

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

Протасов К. В. (Иркутск)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Ланфан К. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапино 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 — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
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+

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

K. V. Protasov (Irkutsk)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

SINCE 1995

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

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

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

The Journal is included
in the Russian Citation Index
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:

- 124** Протасов К. В. **Циркулирующие биомаркеры для прогнозирования развития артериальной гипертензии: есть ли перспективы?**
- 138** Семенкин А. А., Друк И. В., Потапов В. В., Сапроненко В. С., Захарова А. В. **Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности**
- 150** Абилябаева А. А., Тарабаева А. С., Идрисова Г. М., Егембердиева Р. А., Абдрахманова А. К., Садыкова А. М., Дуйсенова А. К. **Клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией**
- 164** Яковлев А. В., Ефремов И. А., Рябиков А. Н., Яковлева Н. Ф., Широких И. В., Шилов С. Н., Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Копьева К. В., Кокоулина Н. А. **Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне**
- 175** Орехов А. Ю., Каражанова Л. К., Чиныбаева А. А., Жукушева Ш. Т., Конради А. О. **Предикторы эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией**
- 186** Мустафина И. А., Долганов А. А., Кутлубаев М. А., Загидуллин Н. Ш. **Взаимосвязь эпикардальной жировой ткани и метаболического синдрома**
- 194** Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Головкова-Кучерявая М. С., Железняков В. Е., Свириев Ю. В., Янишевский С. Н. **Особенности нарушений дыхания во сне в остром периоде ишемического инсульта**
- 201** Шубина К. М., Воробьев С. В., Янишевский С. Н. **Нарушения когнитивных функций в остром периоде кардиоэмболического инсульта**

Content:

- 124** Protasov K. V. **Circulating biomarkers for the hypertension development predicting: are there any prospects?**
- 138** Semenkin A. A., Druk I. V., Potapov V. V., Sapronenko V. S., Zakharova A. V. **Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure**
- 150** Abilbayeva A. A., Tarabayeva A. S., Idrisova G. M., Yegemberdiyeva R. A., Abdrakhmanova A. K., Sadykova A. M., Duisenova A. K. **Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in hospitalized hypertensive patients**
- 164** Yakovlev A. V., Efremov I. A., Ryabikov A. N., Yakovleva N. F., Shirokih I. V., Shilov S. N., Teplyakov A. T., Grakova E. V., Kopeva K. V., Kokoulina N. A. **Prognostic value of echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with hypertension and obstructive sleep apnea**
- 175** Orekhov A. Yu., Karazhanova L. K., Chinybayeva A. A., Zhukusheva Sh. T., Konradi A. O. **Predictors for success of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension**
- 186** Mustafina I. A., Dolganov A. A., Kutlubayev M. A., Zagidullin N. Sh. **The relationship of epicardial adipose tissue and metabolic syndrome**
- 194** Bochkarev M. V., Korostovtseva L. S., Golovkova-Kucheryavaya M. S., Zheleznyakov V. E., Sviryaev Yu. V., Yanishevsky S. N. **Sleep-disordered breathing in the acute phase of ischemic stroke**
- 201** Shubina K. M., Vorobev S. V., Yanishevskiy S. N. **Cognitive impairment in the acute period of cardioembolic stroke**

Содержание:

- 211** Вилкова О. Е., Григорьева Н. Ю., Петрова М. О., Соловьева Д. В.
Использование диагностического алгоритма HFA-PEFF для выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией
- 220** Шелепова Е. С., Осипова Н. А., Кузнецова А. А., Айткулова А. С., Баирова Р. А., Цой У. А., Зазерская И. Е.
Ведение беременных с феохромоцитомой: клинические случаи и обзор литературы
- 231** Конради А. О. **Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик — три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация?**

Content:

- 211** Vilkova O. E., Grigoryeva N. U., Petrova M. O., Solovyova D. V.
The HFA-PEFF diagnostic algorithm for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients
- 220** Shelepova E. S., Osipova N. A., Kuznetcova A. A., Aitkulova A. S., Bairova R. A., Tsoy U. A., Zazerskaya I. E. **Management of pregnant women with pheochromocytoma: clinical cases and literature review**
- 231** Konradi A. O. **ACE-inhibitor, calcium antagonist and diuretic as three major components of antihypertensive therapy. Potential advantages of fixed triple combinations**



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляю вам 2-й выпуск журнала «Артериальная гипертензия» в 2023 году. Он посвящен роли биомаркеров в гипертензиологии, а также междисциплинарным проблемам артериальной гипертензии (АГ). Рабочая группа US National Institutes of Health определяет биомаркер как характеристику, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или ответа на терапевтическое вмешательство. Таким образом, биомаркеры представляют собой широкий спектр лабораторных, инструментальных и клинических показателей, используемых в качестве суррогатных конечных точек, диагностических инструментов, прогностических индикаторов и предикторов ответа на лечение. Биомаркерная концепция оценки сердечно-сосудистого риска динамично развивается в гипертензиологии. В редакционной статье обсуждаются роль и перспективы использования циркулирующих биомаркеров крови в прогнозировании развития АГ. В статьях номера обсуждаются гипертрофия левого желудочка,

которую можно отнести к биомаркерам гипертензивного поражения сердца, синдром обструктивного апноэ во сне, проблема кардиометаболического синдрома, клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ, феохромоцитомы у беременных женщин.

Надеюсь, что представленные публикации будут интересны и полезны как с практической, так и с научной точки зрения.

С уважением,

заместитель директора по науке и развитию,
заведующий кафедрой кардиологии
и функциональной диагностики
Иркутской государственной медицинской
академии последипломного образования —
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор
К. В. Протасов

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-036

Циркулирующие биомаркеры для прогнозирования развития артериальной гипертензии: есть ли перспективы?

К. В. Протасов

Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования — филиал федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Иркутск, Россия

Контактная информация:

Протасов Константин Викторович,
ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
Микрорайон Юбилейный-100,
Иркутск, Россия, 664049.
Тел.: 8 (3952) 46–11–35.
E-mail: k.v.protasov@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
29.01.23 и принята к печати 21.02.23.*

Резюме

Проблема поиска надежных предикторов развития артериальной гипертензии (АГ) у лиц с исходно нормальным уровнем артериального давления не решена. **Целью** настоящего **обзора** явилось представление и анализ современных данных литературы о роли и перспективах использования циркулирующих биомаркеров крови в прогнозировании развития АГ. Для установления предсказательной ценности биомаркеров и их причинно-следственных взаимосвязей с АГ проанализированы результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований, исследований менделевской рандомизации, рандомизированных контролируемых испытаний, систематических обзоров и метаанализов по изучению как ранее известных, так и сравнительно новых потенциальных факторов риска АГ: мочевой кислоты, витамина D, гомоцистеина, биомаркеров воспаления, растворимого ST2, натрийуретических пептидов и сердечных тропонинов. Сделан вывод о наличии доказательств независимого прогностического значения мочевой кислоты и биомаркеров воспаления (С-реактивного белка) в развитии АГ и возможности их применения в качестве маркеров риска АГ. Несмотря на обнаруженные взаимосвязи всех рассмотренных биомаркеров с уровнем артериального давления в одномоментных и экспериментальных работах, их причинная роль в развитии АГ в исследованиях высокого уровня доказательности не получила однозначного подтверждения.

Ключевые слова: биомаркер, артериальное давление, артериальная гипертензия, заболеваемость, фактор риска, мочевая кислота, витамин D, гомоцистеин, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, сердечный тропонин, растворимый ST2

Для цитирования: Протасов К. В. Циркулирующие биомаркеры для прогнозирования развития артериальной гипертензии: есть ли перспективы? Артериальная гипертензия. 2023;29(2):124–137. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-124-137

Circulating biomarkers for the hypertension development predicting: are there any prospects?

K. V. Protasov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education —
Branch Russian Medical Academy of Continuing Professional
Education, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Konstantin V. Protasov,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education — Branch
Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Mikrorajon Jubilejnyj-100, Irkutsk,
Russia 664049.
Phone: 8 (3952) 46–11–35.
E-mail: k.v.protasov@gmail.com

*Received 29 January 2023;
accepted 21 February 2023.*

Abstract

The problem of finding reliable predictors of the arterial hypertension (HTN) development in people with initially normal blood pressure level has not been resolved yet. **Objective.** The purpose of this review was to present and analyze current data on the role and prospects for the use of circulating serum biomarkers in predicting the HTN development. To establish the predictive value of biomarkers and their causal relationships with HTN, the results of prospective and retrospective cohort studies, studies of Mendelian randomization, randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses on the study of both previously known and relatively new potential risk factors for HTN were analyzed: uric acid, vitamin D, homocysteine, inflammatory biomarkers, soluble ST2, natriuretic peptides, and cardiac troponins. There is evidence of an independent prognostic value of uric acid and inflammatory biomarkers (C-reactive protein) in the HTN development and the possibility of their use as risk markers of HTN. Despite the found relationships of all considered biomarkers with the level of blood pressure in cross-sectional and experimental studies, their causal role in the HTN development in studies of a high level of evidence has not received unambiguous confirmation.

Key words: biomarker, blood pressure, hypertension, incidence, risk factor, uric acid, vitamin D, homocysteine, C-reactive protein, natriuretic peptide, cardiac troponin, soluble ST2

For citation: Protasov KV. Circulating biomarkers for the hypertension development predicting: are there any prospects? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):124–137. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-124-137

Введение

Стратегии снижения глобального бремени артериальной гипертензии (АГ) включают первичную профилактику ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний путем воздействия на кардиоваскулярные факторы риска (ФР), агрессивную антигипертензивную терапию, а также профилактику и лечение поражения органов-мишеней АГ. И если в лечении АГ, коррекции ФР, например, дислипидемии или нарушений углеводного обмена, в предотвращении осложнений АГ достигнуты определен-

ные успехи, то проблема первичной профилактики самой АГ остается до сих пор нерешенной. Об этом свидетельствует непрекращающийся рост распространенности АГ в России и в мире [1, 2]. Именно этим объясняется неослабевающий интерес к поиску надежных и информативных факторов прогноза АГ с целью стратификации риска ее развития и целенаправленной первичной профилактики.

Биологические маркеры (или биомаркеры) определяются как «характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормаль-

ных биологических процессов, патологических процессов или фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство» [3] и представляют собой широкий спектр инструментальных, лабораторных, физикальных, функциональных показателей. В гипертензиологии биомаркерная концепция нашла применение при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений АГ, прогнозировании поражения органов-мишеней и ответа на лечение. Менее изученной и наиболее спорной остается проблема поиска биомаркеров прогноза АГ у лиц с исходно нормальным артериальным давлением (АД).

Целью настоящего обзора явились представление и анализ современных данных литературы о роли и перспективах использования циркулирующих биомаркеров крови в прогнозировании развития АГ.

Для достижения поставленной цели выполнен поиск научных публикаций на русском или английском языке, индексированных в базах данных РИНЦ, PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, за период с 2012 по 2022 год. В единичных случаях использованы более ранние публикации, имеющие приоритет или историческую ценность. В обзор включались данные о циркулирующих биомаркерах, ассоциации которых с АГ изучались в ретроспективных или проспективных когортных исследованиях с оценкой заболеваемости (incidence) АГ и/или в систематических обзорах и метаанализах таких исследований, в исследованиях менделевской рандомизации по выявлению причинно-следственных связей, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В обзор не включались биомаркеры, взаимосвязи которых с АГ исследовались только в экспериментальных и одномоментных (поперечных) исследованиях, а также данные об ассоциациях биомаркеров с прогнозом или поражением органов-мишеней уже имеющейся АГ. Поиск проведен по следующим ключевым словам: биомаркер, артериальное давление, артериальная гипертензия, заболеваемость, фактор риска, biomarker, blood pressure, arterial hypertension, incidence, risk factor.

Мочевая кислота

Пожалуй, ни один из циркулирующих биомаркеров не имеет столь длинной истории взаимоотношений с АГ, как мочевая кислота (МК). Ее связь с АГ изучается и обсуждается уже более 140 лет — с 1870-х годов, когда Фредерик Акбар Магомед впервые отметил, что высокое кровяное давление нередко сочетается с повышенным содержанием уратов в сыворотке крови. К настоящему времени получены веские доказательства участия МК в патогенезе АГ.

Ключевыми патофизиологическими механизмами являются окислительный стресс, системное воспаление и активация внутрисочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие внутриклеточного накопления уратов при участии ксантиноксидазы — фермента, катализирующего образование МК. Индукция этих процессов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Развивается артериолопатия выносящих (афферентных) артериол почечных клубочков, что вызывает местную и системную вазоконстрикцию, нарушение почечного кровотока, ишемию почки и последующую реноваскулярную гипертензию [4].

Многочисленные данные одномоментных клинических и популяционных исследований указывают на существование прямой связи между уровнями МК и АД, гиперурикемией и АГ [5, 6]. Генетический анализ показал, что носительство полиморфных аллелей гена ксантиноксидазы и гена белка-транспортера уратов SLC2A9 было ассоциировано с увеличением риска развития АГ [7]. Хорошо известно об увеличении в 1,5–2,0 раза частоты крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и гиперурикемией [8], что позволило включить МК в клинические рекомендации по АГ в качестве одного из ФР осложнений АГ [9]. Наконец, повышенный интерес к МК как потенциальному биомаркеру АГ обусловлен легкостью его определения рутинными методами клинической биохимии.

