема сердечно-сосудистых препаратов. Получены данные о положительном влиянии β-блокаторов и БКК на исходы и выживаемость пациентов. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов сохраняют свои преимущества, поскольку повышают приверженность пациентов к лечению.

Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют повышенный риск развития «новых» ССЗ и обострения имеющихся заболеваний, поэтому требуют большего внимания со стороны медицинских работников первичного звена здравоохранения. **Несмотря на то,**

что наибольшей опасности подвергаются пациенты, перенесшие тяжелую форму заболевания, пациенты, перенесшие COVID-19 в амбулаторных условиях, также должны оставаться в зоне внимания врачей первичного звена. Учитывая данные обстоятельства, в Российской Федерации разработана расширенная программа диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2021;43(11):1033–1058. doi:10.1093/eurheartj/ehab696
- Figliozzi S, Masci PG, Navid Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10): e13362. doi:10.1111/eci.13362
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238215. doi:10.1371/journal.pone.0238215
- Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
- Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi:10.1111/obr.13128
- Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevali R, Menichelli D, Vicario T et al. Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13378. doi:10.1111/eci.13378
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
- Wang T, Tang R, Ruan H, Chen R, Zhang Z, Sang L et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Predictors of fatal outcomes among hospitalized COVID-19 patients with pre-existing hypertension in China. *Clin Respir J.* 2021;15(8):915–924. doi:10.1111/crj.13382
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058–2066. doi:10.1093/eurheartj/ehaa433
- Martínez-Botía P, Bernardo A, Acebes-Huerta A, Caro A, Leoz B, Martínez-Carballeira D et al. Clinical management of hypertension, inflammation and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients: impact on survival and concerns. *J Clin Med.* 2021;10(5):1073. doi:10.3390/jcm10051073
- Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших Инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YN, Konradi AO, Lopatin YM et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-447. In Russian].
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–532. doi:10.1038/s41577-019-0160-5
- Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M, Aslan GS, Umer Saleem U, Arne Hansen A et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2207–2215. doi:10.1093/cvr/cvaa267
- Bartoloni E, Perricone C, Cafaro G, Gerli R. Hypertension and SARS-CoV-2 infection: is inflammation the missing link? *Cardiovasc Res.* 2020;116(13):e193-e194. doi:10.1093/cvr/cvaa273
- Smeda M, Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e118-e121. doi:10.1093/cvr/cvaa190
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- Meizlish ML, Pine AB, Goshua G, C-Hong C, Hanming Z, Jason B et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ.* 2020;10(4):2045894020966547. doi:10.1101/2020.06.29.20140376
- Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, Torre A, Zicarelli F, Colombo V et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):19373. doi:10.1038/s41598-021-98873-1
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13034. doi:10.1111/obr.13034
- Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583–590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084–H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
- Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic

- Ren-2 rats. *Circulation*. 2006;291(5):H2166–72. doi:10.1152/ajpheart.00061.2006.
28. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J*. 2020;368: m810. doi:10.1136/bmj.m810
29. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. doi:10.1002/ddr.21656
30. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):275–284. doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0
31. Chen R, Yang J, Gao X, Ding X, Yang Y, Shen Y et al. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):1974–1983. doi:10.1111/jch.14038
32. Cremer S, Pilgram L, Berkowitsch A, Stecher M, Rieg S, Shumliakivska M et al. LEOSS study group (2021). Angiotensin II receptor blocker intake associates with reduced markers of inflammatory activation and decreased mortality in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258684. doi:10.1371/journal.pone.0258684
33. Najmeddin F, Solhjoo M, Ashraf H, Salehi M, Rasooli F, Ghoghaei M et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors on early outcomes of hypertensive COVID-19 patients: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. *Am J Hypertens*. 2021; hpab111. doi:10.1093/ajh/hpab111
34. Cremer S, Pilgram L, Berkowitsch A, Stecher M, Rieg S, Shumliakivska M et al. Discontinuation of antihypertensive medications on the outcome of hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328
35. Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J et al. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. doi:10.1038/s41421-020-00221-6
36. Oh TK, Cho HW, Suh JW, Song IA. Incidence and mortality associated with cardiovascular medication among hypertensive COVID-19 patients in South Korea. *Yonsei Med J*. 2021;62(7):577–583. doi:10.3349/ymj.2021.62.7.577
37. Gao P, Wu W, Tian R, Yan X, Qian H, Guo F et al. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. doi:10.21037/atm-21-2282
38. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Clinical outcomes of hypertensive patients with COVID-19 receiving calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;45(2):360–363. doi:10.1038/s41440-021-00786-z
39. Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Павликова Е. П., Мацкеплишвили С. Т., Акопян Ж. А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Корона-Вирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(10):4–15. [Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Akopyan ZA et al. Results of open-label non-randomized comparative clinical trial: “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(10):4–15. In Russian].
40. Kreutz R, Haas S, Holberg G, Lassen MR, Mantovani LG, Schmidt A et al. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):724–734. doi:10.1111/bcp.12836
41. Holt A, Blanche P, Zareini B, Rasmussen PV, Strange JE, Rajan D et al. Gastrointestinal bleeding risk following concomitant treatment with oral glucocorticoids in patients on non-vitamin K oral anticoagulants. *Heart*. doi:10.1136/heartjnl-2021-319503
42. Голухова Е. З., Арсланбекова С. М., Сычев Д. А., Кузнецова Е. В. Особенности дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца. *Креативная кардиология*. 2013;1:58–65. [Golukhova EZ, Arslanbekova SM, Sychev DA, Kuznetsova EV. Peculiarities of dosing of warfarin under conditions of polypharmacotherapy in patients after implantation of artificial heart valves. *Creative Cardiology*. 2013;1:58–65. In Russian].
43. Zhang J, Chen W, Qian J, Fu J, Wu T, Lv M et al. Changes in the gut microbiota may affect the clinical efficacy of oral anticoagulants. *Front Pharmacol*. doi:10.3389/fphar.2022.860237
44. Ashcraft K, Moretz C, Schenning C, Rojahn S, Vines Tanudtanud K, Magoncia GO et al. Unmanaged pharmacogenomic and drug interaction risk associations with hospital length of stay among Medicare advantage members with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(11):1192. doi:10.3390/jpm11111192
45. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 — care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059–1103. doi:10.1093/eurheartj/ehab697
46. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of postacute covid-19 in primary care. *Br Med J*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026
47. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. doi:10.1093/ofid/ofaa509
48. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
49. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397
50. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708. In Russian].
51. Правительство Российской Федерации, Постановление от 18 июня 2021 г. № 927 «О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Government of the Russian Federation, Decree of June 18, 2021 No. 927 “On amendments to the program of state guarantees of free medical care for citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023”. In Russian].
52. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Приказ № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и дис-

пансеризации определенных групп взрослого населения». [Ministry of health of the Russian Federation, Order No. 404n dated April 27, 2021 “On approval of the Procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population”. In Russian].

53. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Приказ № 698н от 1.07.2021 «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождения углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». [Ministry of Health of the Russian Federation, Order No. 698n dated July 1, 2021 “On approval of the procedure for sending citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority”. In Russian].

54. Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углублённой диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), Москва, 2021. [Methodological guide for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population, in-depth medical examination for citizens who have had a new coronavirus infection (COVID-19), Moscow, 2021. In Russian].

55. Richter D, Guasti L, Koehler F, Squizzato A, Nistri S, Christodorescu R et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Failure*. 2021;8(5):3483–3494. doi:10.1002/ehf2.13466

Информация об авторах

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

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4453–8430;

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754;

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, президент Евразийской ассоциации терапевтов, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6645–2515;

Карпов Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии ИКК им. А. Л. Мясникова НИЦК Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1480–0458;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000–0003–1126–4282;

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000–0002–8160–5612;

Сычев Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4496–3680;

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы, ORCID: 0000–0002–6348–6867.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy Director General on Research, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0001–8169–7812;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President, the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0002–4453–8430;

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754;

Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, President, the Eurasian Association of Therapists, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–6645–2515;

Yuri A. Karpov, MD, Ph D. DSc, Professor, Head, Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov, Research Center of Cardiology, ORCID: 0000–0003–1480–0458;

Zhanna D. Kobalava, MD, Ph D. DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Peoples’ Friendship University of Russia, ORCID: 0000–0003–1126–4282;

Yana A. Orlova, MD, Ph D. DSc, Head, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000–0002–8160–5612;

Dmitry A. Sychev, MD, Ph D. DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Rector, the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000–0002–4496–3680;

Sergey K. Zyryanov, MD, Ph D. DSc, Professor, Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital No. 24, ORCID: 0000–0002–6348–6867.