Для ответа на вопрос о независимом прогностическом значении и причинной роли гиперурикемии в развитии АГ потребовалось проведение высококачественных наблюдательных когортных исследований и РКИ. Наиболее полный систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований были представлены J. Wang и соавторами в 2014 году. Проанализированы 22 проспективных наблюдения и 3 исследования методом вложенной выборки среднего и высокого качества, включавших 97 824 участника. Длительность периода наблюдения была от 2 до 21,5 года. Результаты показали, что гиперурикемия увеличивала вероятность развития новых случаев АГ независимо от того, вносилась ли поправка на другие ФР АГ. Скорректированный относительный риск (ОР) развития АГ для гиперурикемии составил 1,48 при 95 % доверительном интервале (ДИ) 1,33–1,65, для повышения МК на каждые 1 мг/дл — 1,15 при 95 % ДИ 1,06–1,26. Установлено, что связь уровня МК с будущей АГ была непрерывной и дозозависимой. Чем выше были исходные уровни МК, тем более высоким был риск развития АГ. Выявленная ассоциация сохраняла свою значимость независимо от пола, этнической

принадлежности, длительности наблюдения и размера выборки [10].

Позднее проведенные крупные проспективные исследования, выполненные на азиатских популяциях, частично подтвердили и уточнили результаты предыдущих работ. S. W. Lee и соавторы (2019) при наблюдении за 808 пациентами в течение 3,3 лет выявили взаимосвязи гиперурикемии и новых случаев АГ только в подгруппе пациентов моложе 55 лет. В возрасте ≥ 55 лет такая зависимость отсутствовала [11]. В другом проспективном исследовании, включившем 608 пациентов с предгипертензией или оптимальным АД, через 2 года наблюдения уровень МК явился предиктором стойкой АГ в группе пациентов с предгипертензией (отношение шансов (ОШ) 3,34, 95% ДИ 1,1–10,0 для мужчин и 2,43, 95% ДИ 1,1–5,5 для женщин), но не с нормотензией [12]. В самом крупном ($n = 29\,088$) корейском проспективном когортном исследовании через 3,8 лет наблюдения АГ диагностирована у 15,2% мужчин и 9,7% женщин. Заболеваемость АГ нарастала по мере увеличения исходного уровня МК. Наиболее тесная связь гиперурикемии и АГ наблюдалась у женщин в возрасте 40–49 лет (ОР 1,44; $p < 0,001$) [13].

Менделевская рандомизация — это современный метод определения причинной роли того или иного фактора в развитии или исходе заболевания, в котором вместо изучаемого биомаркера используется связанный с ним генетический вариант [14]. В исследованиях менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных отношений МК и АГ в качестве индикатора гиперурикемии использовались носительство полиморфных аллелей гена SLC 2A9 (rs11722228) белка-переносчика МК либо группа из 30 ассоциированных с гиперурикемией однонуклеотидных полиморфизмов (GRS). Все попытки доказать причинную роль МК в развитии АГ в исследованиях менделевской рандомизации не увенчались успехом [15–17].

Доказательство гипотензивного эффекта гипоурикемических препаратов, с одной стороны, явилось бы аргументом в пользу прямого участия МК в патогенезе АГ, с другой — обосновало бы новые подходы к патогенетическому лечению АГ. В 2016 году L. H. Qi и соавторы опубликовали данные метаанализа 15 РКИ по оценке гипотензивного эффекта аллопуринола у пациентов с гиперурикемией. У пациентов, получавших аллопуринол, систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снижалось в большей степени, чем в контрольной группе (стандартизованное различие средних 0,321 при 95% ДИ 0,15–0,5 и 0,26 при 95% ДИ 0,1–0,4 соответственно). Данный эффект наблюдался независимо от приема АД-снижающих препаратов. При этом

авторы отметили высокую гетерогенность исследований (вариабельность полученных данных), связанную с небольшими объемами выборок, различиями в дозах и режимах приема аллопуринола и антигипертензивных средств [18]. В обновленный кокрейновский систематический обзор было отобрано 3 исследования (211 пациентов с АГ или предгипертензией в сочетании с гиперурикемией), отвечающих строгим критериям включения: рандомизированное или квазирандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое или слепое или открытое исследование, оценка эффекта с помощью суточного мониторинга АД. Получены доказательства снижения только офисного ДАД на 8,4 мм рт. ст. (95% ДИ –15,2; –1,6) с низким уровнем достоверности. Доказательства снижения среднесуточного АД и офисного САД были неубедительными. Авторы сделали вывод о недостаточности данных РКИ, чтобы продемонстрировать эффективность гипоурикемической терапии в снижении АД [19].

X. Li и соавторами (2017) был проведен детальный зонтичный систематический обзор всего спектра исследований взаимосвязей МК и клинических исходов, охвативший 76 метаанализов обсервационных исследований, 20 метаанализов РКИ, 56 исследований менделевской рандомизации, 136 исходов для здоровья, включая развитие АГ. Ни одна из ассоциаций МК с клиническими исходами, найденных в обсервационных исследованиях, не была классифицирована как убедительная. В пяти исследованиях, в том числе в одном, где изучаемым клиническим исходом было развитие АГ, взаимосвязи МК с последствиями для здоровья были признаны как высоко вероятные (“highly suggestive”). Только рецидив нефролитиаза по результатам РКИ и повышенный риск подагры по данным менделевской рандомизации имели убедительные доказательства ассоциации с уровнем МК [20].

Таким образом, результаты одномоментных, ретроспективных и проспективных обсервационных исследований позволяют отнести гиперурикемию к независимым маркерам риска АГ. Однако, как показала менделевская рандомизация, причинная роль МК в развитии АГ, а также гипотензивный эффект гипоурикемических лекарственных средств по данным РКИ на сегодняшний день не доказаны.

Витамин D

Витамин D и его производные — биологически активные жирорастворимые стероидные гормоны, которые посредством рецептор-зависимого механизма регулируют экспрессию генов многих белков. Предполагаются следующие механизмы влияния витамина D на системное АД. Исследования на

животных показали, что 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) подавляет экспрессию гена ренина, тем самым снижая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Витамин D увеличивает экспрессию гена NO-синтазы и снижает экспрессию гена эндотелина-1, оказывая вазодилатирующий эффект. Гормон снижает инсулинорезистентность тканей, уменьшает провоспалительные и прооксидантные эффекты конечных продуктов гликозилирования на сосудистый эндотелий, предотвращая развитие дисфункции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки [21, 22].

Результаты одномоментных и наблюдательных исследований указывают на взаимосвязь между концентрацией циркулирующего витамина D в плазме (25-гидроксивитамина D — 25(OH)D) и уровнем АД. Так, в поперечном исследовании в рамках проекта NHANES III (The Third US National Health and Nutrition Examination Survey) в большой выборке из 12 644 взрослых жителей США без АГ были определены концентрации 25(OH)D в крови. Уровни САД/ДАД были в среднем на 3,0/0,7 мм рт. ст. ниже у пациентов верхней квинтили концентрации 25(OH)D ($\geq 85,7$ нмоль/л) по сравнению с нижней ($\leq 40,4$ нмоль/л) [23]. Выявленная ассоциация обнаружена и среди пациентов с АГ. В позднее проведенном ретроспективном анализе среди 11 508 участников NHANES, получающих антигипертензивную терапию, дефицит витамина D (< 50 нмоль/л) сопровождался на 2,4/3,5 мм рт. ст. более высоким АД и увеличенным на 25–29% риском неконтролируемой АГ в сравнении с группой пациентов с достаточным уровнем витамина D (≥ 75 нмоль/л). Ассоциация оставалась статистически значимой в различных возрастных, гендерных и этнических подгруппах [22]. L. Ке и соавторы (2015) провели систематический обзор и метаанализ смешанных эффектов 19 одномоментных ($n = 90\,535$) и 10 проспективных ($n = 58\,262$) исследований взаимосвязи концентрации витамина D в плазме крови и риска АГ. В одномоментных исследованиях ОШ наличия АГ в группах с высокими уровнями 25(OH)D в крови, по сравнению с низкими, составило 0,79 при 95% ДИ 0,73–0,87, тогда как в проспективных исследованиях объединенный ОР развития АГ составил 0,76 при 95% ДИ 0,63–0,90. Таким образом, высокие уровни витамина D сопряжены со снижением риска АГ на 21–24%. Ассоциация витамина D и АГ отсутствовала среди участников старшего возраста и при дефиците витамина D. У молодых женщин, напротив, взаимосвязь была наиболее тесной, особенно в проспективных исследованиях (ОР 0,36, 95% ДИ 0,18–0,72 и ОШ 0,62, 95% ДИ 0,44–0,87). Несмотря на значительную гетерогенность иссле-

дований (показатель $I^2 = 67\%$ для проспективных исследований и 45,4% — для поперечных), авторы высказали предположение о существовании причинно-следственной связи между уровнем витамина D и АГ [24].

Для проверки гипотезы об этиологической роли витамина D в развитии АГ были проведены два исследования менделевской рандомизации. В одном из них в качестве суррогатного показателя дефицита витамина D принимали носительство полиморфных аллелей 4 генов: GC, DHCR7, CYP2R1 и CYP24A1. Причинный эффект от удвоения генетического компонента риска дефицита витамина D (определенного как $25(OH)D < 50$ нмоль/л) оказался незначимым и составил для САД $+0,14$ мм рт. ст. (95% ДИ $-0,19$; $+0,47$; $p = 0,42$), для ДАД $+0,12$ мм рт. ст. (95% ДИ $-0,09$; $+0,33$; $p = 0,25$) [25]. Совместными усилиями нескольких геномных консорциумов проведено исследование менделевской рандомизации на очень большой (до $n = 146\,581$) выборке пациентов. В качестве прокси-маркера витамина D использовалось носительство полиморфных вариантов генов DHCR7 и CYP2R1, увеличивающих его синтез. Носительство данных аллелей было ассоциировано со снижением САД (β на каждую аллель $-0,1$ мм рт. ст., 95% ДИ $-0,21$; $-0,0001$; $p = 0,05$) и ДАД ($\beta -0,08$ мм рт. ст., 95% ДИ $-0,15$; $-0,02$; $p = 0,01$), а также снижением риска новых случаев АГ (ОР 0,98, 95% ДИ 0,96–0,99; $p = 0,01$). Сделан вывод о том, что повышенная концентрация 25(OH)D может вызывать снижение АД [26].

По проблеме влияния потребления витамина D на уровень АД к настоящему времени проведены более 70 РКИ и десятки метаанализов. Однако однозначного ответа на данный вопрос не получено. В наиболее крупном РКИ Women's Health Initiative Trial ($n = 36\,282$) не выявлено никаких изменений АД на фоне приема 400 МЕ витамина D3 и 1000 мг кальция после 7 лет наблюдения [27]. В других, менее масштабных РКИ продемонстрировано дозозависимое влияние (чем больше доза, тем более выраженный эффект) потребления витамина D на уровень АД. Однако качество имеющихся доказательств было низким или средним, а гетерогенность исследований, наоборот, высокой [28–30]. S. Chen и соавторы (2022), обобщая и оценивая данные 7 метаанализов РКИ, пришли к следующим выводам. Во-первых, результаты интервенционных исследований с витамином D следует рассматривать дифференцированно в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в крови и наличия или отсутствия АГ. Во-вторых, убедительные доказательства снижения АД при приеме витамина D получены только у людей с гиповитаминозом D с АГ. В-третьих, длитель-

ное (> 5 лет) дополнительное потребление витамина D может снизить риск развития новых случаев АГ среди пациентов с недостаточностью витамина D. В-четвертых, витамин D не влияет на уровень АД в нормотензивных когортах и при достаточном содержании 25(ОН)D в крови [31].

Наконец, зонтичный обзор 107 систематических обзоров и 74 метаанализов наблюдательных исследований, 87 метаанализов РКИ показал, что среди 137 изучаемых исходов достоверная по уровню статистической значимости и направлению эффекта взаимосвязь, обнаруживаемая как в обсервационных исследованиях, так и в РКИ, подтвердилась только между массой тела новорожденного и материнским статусом витамина D [32].

Таким образом, несмотря на многочисленные данные эпидемиологических исследований, бесспорных доказательств прогностического значения и причинной роли циркулирующего витамина D в развитии АГ не получено. Нет оснований для широкого использования витамина D в первичной профилактике и лечении АГ.

Гомоцистеин

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой серосодержащую аминокислоту, участвующую в синтезе ДНК и метилировании белков. Образуется при метаболизме метионина. Значительная часть ГЦ реметилюруется с образованием метионина в присутствии активных форм витаминов B₁₂ и B₉. Донором метильной группы в этой реакции служит 5,10-метилтетрагидрофолат, который образуется из тетрагидрофолата при участии метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Основным источником тетрагидрофолата являются поступающие с пищей фолиевая кислота и ее производные. Часть ГЦ образует цистеин за счет переноса меркапто-группы в присутствии витамина B₆. Следовательно, к гипергомоцистеинемии могут приводить как генетически детерминированные дефекты в ферментах, участвующих в метаболизме ГЦ, так и недостаток фолиевой кислоты и витаминов группы В в пище. MTHFR — ключевой фермент метаболизма фолата/ГЦ. Хорошо известно, что его С 677Т полиморфизм ассоциирован со снижением активности фермента и, соответственно, увеличением плазменной концентрации ГЦ и снижением фолата [33].

ГЦ в высокой концентрации в плазме обладает токсическим эффектом, усиливая окислительный стресс, воспаление, вызывая эндотелиальную дисфункцию, снижая биодоступность монооксида азота (NO). Это увеличивает склонность к вазоконстрикции, приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток, избыточному синтезу коллагена и повышению

жесткости сосудов [34]. Закономерным результатом вышеуказанных патофизиологических эффектов гипергомоцистеинемии может быть повышение системного АД.

В 2002 году опубликованы результаты одного из первых и наиболее крупных исследований взаимосвязи ГЦ и АД (7103 пациентов) в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. ГЦ был положительно взаимосвязан с АД после поправки на кардиоваскулярные ФР. Увеличение уровня ГЦ на каждые 5 мкмоль/л сопровождалось повышением ДАД и САД на 0,5 и 0,7 мм рт. ст. у мужчин и на 0,7 и 1,2 мм рт. ст. у женщин. Риск АГ у пациентов верхнего квинтиля ГЦ в сравнении с нижним существенно увеличивался у женщин (ОШ 3,0, 95 % ДИ 1,7–5,4) и незначимо у мужчин (ОШ 1,9, 95 % ДИ 0,7–5,14) [35]. За 20 лет, прошедших с момента опубликования работы, ассоциации гипергомоцистеинемии и АГ были подтверждены в многочисленных одномоментных исследованиях на различных популяциях. Высокая концентрация ГЦ в крови в 1,3–2,5 раза увеличивала шанс выявления АГ [36–38].

Результаты проспективных когортных исследований оказались неоднозначными. В проспективную часть исследования Beijing Health Management Cohort было включено 3 915 пациентов без АГ. Медиана наблюдения составила 3,8 года. ОР развития новых случаев АГ увеличивался в 3-й квинтили ГЦ против первой на 27 % (ОР 1,268, 95 % ДИ 1,03–1,56) [38]. Y. Wang и соавторами (2014) были получены противоречащие вышеприведенным данные об U-образной зависимости частоты развития АГ и уровня ГЦ. В исследование было включено 2 427 пациентов без АГ в среднем в возрасте 51 год. Длительность наблюдения была небольшой и составила 2 года. За этот период у 22,5 % пациентов была вновь выявлена АГ. Скорректированный риск развития АГ был наименьшим при исходных уровнях ГЦ, относящихся к 3-й квинтили, и максимальным в 1-й квинтили (ОР 1,598, 95 % ДИ 1,186–2,185 для 1-й против 3-й квинтили). Вероятность возникновения АГ в 4-й квинтили ГЦ незначимо увеличивалась по отношению к 3-й на 14 %. Данная тенденция сохранялась у мужчин и отсутствовала у женщин. Степень прироста АД за период наблюдения никак не была связана с уровнем ГЦ. Причины такого парадокса не установлены. Авторы исследования высказали предположение о существовании более сложных механизмов взаимодействия ГЦ и АД, при этом небольшое повышение ГЦ у мужчин (около 15 мкмоль/л) может играть протективную роль в развитии АГ [39].

Результаты 11 когортных исследований по данной проблеме были объединены в метаанализе F. Zhong и соавторов (2017). В общей выборке (16 571 пациентов, из них 4 830 с АГ) повышенный уровень ГЦ был связан с риском АГ (ОШ 1,36, 95 % ДИ 1,02–1,8 в модели панельных данных со случайными эффектами). Однако анализ в подгруппах показал, что такая взаимосвязь обнаруживается в ретроспективных исследованиях (ОШ 1,82, 95 % ДИ 1,53–2,16) и в нескорректированных моделях (ОШ 1,72, 95 % ДИ 1,43–2,07), но отсутствует в проспективных наблюдениях (ОШ 0,99, 95 % ДИ 0,73–1,28) и скорректированных на возможные искажающие факторы моделях (ОШ 1,21, 95 % ДИ 0,85–1,72) [40]. Специальный анализ взаимодействия ГЦ с конвенциональными ФР — возможными конфаундерами для ассоциации биомаркера с АГ — продемонстрировал усиление эффекта ГЦ на уровень АД при сочетании с возрастом, ожирением, дислипидемией и семейным анамнезом АГ, что может существенно искажать реальную величину риска АГ [41].

Результаты исследования с менделевской рандомизацией оказались неоднозначными. М. С. Borges и соавторы (2016) изучили взаимосвязи носительства однонуклеотидного полиморфизма гена MTHFR C 677T как показателя гипергомоцистеинемии и уровня АД в когорте из 4 297 молодых людей (средний возраст 22,8 года). При проведении двухэтапной регрессии методом наименьших квадратов повышение логарифма ГЦ на одно среднеквадратическое отклонение сопровождалось снижением САД (–1,8 мм рт. ст., 95 % ДИ –3,9; +0,4 мм рт. ст.; $p = 0,01$) и отсутствием динамики ДАД (+0,1 мм рт. ст., 95 % ДИ –1,5; +1,7 мм рт. ст.; $p = 0,24$). Тем самым гипотеза о причинной роли ГЦ в повышении АД, особенно САД, в данном исследовании не подтвердилась [42]. Наиболее крупный анализ менделевской рандомизации был проведен в объединенной выборке пациентов 57 исследований, состоящей из 14 378 лиц с АГ и 25 795 пациентов без АГ. В качестве инструмента также был использован C 677T полиморфизм гена MTHFR. Носители аллеля C 677T имели повышенный риск АГ (для Т против С: ОШ 1,27, 95 % ДИ 1,17–1,37; для ТТ против СС: ОШ 1,53, 95 % ДИ 1,30–1,79). Риск развития АГ увеличивался на 32 % на каждые 5 мкмоль/л прироста ГЦ [43]. Таким образом, в работе, в отличие от предыдущей, получены доказательства причинной связи между концентрацией ГЦ и развитием АГ.

Динамика АД под влиянием фолиевой кислоты и витаминов группы В, используемых для снижения уровня ГЦ, изучалась в единичных РКИ. М. Sayuah-Melli и соавторы (2016) оценивали ГЦ и динамику АД у 460 беременных женщин, рандомизирован-

ных в группы приема 5,0 и 0,5 мг фолата. Ко времени родоразрешения концентрация ГЦ была ниже в группе, получавшей большую дозу фолата (10,3 и 13,2 мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$). Однако снижение ГЦ никак не повлияло на уровень АД: различия АД в группах отсутствовали [44].

Итак, среди многочисленных уже установленных и потенциальных ФР АГ гипергомоцистеинемия остается одним из самых «неуловимых». Суммируя результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, наличие взаимосвязи гипергомоцистеинемии и АГ можно считать доказанным. Однако оснований считать гипергомоцистеинемию прогностическим маркером или причинным фактором развития АГ на сегодняшний день нет.

Биомаркеры воспаления

Максимально обобщая результаты экспериментальных исследований, можно с уверенностью сделать вывод о том, что воспаление участвует в патогенезе АГ. Ключевые механизмы такой взаимосвязи — окислительный стресс и дисфункция эндотелия сосудов, а основные точки приложения — артерии, почки и центральная нервная система. Активация толл-подобных рецепторов на поверхности иммунных клеток, а также клеток почечной, сосудистой и нервной ткани запускает воспалительный сигнальный путь, приводящий к высвобождению мощных медиаторов, включая цитокины, матриксные металлопротеиназы, молекулы адгезии. Так, под воздействием одного из основных медиаторов воспаления — С-реактивного белка (СРБ) — подавляется высвобождение эндотелием NO, усиливается экспрессия эндотелина-1 (наиболее сильного вазоконстриктора) и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, происходит воспалительная активация моноцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Все это нарушает вазорелаксирующую функцию эндотелия и создает условия для стойкого повышения АД. Хроническое иммунное воспаление усиливает активность фермента НАДФ-оксидазы — основного источника активных форм кислорода. Развивается окислительный стресс, вызывающий эндотелиальную дисфункцию за счет снижения биодоступности NO, дезорганизации эндотелиоцитов, посттрансляционного окисления белков и нарушения редокс-зависимой передачи сигналов. Фаза разрешения воспаления влечет за собой отложение коллагена и фиброз, что приводит к повышению жесткости сосудистой стенки и почечной дисфункции. Кроме того, периваскулярные макрофаги в гематоэнцефалическом барьере могут переносить периферические воспалительные сигналы в мозг. Вызванный

активацией толл-подобных рецепторов мощный нейровоспалительный ответ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса приводит к повышению симпатической активности и тем самым формирует нейрогенный компонент патогенеза АГ [45, 46, 47].

Доказательства ассоциации низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и АГ получены в многочисленных кросс-секционных популяционных исследованиях начала XXI века [48]. В российской популяции С. А. Шальной и соавторами (2012) выявлена независимая прямая ассоциация между АГ и СРБ > 3 мг/л в случайной выборке из неорганизованного населения в возрасте ≥ 55 лет ($n = 1876$). В стандартизированной по полу и возрасту модели ОШ обнаружения СРБ > 3 мг/л у лиц с АГ в сравнении с группой без АГ составило 1,688 (95 % ДИ 1,323–2,154; $p = 0,0001$). В скорректированной модели, включающей факторы сердечно-сосудистого риска и наличие ишемической болезни сердца, статистическая значимость ассоциации сохранялась (ОШ 1,45, 95 % ДИ 1,127–1,864; $p = 0,004$) [49]. Позднее аналогичная взаимосвязь обнаружена среди 427 пациентов молодого возраста (30–55 лет): ОШ повышения высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) ≥ 2 мг/л при АГ составило 2,8 при 95 % ДИ 1,8–4,4 [50]. Помимо вч-СРБ, наиболее широко исследуемого биомаркера воспаления, при АГ обнаруживаются более высокие уровни молекул межклеточной адгезии, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического белка 1, пентраксина-3 (реактанта острой фазы, имеющего аналогичный с СРБ С-концевой домен) и других медиаторов воспаления [51, 52].

Первое большое проспективное исследование, нацеленное на установление значения субклинического воспаления в прогнозе АГ, было проведено у 20 525 женщин старше 45 лет с нормальным АД. За период наблюдения в 7,8 лет АГ развилась у 5 365 человек. ОР развития АГ во 2-й, 3-й и 4-й квартили СРБ по отношению к первой последовательно нарастал и составлял соответственно 1,25 (95 % ДИ, 1,14–1,40), 1,51 (1,35–1,68), 1,90 (1,72–2,11) и 2,50 (2,27–2,75) (p для тренда $< 0,001$) [53]. Однако, по результатам проспективного исследования когорты мужчин, ни вч-СРБ, ни другие изученные биомаркеры воспаления (ИЛ-6, растворимая молекула межклеточной адгезии-1) не были ассоциированы с высоким риском развития АГ, особенно после поправки на индекс массы тела [54]. Результаты 14 проспективных, 2 ретроспективных когортных и 5 гнездовых (вложенных) исследований «случай-контроль» по оценке взаимосвязи циркулирующих биомаркеров воспаления и риска АГ были обобщены в единственном метаанализе,

охватившем 142 640 участников. Принадлежность к 3-й терцили концентрации СРБ, вч-СРБ, ИЛ-6 в крови повышала ОР развития АГ в будущем соответственно на 23 %, 21 % и 51 %. При этом не было выявлено ассоциации ИЛ-1 β и АГ, а также отмечена высокая гетерогенность исследований с СРБ [55].

В двухлетнем проспективном наблюдении были изучены взаимосвязи между носительством 8 однонуклеотидных полиморфизмов в гене СРБ с уровнями циркулирующего СРБ и развитием АГ у 968 представителей популяции Шанхая. Уровень СРБ в плазме был независимо ассоциирован с развитием АГ (ОШ на квартиль 1,64, 95 % ДИ 1,18–2,26; $p < 0,001$). Найдены минорные аллели, значимо связанные с повышенным и пониженным уровнем СРБ, однако ни один из однонуклеотидных полиморфизмов или гаплотипов не был ассоциирован с АД, его динамикой и вновь возникшей АГ [56].

Крупнейшее исследование ассоциаций 27 циркулирующих биомаркеров с ФР и осложнениями, связанными с атеросклерозом, в том числе с САД, включило более 450 000 пациентов Британского биобанка. Среди биомаркеров воспаления изучались СРБ и ревматоидный фактор. Для оценки их взаимосвязи с уровнем САД проводился линейный регрессионный анализ, для установления причинно-следственных связей — менделевская рандомизация в двух выборках объединенных данных Британского биобанка и общедоступных результатов исследований по полногеномному поиску ассоциаций. Результаты показали отсутствие ассоциаций СРБ и ревматоидного фактора с уровнем САД [57].

Важным аргументом в пользу причинной роли воспаления в развитии АГ могли бы явиться данные о влиянии специфической противовоспалительной терапии на уровень АД. Post hoc анализ РКИ MRC-ILA Heart Study показал, что у пациентов с острым коронарным синдромом введение анакинры (антагониста рецепторов к ИЛ-1 α и β) в течение 14 дней приводило к снижению уровня СРБ в крови и сопровождалось падением САД и среднего гемодинамического давления, но не ДАД [58, 59]. В крупном РКИ CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) изучалось влияние специфической противовоспалительной терапии канакинумабом — моноклональным антителом к ИЛ-1 β — на сердечно-сосудистые исходы пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и уровнем вч-СРБ $\geq 2,0$ мг/л. В группе вмешательства частота повторных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности существенно снизились, равно как и уровни вч-СРБ и ИЛ-6. Однако вторичный анализ данных показал,

что прием канакинумаба не приводил к снижению АД и никак не был ассоциирован с развитием новых случаев АГ (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,85–1,08) [60].

Таким образом, данные экспериментальных работ свидетельствуют о тесном вовлечении субклинического воспаления в патогенез АГ. В одномоментных популяционных исследованиях доказаны прямые независимые ассоциации уровней биомаркеров воспаления и АД. Однако убедительных аргументов в пользу этиологической роли воспаления в развитии АГ в качественных проспективных, рандомизированных контролируемых и генетических исследованиях на сегодняшний день не получено. Противовоспалительная терапия АГ остается привлекательной концепцией, требующей специально спланированных РКИ.

Растворимый ST2

Белок ST2 (growth STimulation expressed gene 2, Suppression of Tumorigenicity 2) — перспективный прогностический маркер у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, или IL1RL1, член семейства рецепторов ИЛ-1. ST2 имеет две изоформы — растворимую (sST2) и мембраносвязанную (ST2L). Растворимый ST2 выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в условиях миокардиального стресса или повреждения. Белок блокирует защитные эффекты комплекса ST2L/ИЛ-33, связываясь со свободным ИЛ-33, и тем самым способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности [61]. Индуктором экспрессии sST2 является ангиотензин II, что предполагает тесную взаимосвязь биомаркера с развитием и прогрессированием АГ. В экспериментальной ангиотензин II-индуцированной модели АГ на мышах развитие АГ сопровождалось существенным повышением sST2 в крови и в клеточных культурах мононуклеаров [62]. Установлено, что экспрессия sST2 регулируется малой интерферирующей РНК miR-202–3p. Предполагается, что miR-202–3p выполняет защитную роль в отношении развития АГ, противодействуя индукции sST2 ангиотензином II [63]. F. Wu и соавторы (2017) в выборке, состоящей из 1 151 пациентов с АГ и 1 135 нормотензивных лиц, выявили 4 полиморфизма гена ST2, ассоциированные с риском развития АГ [64].

В когортном проспективном исследовании J. E. Но и соавторов (2013), включившем 1 834 участника без АГ, через 3 года наблюдения среднее САД в группе верхнего квартиля sST2 было на 2,6 мм рт. ст. выше, чем в группе нижнего квартиля ($p = 0,002$). Более высокие уровни sST2 были ассо-

циированы с развитием АГ (скорректированный ОР 1,22 при 95 % ДИ 1,05–1,42; $p = 0,01$) [65].

Таким образом, ассоциация sST2 и АГ изучалась в единичных экспериментальных и генетических исследованиях. Прогностическая ценность биомаркера для развития АГ оценивалась лишь в одном проспективном наблюдении, что не позволяет сделать обоснованные выводы и требует проведения специально спланированных наблюдательных исследований.

Натрийуретические пептиды

Семейство натрийуретических пептидов (НУП) включает гормоны (предсердный, В-типа и С-типа) и их рецепторы, осуществляющие физиологический контроль сердечно-сосудистых функций. Открытие НУП внесло фундаментальный вклад в понимание физиологической регуляции АД, функций миокарда и почек. Дисфункция системы НУП вовлечена в патогенез основных сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего сердечной недостаточности и АГ [66]. Участие системы НУП в развитии АГ и ее осложнений прежде всего связано с функционированием вариантных аллелей генов, кодирующих НУП и их рецепторы (преимущественно предсердного НУП — ПНУП), приводящим к подавлению модулирующего влияния системы НУП на уровень АД и ремоделирование органов-мишеней [67]. По экспериментальным данным, среди циркулирующих компонентов системы НУП ключевая роль регулятора системного АД отводится продуктам расщепления предшественника ПНУП и ферментам, регулирующим его процессинг: альфа-предшественнику ПНУП, корину, пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексинового типа 6 [67]. Однако их предсказательное значение в развитии стойкой АГ не установлено.

В одномоментном исследовании 2 082 пациента в возрасте старше 45 лет были стратифицированы в группы по уровню АД. Всем участникам определяли уровни ПНУП, мозгового НУП (МНУП) и N-концевых фрагментов их предшественников в крови. В сравнении с пациентами с нормальным АД у пациентов с предгипертензией уровни всех изучаемых компонентов системы НУП были ниже. При 1-й степени АГ отмечено дальнейшее снижение МНУП, при 2-й — его значительный рост. Авторы предположили, что недостаточный компенсаторный прирост НУП является одной из причин развития стойкой АГ [68].

Для оценки значимости МНУП в развитии АГ Н. Takase и соавторы (2008) провели проспективное исследование когорты нормотензивных пациентов ($n = 5026$, средний возраст 52,7 года). За период наблюдения (медиана 3,1 года) АГ сформировалась

у 23,4% женщин и 14,9% мужчин. Риск развития АГ в регрессионной модели Кокса с поправкой на известные ФР АГ возрастал в верхней квартили значений МНУП в сравнении с нижней. Однако после дополнительной поправки на исходное АД ассоциация МНУП с развитием АГ утрачивала статистическую значимость [69]. В другом проспективном наблюдении оценивалась прогностическая значимость N-концевого фрагмента предшественника МНУП (NT-proBNP) в развитии АГ среди 1 323 участников с исходно нормальным АГ. Медиана наблюдения составила 9,3 года. За этот период АГ вновь диагностирована у 466 пациентов. NT-proBNP не был ассоциирован с АГ (отношение коэффициентов заболеваемости на одно средне-квадратическое отклонение логарифма NT-proBNP 1,01, 95% ДИ 0,92–1,12) [70].

Как видно, несмотря на данные экспериментальных и генетических исследований об участии системы НУП в регуляции АД, прогностическое значение НУП в развитии АГ на сегодняшний день не доказано.

С внедрением в клиническую практику лекарственных средств, непосредственно влияющих на активность системы НУП, закономерно возрос интерес к НУП как потенциальным биомаркерам эффективности лечения АГ. При исследовании АД-снижающего действия сакубитрила/валсартана подавление активности неприлизина — эндопептидазы, расщепляющей НУП, — сопровождалось увеличением уровня ПНУП в крови на 13–18%. Однако выраженность прироста не зависела от дозы препарата и степени снижения АД [71]. В отличие от ПНУП, содержание в крови NT-proBNP при продолжительном (> 28 дней) приеме сакубитрила/валсартана снижалось, что можно объяснить меньшим напряжением стенки левого желудочка вследствие уменьшения постнагрузки и увеличения натрийуреза и диуреза. При этом взаимосвязи изменений офисного АД и уровня биомаркера в крови не были обнаружены [72, 73]. Таким образом, подходы к оценке гипотензивного ответа на прием сакубитрила/валсартана по динамике концентрации циркулирующих НУП в настоящее время не разработаны.

Сердечные тропонины

Сердечные тропонины (сТн) — кардиоспецифические белки, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике повреждения миокарда. С широким внедрением в клиническую практику высокочувствительных сТн (вч-сТн) стало очевидным, что острая ишемия/некроз миокарда являются далеко не единственной причиной повышения данных биомаркеров в крови. Согласно данным

В. Harvell и соавторов (2016), АГ явилась вероятной причиной повышения вч-сТн в 8% случаев [74]. У пациентов с гипертоническим кризом частота обнаружения повышенного вч-сТн достигает 31% [75]. Вероятными механизмами повышения сТн при АГ являются усиление апоптоза кардиомиоцитов вследствие перегрузки, растяжения, гипертрофии миокарда и избыточной симпатoadреналовой активации, усиление протеолитической деградации молекул сТн внутри кардиомиоцитов, высвобождение несвязанного пула сТн вследствие повышения проницаемости мембран кардиомиоцитов [76].

В единичных проспективных наблюдениях оценивались ассоциации вч-сТн и развития новых случаев АГ. Так, в когорте исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), состоящей из 6 516 человек, исходный уровень вч-сТн $T \geq 14$ нг/л был ассоциирован с 30% увеличением ОР развития АГ, по сравнению с вч-сТн < 5 нг/л [77]. Среди 5 152 пожилых пациентов (средний возраст 75 лет) той же когорты ARIC уровень вч-сТн $T \geq 14$ нг/л увеличивал шанс развития изолированной систолической АГ в 1,3 раза (95% ДИ 1,1–1,5) [78]. Механизмы такой взаимосвязи неясны. Предполагается, что вч-сТн может реагировать даже на минимальное повреждение миокарда, вызванное ранними доклиническими стадиями развития АГ, а именно предгипертензией, маскированной АГ или недостаточным снижением ночного АД [77]. Таким образом, доказательства предсказательной ценности вч-сТн для развития АГ получены в одном крупном проспективном исследовании.

Заключение

По результатам проспективных когортных исследований наиболее убедительные доказательства независимого прогностического значения в развитии АГ были получены для МК и биомаркеров воспаления, прежде всего СРБ. Прогностическая ценность sST2 и вч-сТн была доказана в единичных работах. В исследованиях менделевской рандомизации причинная роль МК и воспаления в развитии АГ не была подтверждена, свидетельства влияния ГЦ и витамина D на изучаемый исход оказались неоднозначными. В РКИ медикаментозное воздействие на потенциальные ФР (МК, СРБ, ГЦ) не сопровождалось снижением АД. Результаты РКИ с изучением терапии витамином D оказались противоречивыми. В целом отмечаются высокая гетерогенность результатов исследований и тесные ассоциации изучаемых факторов с общепризнанными ФР АГ (например, с возрастом, массой тела, уровнем гликемии), что затрудняет выявление истинных причинно-следственных связей.

Таким образом, с большой долей уверенности можно говорить о МК и СРБ как о потенциальных маркерах риска развития АГ. Однако ни один из рассмотренных циркулирующих биомаркеров не может считаться полноценным ФР АГ в связи с недостаточно высоким уровнем доказательности причинно-следственной связи с изучаемым событием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
4. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric acid and hypertension: prognostic role and guide for treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. doi:10.3390/jcm10030448
5. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583–594. doi:10.1093/ajh/hpaa044
6. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Петрова М. М., Артюхов И. П., Шальнова С. А. Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона Восточной Сибири. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):86–91. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-86-91 [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, Artyukhov IP, Shalnova SA. Relation of hyperuricaemia, renal function and arterial hypertension in a large region of the Eastern Siberia inhabitants. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):86–91. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-86-91. In Russian].
7. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Maljutina S, Tikhonoff V, Thijs L et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016;34(11):2147–2154. doi:10.1097/HJH.0000000000001077
8. Yang Y, Zhang X, Jin Z, Zhao Q. Association of serum uric acid with mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1084–1093. doi:10.1007/s11239-021-02453-z

9. 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. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
10. 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
11. Lee SW, Kim HC, Nam C, Lee HY, Ahn SV, Oh YA et al. Age-differential association between serum uric acid and incident hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(3):428–437. doi:10.1038/s41440-018-0168-4
12. Huang J, Sun Y, Niu K, Wan Z, Yao W, Gao Y et al. Does elevated serum uric acid level predict the hypertension incidence? A Chinese prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(6):498–504. doi:10.3109/10641963.2015.1013121
13. Kim W, Go TH, Kang DO, Lee J, Choi JY, Roh SY et al. Age and sex dependent association of uric acid and incident hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(4):1200–1208. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.015
14. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*. 2008;27(8):1133–1163. doi:10.1002/sim.3034
15. Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG, Hofman A, Stricker BH, Ikram MA et al. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2014;64(5):1061–1066. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757
16. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347: f4262. doi:10.1136/bmj.f4262
17. Wang L, Zhang T, Liu Y, Tang F, Xue F. Association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components: a Mendelian Randomization Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6238693. doi:10.1155/2020/6238693
18. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142–156. doi:10.1080/07853890.2016.1243803
19. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricaemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9): CD008652. doi:10.1002/14651858.CD008652.pub4
20. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ*. 2017;357: j2376. doi:10.1136/bmj.j2376
21. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):57. doi:10.1007/s11906-020-01059-9
22. Del Pinto R, Wright JT, Monaco A, Pietropaoli D, Ferri C. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001–2014. *J Hypertens*. 2020;38(1):150–158. doi:10.1097/HJH.0000000000002231
23. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):713–719. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.017
24. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:13–35. doi:10.2147/IBPC.S49958

25. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1–14. doi:10.1007/s10654-013-9874-z
26. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diab Endocrinol.* 2014;2(9):719–729. doi:10.1016/S2213-8587(14)70113-5
27. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* 2008;52(5):847–855. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
28. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(8):57. doi:10.1007/s11906-020-01059-9
29. 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 in common? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281. In Russian].
30. Abboud M. Vitamin D supplementation and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(4):1163. doi:10.3390/nu12041163
31. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(10):445–453. doi:10.1007/s11906-022-01204-6
32. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014;348: g2035. doi:10.1136/bmj.g2035
33. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C 677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1–10. doi:10.1016/j.ejmg.2014.10.004
34. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):867. doi:10.3390/ijms20040867
35. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2002;156(12):1105–1113. doi:10.1093/aje/kwf157
36. Рахматуллин А.Р., Кутлубаев М.А. Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий: частота и клинико-лабораторные корреляты. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259 [Rakhmatullin AR, Kutlubaev MA. Combination of hyperhomocysteinemia and hypertension in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries: the frequency, clinical and laboratory correlates. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259. In Russian].
37. Tamura T, Kuriyama N, Koyama T, Ozaki E, Matsui D, Kadomatsu Y et al. Association between plasma levels of homocysteine, folate, and vitamin B 12, and dietary folate intake and hypertension in a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18499. doi:10.1038/s41598-020-75267-3
38. Tao LX, Yang K, Wu J, Mahara G, Zhang J, Zhang JB et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(11):1624–1632. doi:10.1111/jch.13398
39. Wang Y, Chen S, Yao T, Li D, Wang Y, Li Y et al. Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One.* 2014;9(10):e108223. doi:10.1371/journal.pone.0108223
40. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):160–167. doi:10.1080/10641963.2016.1226888
41. Yang B, Fan S, Zhi X, He J, Ma P, Yu L et al. Interactions of homocysteine and conventional predisposing factors on hypertension in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(11):1162–1170. doi:10.1111/jch.13075
42. Borges MC, Hartwig FP, Oliveira IO, Horta BL. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian Randomization Study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):39–49. doi:10.3945/ajcn.115.116038
43. Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Wu B, Hu YQ. Evidence on the causal link between homocysteine and hypertension from a meta-analysis of 40 173 individuals implementing Mendelian Randomization. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(12):1879–1894. doi:10.1111/jch.13737
44. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The effect of high dose folic acid throughout pregnancy on homocysteine (Hcy) concentration and pre-eclampsia: a Randomized Clinical Trial. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154400. doi:10.1371/journal.pone.0154400
45. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635–647. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.013
46. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(1):107–117. doi:10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117 [Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AYU, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(1):107–117. doi:10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117. In Russian].
47. Lazaridis A, Gavrilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll-like receptors in the pathogenesis of essential hypertension. A forthcoming immune-driven theory in full effect. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3451. doi:10.3390/ijms22073451
48. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001;19(5):857–861. doi:10.1097/00004872-200105000-00004
49. Шальнова С.А., Жукова В.А., Метельская В.А., Девев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л. и др. Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(4):65–69. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-65-69 [Shalnova SA, Zhukova VA, Metelskaya VA, Deev AD, Khudyakov MB, Aleksandri AL et al. Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):65–69. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-65-69. In Russian].
50. Полякова О.А., Кириченко А.А., Бородин И.А. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с артериальной гипертензией. *Медицинский алфавит.* 2021;(1):44–48. doi:10.33667/2078-5631-2021-1-44-48 [Polyakova OA, Kirichenko AA, Borodin IA. Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged

individuals and their association with hypertension. *Medicinski Alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(1):44–48. doi:10.33667/2078-5631-2021-1-44-48. In Russian].

51. Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and arterial hypertension: from pathophysiological links to risk prediction. *Curr Med Chem*. 2015;22(23):2754–2761. doi:10.2174/0929867322666150420104727

52. Yavuzer H, Cengiz M, Yavuzer S, Riza Altıparmak M, Korkmaz B, Balci H et al. Procalcitonin and pentraxin-3: current biomarkers in inflammation in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016;30(7):424–429. doi:10.1038/jhh.2015.59

53. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945–2951. doi:10.1001/jama.290.22.2945

54. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001802. doi:10.1161/JAHA.115.001802

55. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686–692. doi:10.1136/heartjnl-2018-314216

56. Kong H, Qian YS, Tang XF, Zhang J, Gao PJ, Zhang Y et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertens Res*. 2012;35(10):1019–1023. doi:10.1038/hr.2012.89

57. Zanetti D, Gustafsson S, Assimes TL, Ingelsson E. Comprehensive investigation of circulating biomarkers and their causal role in atherosclerosis-related risk factors and clinical events. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(6):e002996. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002996

58. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377–384. doi:10.1093/eurheartj/ehu272

59. Alfaidi MA, Chamberlain J, Rothman A, Crossman D, Villa-Urriol MC, Hadoke P et al. Dietary docosahexaenoic acid reduces oscillatory wall shear stress, atherosclerosis, and hypertension, most likely mediated via an IL-1-mediated mechanism. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008757. doi:10.1161/JAHA.118.008757

60. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, Webb A, Harrison DG, Guzik TJ et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk: a Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertension*. 2020;75(2):477–482. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642

61. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome—there is meat on the bone. *J Clin Med*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270

62. Yin X, Cao H, Wei Y, Li HH. Alteration of the IL-33-sST2 pathway in hypertensive patients and a mouse model. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1664–1671. doi:10.1038/s41440-019-0291-x

63. Li L, Zhong D, Xie Y, Yang X, Yu Z, Zhang D et al. Blood microRNA 202–3p associates with the risk of essential hypertension by targeting soluble ST2. *Biosci Rep*. 2020;40(5):BSR20200378. doi:10.1042/BSR20200378

64. Wu F, Li L, Wen Q, Yang J, Chen Z, Wu P et al. A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering MiR-202–3p. *J Cell Mol Med*. 2017;21(7):1292–1299. doi:10.1111/jcmm.13058

65. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Vasan RS, Wang TJ et al. Soluble ST2 predicts elevated SBP in the

community. *J Hypertens*. 2013;31(7):1431–1436. doi:10.1097/HJH.0b013e3283611bdf

66. Forte M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Biondi Zoccai G et al. Cardiovascular pleiotropic effects of atrial natriuretic peptide. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3874. doi:10.3390/ijms20163874

67. Rubattu S, Forte M, Marchitti S, Volpe M. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):798. doi:10.3390/ijms20040798

68. Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, McKie P, Bellavia D et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1558–1565. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.049

69. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sato K et al. Does B-type natriuretic peptide predict the new onset of hypertension? *Hypertens Res*. 2008;31(9):1737–1744. doi:10.1291/hyres.31.1737

70. Nicoli CD, Plante TB, Long DL, Judd SE, McClure LA, Arora P et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and longitudinal risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):476–483. doi:10.1093/ajh/hpaa224

71. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255–1266. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8

72. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69(3):411–420. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556

73. Wang TD, Tan RS, Lee HY, Ihm SH, Rhee MY, Tomlinson B et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69(1):32–41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484

74. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, Weiss SJ, Oglesbee S, Sarangarm D et al. The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2016;34(2):145–148. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.037

75. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, Khan M, Rasool W, Aijaz T et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*. 2019;140: A16333. doi:abs/10.1161/circ.140.suppl_1.16333

76. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401. In Russian].

77. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364

78. Madan N, Lee AK, Matsushita K, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Selvin E et al. Relation of isolated systolic hypertension and pulse pressure to high-sensitivity cardiac troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in older adults (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2019;124(2):245–252. doi:10.1016/j.amjcard.2019.04.030

Информация об авторе

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: k.v.protasov@gmail.com.

Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Development, Head, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: k.v.protasov@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.124.2:616.12-008.46

Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности

**А. А. Семенкин, И. В. Друк, В. В. Потапов,
В. С. Сапроненко, А. В. Захарова**

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

Контактная информация:

Семенкин Александр Анатольевич,
ФГБОУ ВО ОмГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 12, г. Омск,
Россия, 644099.
E-mail: asemyonkin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.11.22 и принята к печати 16.11.22.

Резюме

Целью данного **обзора** является освещение патофизиологических механизмов последовательного формирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенностей диагностики и лечения ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ). АГ относится к основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается поражением органов-мишеней, среди которых особое значение имеет ГЛЖ. С одной стороны, формирование ГЛЖ является следствием увеличенной нагрузки на сердечную мышцу и нейрогуморальных стимулов, а с другой — независимым фактором риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта, аритмий и ХСН. Согласно данным Фремингемского исследования, АГ предшествует вновь развившейся сердечной недостаточности у 91 % пациентов с преобладанием ХСН с сохраненной ФВ. На сегодняшний день доказана возможность различных групп препаратов улучшать прогноз пациентов с АГ, ХСН со сниженной ФВ, вызывать регресс ГЛЖ. Однако возможности эффективного лечения пациентов с ХСН с сохраненной ФВ все еще остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Семенкин А. А., Друк И. В., Потапов В. В., Сапроненко В. С., Захарова А. В. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):138–149. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149

Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure

A. A. Semenkin, I. V. Druk, V. V. Potapov,
V. S. Sapronenko, A. V. Zakharova
Omsk State Medical University, Russia, Omsk

Corresponding author:
Aleksandr A. Semenkin,
Omsk State Medical University,
12 Lenin str., Omsk, Russia 644099.
E-mail: asemyonkin@mail.ru

Received 14 November 2022;
accepted 16 November 2022.

Abstract

Objective. The purpose of this review is to highlight the pathophysiological mechanisms of the sequential formation of left ventricular hypertrophy (LVH), left ventricular dysfunction and chronic heart failure (CHF) in patients with hypertension (HTN), diagnostic and therapeutical issues of CHF with both reduced and preserved ejection fraction (EF). HTN is the main risk factor for cardiovascular diseases and is accompanied by damage of target organs, among which LVH is of particular importance. On the one hand, development of LVH is the consequence of increased load on the heart muscle and neurohumoral stimuli, and on the other hand, it is an independent risk factor for myocardial infarction, stroke, cardiac arrhythmias and CHF. HTN precedes newly developed heart failure in 91 % of patients with a predominance of CHF with a preserved EF according to the Framingham Heart Study. To date, different drugs can improve the prognosis of patients with HTN, CHF with reduced EF and to induce LVH regression. However, the issues of effective treatment of patients with CHF with preserved EF are still insufficiently studied.

Key words: hypertension, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, ejection fraction, chronic heart failure

For citation: Semenkin AA, Druk IV, Potapov VV, Sapronenko VS, Zakharova AV. Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure. *Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(2):138–149. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смерти [1, 2]. С ней ассоциировано около 7,6 миллиона смертей ежегодно в мире [3]. В России распространенность АГ составляет около 30–44 % [4].

Формирование поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, головного мозга и почек) является важным патогенетическим звеном осложнений АГ [5]. Среди них особое значение имеет гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца, которая, по дан-

ным метаанализа С. Cuspidi и соавторов (2012), наблюдается в зависимости от выбранного критерия у 36–41 % пациентов с АГ [6]. Являясь независимым фактором риска смертности от ССЗ, ГЛЖ ассоциирована с повышенным риском развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, аритмий и хронической сердечной недостаточности (ХСН) как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [7–9]. Связь АГ и ГЛЖ с сердечной недостаточностью является актуальной проблемой, учитывая, что в развитых странах распространенность ХСН варьирует от 1 до 2 % от общего числа взрослого населения, среди которых более половины имеют ХСН с со-

храненной ФВ [10]. По данным Фремингемского исследования, АГ предшествует вновь развившейся сердечной недостаточности у 91 % пациентов с преобладанием ХСН с сохраненной ФВ [11]. В свою очередь, наличие ХСН у больных АГ определяет более высокий сердечно-сосудистый риск [5].

Не менее важны вопросы выбора тактики и эффективности терапии АГ при наличии ГЛЖ и ХСН. Не все классы препаратов, используемые при лечении АГ, одинаково влияют на имеющуюся ГЛЖ и способны улучшать прогноз при ХСН со сниженной ФВ, тогда как эффективность лечения ХСН с сохраненной ФВ до сих пор остается малоизученной проблемой.

Патофизиологические и клинические аспекты гипертрофии левого желудочка сердца при артериальной гипертензии

АГ-индуцированное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца может протекать в трех различных вариантах: концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическая ГЛЖ и эксцентрическая ГЛЖ [12], что определяется по показателям индекса массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ (табл. 1). При этом концентрическая ГЛЖ характеризуется увеличением диаметра кардиомиоцитов с утолщением стенок ЛЖ без изменения размеров полости, тогда как при эксцентрической ГЛЖ наблюдается увеличение длины кардиомиоцитов вследствие последовательного образования новых саркомеров, что сопровождается расширением полости ЛЖ [13]. Согласно классическим представлениям, развитие концентрической гипертрофии во многом определяется систолическим напряжением стенки ЛЖ в ответ на повышение артериального давления в аорте или ее жесткости, тогда как к эксцентрической гипертрофии ведет объемная перегрузка с повышением

диастолического напряжения стенки ЛЖ [14]. По данным отдельных исследований, концентрическая ГЛЖ не является наиболее частым геометрическим паттерном и встречается несколько реже, чем эксцентрическая ГЛЖ у пациентов с АГ [6]. Были отмечены гендерные особенности ремоделирования сердца у пациентов с АГ. Так, у лиц женского пола чаще развивается ГЛЖ, и ремоделирование происходит по концентрическому типу, а у лиц мужского пола преобладает эксцентрический тип ремоделирования [15].

Ремоделирование ЛЖ при АГ включает в себя сложное взаимодействие кардиомиоцитов, других клеток сердца (клеток эндотелия, фибробластов) и иммунной системы [16, 17]. Механическое растяжение активирует внутриклеточные сигнальные каскады, что приводит к экспрессии генов и синтезу белков (например, актина и миозина). Кроме того, данный адаптивный ответ опосредован также несколькими нейрогуморальными механизмами, включающими влияние катехоламинов, ренин-ангиотензиновой системы и факторов роста эндотелия и фибробластов [16, 17]. Так, например, в эксперименте на крысах с АГ симпатэктомию приводит к снижению артериального давления и нормализации массы ЛЖ [18].

Имеются данные, свидетельствующие о роли иммунной системы в патогенезе АГ-индуцированного поражения органов-мишеней. Дисбаланс в системе иммунитета и повышенные уровни провоспалительных цитокинов способствуют повреждению органов-мишеней у пациентов с АГ [19, 20]. Механическое растяжение миокарда и активация воспаления могут вызывать дифференцировку фибробластов в миофибробласты, которые способствуют фиброзу миокарда с увеличением продукции коллагена I и III типа. Фиброз миокарда впоследствии приводит к раз-

Таблица 1

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Геометрический вариант	ИММЛЖ	ОТС
Норма	$\leq 115 \text{ г/м}^2$ (мужчины) $\leq 95 \text{ г/м}^2$ (женщины)	$< 0,42$
Концентрическая гипертрофия	$> 115 \text{ г/м}^2$ (мужчины) $> 95 \text{ г/м}^2$ (женщины)	$> 0,42$
Эксцентрическая гипертрофия	$> 115 \text{ г/м}^2$ (мужчины) $> 95 \text{ г/м}^2$ (женщины)	$< 0,42$
Концентрическое ремоделирование	$\leq 115 \text{ г/м}^2$ (мужчины) $\leq 95 \text{ г/м}^2$ (женщины)	$> 0,42$

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка сердца; ОТС — относительная толщина стенки (толщина задней стенки левого желудочка $\times 2$ / конечный диастолический размер левого желудочка или толщина задней стенки левого желудочка + толщина межжелудочковой перегородки / конечный диастолический размер левого желудочка).

виту изменений сердца, опосредованных ГЛЖ: ХСН с сохраненной или сниженной ФВ, аритмиям и снижению резерва коронарного кровотока [21–23].

Независимо от проходимости эпикардиальных коронарных артерий, при ГЛЖ происходит снижение перфузии миокарда, как за счет несоответствия между увеличенной массой ЛЖ и перфузионной способностью коронарных артерий, так и по причине индуцированных АГ гипертрофии гладкомышечных клеток, периваскулярного фиброза и эндотелиальной дисфункции [24]. При помощи контрастной эхокардиографии было продемонстрировано снижение перфузии миокарда в эндокардиальных участках стенки ЛЖ у пациентов с концентрической ГЛЖ [25].

Таким образом, на клеточном уровне гипертрофия кардиомиоцитов сопровождается нарушениями энергетического метаболизма, сократительного цикла, взаимодействия возбуждения и сокращения, что, в свою очередь, может обеспечить дополнительную основу для формирования дисфункции ЛЖ.

Стоит также обозначить роль ГЛЖ как самостоятельного фактора риска в отношении прогноза пациентов с АГ. Связь между ГЛЖ, подтвержденной при помощи электрокардиографии, и смертностью от ССЗ была обнаружена более 50 лет назад [26, 27]. Аналогичным образом была подтверждена сильная связь между эхокардиографически выявленной ГЛЖ и заболеваемостью и смертностью от ССЗ [28]. Таким образом, традиционно ГЛЖ рассматривается не только как поражение органа-мишени при АГ, но и как независимый фактор риска ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца, ХСН, инсульт, внезапная сердечная смерть и смертность от ССЗ в целом [7], а также как предиктор прогрессирования хронической болезни почек [8].

Связь гипертрофии левого желудочка сердца с развитием сердечной недостаточности

Более 120 лет назад Уильям Ослер описал ГЛЖ как изначально компенсаторную реакцию, которая впоследствии сопровождается прогрессирующим появлением и усугублением симптомов ХСН и заканчивается смертью пациента из-за «дегенерации и ослабления сердечной мышцы» [29], что послужило принятию концепции гипертензивного ремоделирования ЛЖ и последовательной трансформации концентрической ГЛЖ в эксцентрическую.

АГ сама по себе является фактором риска развития нарушений расслабления сердца. В связи с этим некоторые авторы выделяют этапы формирования гипертензионного поражения сердца: АГ без ГЛЖ, но с наличием диастолической дисфункции ЛЖ; АГ с концентрической ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ; АГ с ГЛЖ и ХСН с сохраненной

ФВ; ХСН со сниженной ФВ и дилатацией ЛЖ [30]. Данная классификация подкрепляет идею о том, что концентрическая гипертрофия в большей степени связана с ХСН с сохраненной ФВ. Как упоминалось ранее, эксцентрическая гипертрофия встречается не реже, а может быть, и чаще, чем концентрическая у больных АГ. Фремингемское исследование подтвердило, что риск и тип ХСН зависят от геометрического паттерна ГЛЖ, при этом эксцентрическая ГЛЖ и концентрическая ГЛЖ, но не концентрическое ремоделирование ЛЖ предрасполагают к ХСН со сниженной и сохраненной ФВ соответственно после среднего периода наблюдения в 21 год [31].

В отличие от ХСН с сохраненной ФВ, механизмы развития систолической дисфункции и ХСН со сниженной ФВ при АГ являются более сложными. В обзоре М. Н. Drazner (2011) предлагает несколько путей развития ХСН со сниженной ФВ в результате АГ [32]. Во-первых, АГ может приводить к эксцентрической ГЛЖ, ее декомпенсации и снижению ФВ непосредственно или опосредованно за счет развившегося инфаркта миокарда. Во-вторых, АГ-индуцированная концентрическая ГЛЖ может трансформироваться так же непосредственно или опосредованно за счет инфаркта миокарда в эксцентрическую ГЛЖ, что впоследствии приведет к ХСН со сниженной ФВ. При этом варианты развития ХСН со сниженной ФВ через инфаркт миокарда являются наиболее распространенными. Непосредственное формирование ХСН со сниженной ФВ у пациентов с АГ происходит за счет длительного наличия ГЛЖ, микроваскулярной ишемии и фиброза даже при отсутствии симптомной ишемической болезни сердца [33].

Таким образом, как только развивается ГЛЖ, риск развития ХСН резко возрастает. Это утверждение верно как для ХСН с сохраненной ФВ, так и для ХСН со сниженной ФВ независимо от других факторов.

Критерии диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной, сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса

В современных рекомендациях предлагаются следующие упрощенные критерии для постановки диагноза ХСН с сохраненной ФВ: наличие симптомов и признаков ХСН (прежде всего — одышка, связанная с повышением давления в малом круге кровообращения); ФВ ЛЖ по Симпсону $\geq 50\%$; повышение уровня натрийуретического пептида и/или наличие по крайней мере одного из дополнительных критериев, таких как структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или увеличение левого предсердия) или инструментальные признаки диастолической дисфункции

**СТРУКТУРНЫЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ,
СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА /
ПОВЫШЕННОМ ДАВЛЕНИИ НАПОЛНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Параметр	Пороговые значения
ИММЛЖ	$\geq 95 \text{ г/м}^2$ (женщины), $\geq 115 \text{ г/м}^2$ (мужчины)
ОТС	$> 0,42$
Индекс объема левого предсердия	$> 34 \text{ мл/м}^2$
Соотношение E/e' в покое	> 9
NT-proBNP	$> 125 \text{ пг/мл}$ (синусовый ритм), $> 365 \text{ пг/мл}$ (фибриляция предсердий)
BNP	$> 35 \text{ пг/мл}$ (синусовый ритм), $> 105 \text{ пг/мл}$ (фибриляция предсердий)
Систолическое давление в легочной артерии	$> 35 \text{ мм рт. ст.}$
Скорость трикуспидальной регургитации в покое	$> 2,8 \text{ м/с}$

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); BNP — мозговой натрийуретический пептид.

и повышение давления наполнения ЛЖ (табл. 2), при этом в европейских и американских рекомендациях (2021 года и 2022 года соответственно), в отличие от отечественных рекомендаций 2020 года, повышение уровня натрийуретического пептида не является обязательным критерием [34–37]. Несмотря на то, что у большинства больных ХСН с сохраненной ФВ выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ, данное определение подразумевает, что при наличии у больного ГЛЖ и одышки мы вправе поставить диагноз ХСН с сохраненной ФВ даже при ее отсутствии, что указывает на признание существенной роли ГЛЖ в развитии ХСН. Однако практическое применение приведенных критериев вызывает определенные трудности. Так, наличие одышки у пациента с АГ, ГЛЖ и/или диастолической дисфункцией не обязательно является следствием ХСН и требует исключения внесердечных заболеваний со схожей симптоматикой. Более того, первый функциональный класс ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) подразумевает, что симптомы ХСН появляются при значительных нагрузках, которые может не испытывать пациент с АГ, ГЛЖ и диастолической дисфункцией. В связи с этим возникает вопрос, где провести черту между структурными изменениями сердца и дисфункцией ЛЖ и ХСН с сохраненной ФВ. В свою очередь, выявление инструментальных признаков диастолической дисфункции (о чем речь пойдет ниже) у пациента с клиническими проявлениями ХСН далеко не всегда возможно в рутинной клинической практике. Поэтому представляется, что критерии диагностики ХСН с сохраненной ФВ в перспективе могут быть модифицированы.

В настоящее время наиболее распространенным инструментом для неинвазивного изучения диастолической функции является современная доплероэхокардиография, которая располагает достаточно широким набором технологий (от всех видов доплерографических показателей до расчета деформации миокарда) для оценки состояния этой фазы сердечной деятельности. Эхокардиографическое изучение диастолической функции ЛЖ является неотъемлемой частью обычного обследования пациентов с симптомами одышки или сердечной недостаточности [38].

Нормальная диастолическая функция ЛЖ — это его способность вместить необходимый для последующего выброса объем крови без повышения давления в левом предсердии выше 14 мм рт. ст. Она зависит от целого ряда факторов: релаксации миокарда, камерной и миокардиальной жесткости, наличия участков фиброза, ишемии, некроза или воспаления, состояния листков перикарда и других [39–43]. Диастолическая дисфункция ЛЖ по тяжести течения может проявляться в виде следующих вариантов:

1. Нарушение релаксации — протекает без повышения давления наполнения ЛЖ.
2. Псевдонормальный тип — сопровождается повышением давления наполнения ЛЖ.
3. Рестриктивный тип — сопровождается значительным повышением давления наполнения ЛЖ. При этом выделяют обратимый (при сохранении реакции трансмитрального кровотока на пробу Вальсальвы) и необратимый (при отсутствии изменений трансмитрального кровотока на пробу Вальсальвы) варианты рестриктивного типа [38].

Стандартное доплеровское ультразвуковое исследование помогает достаточно точно оценить несколько показателей диастолической функции по кривой трансмитрального притока: пик Е — максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ; пик А — максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ; DT — время замедления раннего диастолического наполнения, то есть время от пика скорости Е до конца Е-волны; IVRT — время изоволюмического расслабления; соотношение Е/А [42].

Комбинированный индекс Е/А — соотношение скоростей пиков Е и А трансмитрального кровотока предложен I. Van Dam и соавторами в 1988 году [44]. При нарушении расслабления ЛЖ снижение давления в нем во время диастолы замедляется, что в свою очередь приводит к снижению скорости раннего наполнения (пик Е). Вследствие этого компенсаторно происходит увеличение объема наполнения и скорости сокращения левого предсердия (пик А) для адекватного наполнения ЛЖ.

Однако при исследовании состояния диастолической функции ЛЖ наличие у пациента митральной регургитации более чем II степени, аортальной регургитации выше II степени, тахикардии с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, фибрилляции/трепетания предсердий или митрального стеноза ограничивает применение метода импульсной доплер-эхокардиографии [45].

Следующий набор параметров для оценки диастолической функции ЛЖ и дифференциальной диагностики при его дисфункции получают с помощью тканевого доплера митрального кольца, или доплеровской визуализации тканей (tissue Doppler imaging, TDI) — сравнительно нового направления неинвазивной оценки функции миокарда. TDI представляет собой наиболее интересное и перспективное направление в кардиологии, которое позволяет измерять низкие скорости, генерируемые движением миокарда стенок [40].

По данным М. Н. Алехина (2006), TDI отражает суммарную скорость движения миокарда в каждый момент времени. Данная скорость складывается из нескольких разнонаправленных составляющих. Прежде всего, это собственно сокращение и расслабление миокарда. В систолу базальные и средние сегменты ЛЖ движутся внутрь полости по направлению к верхушке. Апикальные сегменты также движутся внутрь, но не к основанию сердца, а к условной точке — его геометрическому центру, который расположен между второй и третьей частями длинной оси (69 % расстояния от основания до верхушки). В систолу сердце ротируется и движется в грудной клетке к датчику, в диастолу — от датчика, при этом

верхушка сравнительно малоподвижна, а основание активно смещается к верхушке в систолу и опускается в диастолу [40].

Доказано, что использование импульсно-волновой (Pulsed Wave, PW) TDI не только дает возможность установить стадию диастолической дисфункции ЛЖ и отличить нормальный спектр диастолического наполнения желудочков от псевдонормального, но и помогает дифференцировать патологические нарушения диастолической функции от физиологических возрастных [46].

Метод TDI наиболее информативен при исследовании движения из апикальной четырехкамерной позиции. В этой позиции возможен адекватный анализ характера продольного движения миокарда в плоскости луча. Нормальный тканевой доплеровский спектр состоит из систолической волны s' (над базовой линией) и двух диастолических волн — e' и a' (ниже базовой линии). Исследование скорости движения митрального кольца в режиме тканевого доплера проводят, устанавливая последовательно контрольный объем на септальную и латеральную точки фиброзного кольца митрального клапана. На основании полученных показателей трансмитрального потока крови и тканевого доплера движения митрального кольца может быть рассчитано соотношение E/e' .

Для получения дополнительных показателей диастолической функции с помощью PW доплера может быть оценен венозный кровоток в легочной вене при условии адекватной ее визуализации [42]. При этом в трансторакальной эхокардиографии рекомендуемой позицией также считается апикальная четырехкамерная позиция. Контрольный объем импульсно-волнового доплера устанавливают на 1 см от границы впадения правой легочной вены и левого предсердия. Результирующая спектрограмма у здорового человека состоит из систолической волны легочной вены (S), которая больше, чем диастолическая волна (D) в направлении кровотока к предсердиям. По окончании диастолы часто можно увидеть ретроградную волну (AR).

Особенностью нормального рисунка кровотока легочной вены является то, что у многих молодых людей и спортсменов наблюдается соотношение $S < D$. Это связано с увеличением кровотока в легочной вене во время диастолы из-за мощного всасывающего эффекта во время фазы раннего быстрого наполнения [39]. Параметрами, используемыми в диастолической оценке, являются пиковая скорость волны S легочной вены, пиковая скорость волны D легочной вены, продолжительность волны AR легочной вены, отношение S/D (при использовании соответствующих интегралов скорости и времени).

Систолический компонент, в свою очередь, состоит из двух пиков. Пик AR (под базовой линией) возникает в результате систолы левого предсердия. Для оценки диастолической функции ЛЖ нужно обращать внимание на интегралы линейной скорости, при этом S в норме должен преобладать над D, а фракция систолического наполнения левого предсердия обычно превышает 60 % [40].

Кроме вышеуказанного, предложены следующие дополнительные параметры, играющие важную роль в оценке диастолической дисфункции ЛЖ:

- индекс максимального объема левого предсердия;
- систолическая скорость струи трехстворчатой регургитации;
- использование пробы Вальсальвы для динамической оценки обратимости скоростей E/A трансмитрального потока [38].

Расчет объема левого предсердия получают в конце диастолы предсердий методом дисков и соотносят его к площади поверхности тела пациента. Систолическая скорость струи трехстворчатой регургитации измеряется в непрерывноволновом режиме Допплера в апикальной четырехкамерной позиции.

При оценке диастолической дисфункции ЛЖ также используют такие параметры, как скорость распространения раннего наполнения propagation velocity (Vp), время изоволюмического расслабления (IVRT) и интервал времени T E/e'. Для определения Vp используют цветовой M-режим. Для этого необходимо измерение скорости наклона потока в направлении трансмитрального притока в 4 см от

митрального клапана в ЛЖ. Время изоволюмического расслабления IVRT измеряют с помощью CW (ContinuousWave) доплера в выходном тракте ЛЖ при одновременной оценке конца аортального кровотока и начала митрального кровотока. Интервал времени T E/e' определяется между пиком зубца R комплекса QRS и пиком скорости E и вычитанием от интервала между комплексом QRS и вершиной e' для получения дополнительной информации по отношению E/e' в некоторых группах пациентов [38, 42].

Рекомендованы следующие значения параметров для характеристики повышения давления наполнения: индекс объема левого предсердия (LA volume index) более 34 мл/м²; повышенная скорость трехстворчатой регургитации более 2,8 м/с; средняя E/e' более 9 [38]. Кроме того, в пользу нормального давления наполнения говорит кривая легочного венозного притока, где VTI систолы превышает VTI диастолы [39]. Допплеровские признаки, используемые при клинической оценке диастолической функции ЛЖ, представлены в таблице 3 [38, 47, 48].

Диагностика ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ представляет меньше затруднений. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, для постановки диагноза необходимы два критерия: наличие симптомов и признаков ХСН, а также ФВ ЛЖ по Симпсону $\leq 40\%$ в случае сниженной ФВ и 41–49 % в случае умеренно сниженной ФВ [34, 35].

Таблица 3

ДОППЛЕРОВСКИЕ ПРИЗНАКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	Норма	Нарушение расслабления (Тип I)	Псевдонормализация (Тип II)	Рестриктивное наполнение (Тип III)
E/A	> 1	< 1	1–2	> 2
DT (мс)	160–220	> 220	150–200	< 150
IVRT (мс)	70–90	> 95	60–95	< 60
S/D	1,3–1,5	1,6–2,0	< 1	0,4
A (м/с)	0,22–0,32	0,21–0,28	> 0,35	> 0,25
Em (см/с)	> 8	< 8	< 8	< 5
E/Em	< 8	–	–	> 16

Примечание: E/A — отношение максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего предсердного наполнения ЛЖ; DT — время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; S/D — отношение систолической волны легочной вены к диастолической волне; A — максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ; Em — максимальная скорость движения кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения; E/Em — отношение максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения.

Терапевтические аспекты у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка сердца и хронической сердечной недостаточностью

Учитывая, что ХСН является практически необратимым синдромом и с течением времени наблюдается прогрессирующее утяжеление симптомов с развитием фатального исхода, наиболее эффективным терапевтическим подходом является первичная профилактика до начала патологического ремоделирования и ХСН. Было доказано, что лечение АГ способствует регрессу ГЛЖ и снижает риск развития сердечной недостаточности [49]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА) при лечении пациентов с АГ способствует обратному развитию АГ-индуцированного поражения органов-мишеней, в том числе ГЛЖ [50]. В терапии АГ широко используются блокаторы кальциевых каналов (БКК), которые также способствуют регрессу ГЛЖ [51]. В меньшей степени таким же эффектом обладают и бета-адреноблокаторы (ББ) [51]. Была доказана эффективность тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазида) в отношении снижения массы миокарда ЛЖ [52], однако такие диуретики, как хлорталидон, индапамид и калийсберегающие диуретики, согласно данным метаанализа, снижают массу миокарда ЛЖ намного эффективнее, чем гидрохлоротиазид [53]. Перечисленные группы препаратов являются основными для лечения АГ и доказанно улучшают сердечно-сосудистый прогноз при данной патологии, а ББ и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — и при ХСН со сниженной ФВ, однако их эффективность при лечении ХСН с сохраненной ФВ остается под вопросом.

Ингибирование РААС при помощи ИАПФ или БРА улучшает диастолическую дисфункцию за счет уменьшения вазоконстрикции и перегрузки объемом в дополнение к регрессу ГЛЖ и фиброза миокарда, которые могут возникать при повышенной активности РААС [54]. Исследование влияния лизиноприла на массу ЛЖ и диастолическую функцию (соотношение Е/А) показало, что при 2-летнем наблюдении у пациентов с АГ и диастолической дисфункцией, получавших лизиноприл, уменьшилась масса ЛЖ и улучшилась диастолическая функция [55]. В исследовании HKDHFIS как рамиприл, так и ирбесартан улучшили диастолическую функцию после 1 года наблюдения у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью [56]. Исследование SILVHIA показало, что после 48 недель лечения ирбесартаном у пациентов с АГ также наблюдалось улучшение показателей диастолической функции [57]. В исследо-

вании LIFE прием лозартана был ассоциирован со снижением массы ЛЖ и частичной нормализацией нескольких параметров диастолического наполнения ЛЖ у пациентов с АГ [58]. Однако исследование VALIDD не выявило преимуществ валсартана по сравнению с плацебо в отношении маркеров диастолической релаксации [59].

Хотя существует большое количество данных, подтверждающее улучшение диастолической функции у пациентов с АГ или диастолической ХСН, но прогностическую пользу от этих изменений еще предстоит выяснить. Через 1 год наблюдения ни рамиприл, ни ирбесартан не улучшили физическую работоспособность или показатели тестов с 6-минутной ходьбой у пациентов с диастолической ХСН в исследовании HKDHFIS [56]. В исследовании I-PRESERVE ирбесартан не показал снижения смертности от всех причин или количества госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам при 49,5-месячном наблюдении [60]. После 4,6-летнего наблюдения ни лозартан, ни атенолол не снижали совокупную частоту инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности в исследовании LIFE, однако нормальная диастолическая функция во время лечения была связана со снижением риска госпитализаций [61].

Исходя из механизма действия, ББ потенциально могут приносить пользу пациентам с диастолической дисфункцией. ББ замедляют частоту сердечных сокращений, увеличивают время наполнения ЛЖ и снижают артериальное давление, что может улучшить диастолическую функцию [62]. Также было показано, что тахикардия вредна для пациентов с диастолической дисфункцией, поскольку повышенная частота сердечных сокращений уменьшает период диастолического наполнения, что приводит к уменьшению времени для расслабления ЛЖ [63]. Эти концепции были подтверждены в вышеупомянутом исследовании SILVHIA, которое показало, что после 48 недель лечения атенололом у пациентов с диастолической дисфункцией и АГ наблюдалось улучшение показателей диастолической функции [57]. Другое исследование также показало, что после 6 месяцев лечения атенололом или небивололом у пациентов с АГ и диастолической дисфункцией уменьшилась масса ЛЖ и улучшилось соотношение Е/А [64]. Однако небиволол не показал снижения смертности от всех причин или количества госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам [65].

В исследовании ELVERA применение амлодипина у пациентов с АГ привело к уменьшению массы ЛЖ и улучшению диастолической функции при 2-летнем наблюдении [55]. В исследовании ASCOT пациенты с АГ и диастолической дисфункцией по-

лучали амлодипин в комбинации с периндоприлом, и через 1 год наблюдения у них улучшились параметры диастолического наполнения [66], однако долгосрочные эффекты БКК на исходы у пациентов с диастолической дисфункцией остаются неизученными.

Альдостерон играет роль в генезе гипертрофии и фиброза миокарда, усиливая при этом диастолическую дисфункцию ЛЖ, а антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) предотвращают гипертрофию и фиброз миокарда. Имеются данные исследований, что лечение эплереноном связано со снижением уровня проколлагена, а не только со снижением артериального давления [67]. Это свидетельствует об антифибротическом эффекте данного препарата и дополнительном возможном положительном влиянии на ремоделированный миокард ЛЖ. По данным метаанализа, применение АМКР у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, хотя и было связано с улучшением диастолической функции, не приводило к улучшению качества жизни и физической работоспособности [68].

Такие группы лекарственных средств, как ИАПФ, БРА, ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибиторы, ББ, АМКР, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), относятся к лекарственным средствам, улучшающим прогноз пациентов с ХСН со сниженной ФВ [34]. Большинство данных групп препаратов рекомендованы и в лечении АГ, что позволяет использовать их с двойной целью. Однако на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные об их эффективности в отношении прогноза пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и необходимости изменения базовой терапии АГ при развитии диастолической дисфункции и ХСН с сохраненной ФВ.

В недавнем исследовании оценивалась эффективность ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ($> 40\%$). В исследование входило 6263 человека (из них АГ была у 88% и 89,3% пациентов в основной группе и группе плацебо соответственно). Первичная конечная точка наблюдалась у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Различия по конечной точке были достигнуты в основном за счет уменьшения вероятности ухудшения течения ХСН, тогда как различий по кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин получено не было. Результаты были аналогичны как среди пациентов с ФВ $\geq 60\%$, так и среди пациентов с ФВ $< 60\%$, [69]. Особенностью критериев включения в данное исследование было участие пациентов с ранее сниженной ФВ (около

20% в обеих группах сравнения), в связи с чем сложно перенести эти результаты на пациентов с ХСН только с наличием диастолической дисфункции ЛЖ. Похожие данные были получены с другим представителем этого класса — эмпаглифлозином также у пациентов с ФВ более 40% [70]. Использование ингибиторов НГЛТ-2 при ХСН с сохраненной ФВ одобрено в клинических рекомендациях АНА/ACC/HFSA 2022 года с уровнем доказательности IIa [71]. Тем не менее остаются вопросы, на каком этапе к стандартной терапии АГ могут быть добавлены эти препараты, и есть ли необходимость менять текущий режим лечения.

Заключение

ГЛЖ сердца, сама по себе во многом определяющая прогноз АГ, является важным предиктором развития ХСН. Начало клинических проявлений ХСН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ драматически ухудшает перспективы больных АГ. В то время как терапевтические стратегии у больных ХСН со сниженной ФВ довольно хорошо разработаны, возможности эффективной терапии ХСН с сохраненной ФВ до настоящего момента остаются крайне ограниченными, что подчеркивает важность раннего выявления и лечения АГ до развития ГЛЖ и формирования ХСН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–1911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
2. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223–237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management

- of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
6. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–349. doi:10.1038/jhh.2011.104
 7. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):153–167. doi:10.1016/j.pcad.2009.05.002
 8. Boner G, Cooper ME, McCarroll K, Brenner BM, de Zeeuw D, Kowey PR et al. Adverse effects of left ventricular hypertrophy in the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1980–1987. doi:10.1007/s00125-005-1893-1
 9. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049–1052. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015
 10. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–1356. doi:10.1002/ehj.1858
 11. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc*. 1996;275(20):1557–1562.
 12. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577–605. doi:10.1093/ehjci/jev076
 13. Frohlich ED, Susic D. Pressure overload. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):21–32. doi:10.1016/j.hfc.2011.08.005
 14. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 2-Volume Set. Boston: Elsevier Health Sciences; 2011.
 15. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. The influence of sex on left ventricular remodeling in arterial hypertension. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):905–914. doi:10.1007/s10741-019-09803-3
 16. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79(1):215–262. doi:10.1152/physrev.1999.79.1.215
 17. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2015;117(1):89–98. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305349
 18. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension*. 2010;55(2):270–276. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142042
 19. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108(24):2993–2999. doi:10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
 20. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149–154. doi:10.1038/sj.jhh.1001785
 21. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G et al. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):549–558. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
 22. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88(3):993–1003. doi:10.1161/01.cir.88.3.993
 23. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317(13):787–792. doi:10.1056/NEJM198709243171302
 24. Galderisi M, Capaldo B, Sidiropoulos M, D'Errico A, Ferrara L, Turco A et al. Determinants of reduction of coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus or arterial hypertension without angiographically determined epicardial coronary stenosis. *Am J Hypertens*. 2007;20(12):1283–1290. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.08.005
 25. Lønnebakken MT, Rieck AE, Gerdtts E. Contrast stress echocardiography in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:33. doi:10.1186/1476-7120-9-33
 26. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1969;71(1):89–105. doi:10.7326/0003-4819-71-1-89
 27. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1970;72(6):813–822. doi:10.7326/0003-4819-72-6-813
 28. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561–1566. doi:10.1056/NEJM199005313222203
 29. Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D. Appleton. 1892;624–626.
 30. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):543–551. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012
 31. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):117–122. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.028
 32. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327–334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
 33. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. *Circ J*. 2016;80(3):555–564. doi:10.1253/circj.CJ-16-0062
 34. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian].
 35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 36. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670–679. doi:10.1093/eurheartj/ehq426
 37. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–2550. doi:10.1093/eurheartj/ehm037
 38. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. doi:10.1093/ehjci/jew082

39. Pinnell J, Turner S, Howell S. Cardiac muscle physiology. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2007;7(3):85–88. doi:10.1093/bjaceaccp/mkm013
40. Алехин М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М.: Инсвязиздат; 2006. 104 с. [Alekhin MN. Tissue doppler in clinical echocardiography. M.: Insviazizdat; 2006. P. 104. In Russian].
41. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–1393. doi:10.1161/hc1102.105289
42. Розыходжаева Д. А., Розыходжаева Г. А. Современные эхокардиографические рекомендации по оценке диастолической функции левого желудочка. В: Проблемы и перспективы современной кардиологии под ред. Волкова В. П. Новосибирск: АНС СибАК; 2017. с. 9–25 [Rozykhodzhaeva DA, Rozykhodzhaeva GA. Modern echocardiographic recommendations for evaluating the diastolic function of the left ventricle. In: Volkova VP editor. Problems and prospects of modern cardiology. Novosibirsk: ANS SibAK. 2017. p. 9–25. In Russian].
43. Пристром М. С., Сушинский В. Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. *Медицинские новости*. 2008;12:17–19 [Pristrom MS, Sushinskii VE. Diastolic myocardial dysfunction: diagnosis and approaches to treatment. *Meditsinskie Novosti = Medical News*. 2008;12:17–19. In Russian].
44. Van Dam I, Fast J, de Boo T, Hopman J, Van Oort A, Heringa A et al. Normal diastolic filling patterns of the left ventricle. *Eur Heart J*. 1988;9(2):165–171. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062470
45. Машина Т. В., Голухова Е. З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). *Креативная кардиология*. 2014;4:43–52 [Mashina TV, Golukhova EZ. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation: pathogenetic mechanisms and modern ultrasound estimation techniques (an analytical review). *Kreativnaya Kardiologiya = Creative Cardiology*. 2014;4:43–52. In Russian].
46. Бокерия Л. А., Скопин И. Н., Голухова Е. С., Мироненко В. А., Машина Т. В., Куц Э. В. Дилатационное поражение левого желудочка. Вопросы нозологии, диагностики и лечения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2005;4(4):31–37 [Bokeria LA, Skopin II, Golukhova EZ, Mironenko VA, Mashina TV, Kuts EV. Left ventricle dilatational lesion. Problems of nosology, diagnostics, and treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences*. 2005;4(4):31–7. In Russian].
47. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:9. doi:10.1186/1476-7120-3-9
48. Камышникова Л. А., Ефремова О. А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности — основные диагностические параметры и критерии тяжести. *Научные ведомости*. 2009;4(59):9–13 [Kamyshnikova LA, Efremova OA. Diastolic dysfunction in chronic heart failure — the main diagnostic parameters and severity criteria. *Nauchnye Vedomosti = Scientific Bulletin*. 2009;4(59):9–13. In Russian].
49. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214–1218. doi:10.1016/0735-1097(95)00606-0
50. Zanchetti A. Hypertension: cardiac hypertrophy as a target of antihypertensive therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(2):66–67. doi:10.1038/nrcardio.2009.229
51. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy: impact of calcium channel blocker therapy. *Am J Med*. 1991;90(5A):27S–31S. doi:10.1016/0002-9343(91)90482-d
52. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Edelman JM, Dahlöf B et al. Greater regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010;23(7):786–793. doi:10.1038/ajh.2010.65
53. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(10):1507–1515. doi:10.1111/jch.13386
54. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol*. 2010;160(6):1273–1292. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00750.x
55. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303–309. doi:10.1097/00004872-200102000-00018
56. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573–580. doi:10.1136/hrt.2007.117978
57. Müller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*. 2006;19(9):927–936. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.02.009
58. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105(9):1071–1076. doi:10.1161/hc0902.104599
59. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9579):2079–2087. doi:10.1016/S0140-6736(07)60980-5
60. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456–2467. doi:10.1056/NEJMoa0805450
61. Wachtell K, Palmieri V, Gerds E, Bella JN, Aurigemma GP, Papademetriou V et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy and systemic hypertension (the LIFE Study). *Am J Cardiol*. 2010;106(7):999–1005. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.032
62. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med*. 1992;117(6):502–510. doi:10.7326/0003-4819-117-6-502
63. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503–1508. doi:10.1161/hc1202.105290
64. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension.

A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):621–627. doi:10.1016/s1388-9842(03)00054-0

65. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215–225. doi:10.1093/eurheartj/ehi115

66. Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, O'Brien E, Chaturvedi N, Poulter NR et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1875–1881. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.084

67. Schneider A, Schwab J, Karg MV, Kalizki T, Reinold A, Schneider MP et al. Low-dose eplerenone decreases left ventricular mass in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(5):1086–1092. doi:10.1097/HJH.0000000000001264

68. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular diastolic function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Vessels.* 2019;34(4):597–606. doi:10.1007/s00380-018-1279-1

69. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286

70. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038

71. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063

Информация об авторах

Семенкин Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3786-9995;

Друк Инна Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8317-7765;

Потапов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3823-7367;

Сапроненко Владимир Сергеевич — ординатор 1-го года обучения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID : 0000-0002-4462-569X;

Захарова Арина Валерьевна — ординатор 1-го года обучения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0009-0006-9527-2608.

Author information

Aleksandr A. Semenkin, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course), Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-3786-9995;

Inna V. Druk, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate

Course), Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0001-8317-7765;

Viktor V. Potapov, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course), Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-3823-7367;

Vladimir S. Sapronenko, MD, First-Year Resident, Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-4462-569X;

Arina V. Zakharova, MD, First-Year Resident, Omsk State Medical University, ORCID: 0009-0006-9527-2608.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 578.834.1+616.12-008.331.1

Клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией

А. А. Абилябаева¹, А. С. Тарабаева¹, Г. М. Идрисова¹,
Р. А. Егембердиева¹, А. К. Абдрахманова²,
А. М. Садыкова¹, А. К. Дуйсенова¹

¹ Казахский национальный медицинский университет
имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

² Городская клиническая инфекционная больница
имени И. Жекеновой, Алматы, Республика Казахстан

Контактная информация:

Абилябаева Арайлым Асылхановна,
Казахский национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова,
ул. Толе Би, д. 94, г. Алматы,
Казахстан, 050012.
E-mail: arailym2686@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.10.22 и принята к печати 22.11.22.

Резюме

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные показатели COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) и ее влияние на течение основного заболевания. **Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 940 пациентов с COVID-19. Статистический анализ проводился методом таблиц сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Бонферрони, также использовались множественный логистический регрессионный анализ и ROC-анализ. **Результаты.** В группе больных COVID-19 с АГ выявлен ряд отличий по сравнению с группой больных без АГ в анамнезе. В группе исследования преобладали женщины, лица старше 65 лет, больные с тяжелым течением COVID-19. Из сопутствующих заболеваний у них чаще встречались сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и хронические заболевания почек. В группе больных с АГ чаще отмечались лейкоцитоз и повышенный уровень глюкозы в крови, а также при поступлении чаще регистрировались пневмония, одышка и низкий уровень сатурации ($p \leq 0,05$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что наличие ишемической болезни сердца (отношение шансов (ОШ) = 3,492, 95 % доверительный интервал (ДИ): 2,016–6,048), лейкоцитоз (ОШ = 1,779, 95 % ДИ: 1,031–3,071) и низкая сатурация крови кислородом (ОШ = 3,265, 95 % ДИ: 1,996–5,341) были статистически значимо связаны с тяжелым течением COVID-19 у больных с АГ. ROC-анализ показал, что суммарная комбинация выявленных факторов повышает их степень связи с тяжелым течением COVID-19 у больных с АГ ($AUC = 0,766$). **Выводы.** 1. Некоторые показатели госпитализированных больных COVID-19 с АГ отличаются по сравнению с больными, у которых АГ в анамнезе отсутствует. 2. Факторы, ассоциированные с формированием тяжелого течения COVID-19 у лиц с АГ, не отличаются от таковых в общей популяции больных COVID-19. 3. Наиболее сильную связь с тяжелым течением COVID-19 у больных с АГ показали низкий уровень сатурации крови кислородом и наличие сопутствующей ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, артериальная гипертензия, тяжелое течение

Для цитирования: Абилябаева А. А., Тарабаева А. С., Идрисова Г. М., Егембердиева Р. А., Абдрахманова А. К., Садыкова А. М., Дуйсенова А. К. Клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):150–163. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-150-163

Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in hospitalized hypertensive patients

A. A. Abilbayeva¹, A. S. Tarabayeva¹, G. M. Idrisova¹,
R. A. Yegemberdiyeva¹, A. K. Abdrakhmanova²,
A. M. Sadykova¹, A. K. Duisenova¹

¹ Kazakh National Medical University named after
S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

² City Clinical Infectious Hospital named after I. Zhekenova,
Almaty, Republic of Kazakhstan

Corresponding author:

Arailym A. Abilbayeva,
Kazakh National Medical University
named after S. D. Asfendiyarov,
94 Tole Bi str., Almaty,
050012 Republic of Kazakhstan.
E-mail: arailym2686@gmail.com

Received 16 October 2022;
accepted 22 November 2022.

Abstract

Objective. To identify clinical and laboratory differences of COVID-19 in patients with hypertension (HTN), as well as to identify factors associated with its severe course in these patients. **Design and methods.** A retrospective analysis of case histories of 940 patients with COVID-19 was performed. Statistical analysis was carried out by the method of contingency tables using Pearson's Chi-square test with Bonferroni correction, multiple logistic regression analysis and ROC-analysis were also applied. **Results.** The group of patients with COVID-19 and HTN showed a number of significant differences compared with the group of patients without HTN history. The study group was characterized by higher rates of females, people over 65, patients with severe COVID-19. They were more likely to have diabetes mellitus, coronary heart disease, and chronic kidney disease. On admission, in the group of HTN patients, leukocytosis and elevated blood glucose levels were more common, as well as pneumonia, shortness of breath and low saturation ($p \leq 0,05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the presence of coronary heart disease (odds ratio (OR) = 3,492, 95% confidential interval (CI): 2,016–6,048), leukocytosis (OR = 1,376, 95% CI: 1,540–7,703), thrombocytopenia (OR = 1,779, 95% CI: 1,031–3,071) and low SpO₂ saturation (OR = 3,265, 95% CI: 1,996–5,341) were associated with severe COVID-19 in hypertensive patients. ROC-analysis showed that the combination of the identified factors increases power of their association with the severe COVID-19 in HTN patients (AUC = 0,766). **Conclusions.** 1. Some indicators of hospitalized COVID-19 patients with HTN are different compared to patients with no HTN history. 2. Factors associated with severe COVID-19 in individuals with HTN do not differ from those in the general population of COVID-19 patients. 3. Severe COVID-19 in patients with HTN was strongly associated with the low SpO₂ saturation and the presence of concomitant coronary heart disease.

Key words: COVID-19, risk factors, hypertension, severe course

For citation: Abilbayeva AA, Tarabayeva AS, Idrisova GM, Yegemberdiyeva RA, Abdrakhmanova AK, Sadykova AM, Duisenova AK. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in hospitalized hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):150–163. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-150-163

Введение

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2019 году, существенно усилила нагрузку на системы здравоохранения всех стран, в первую очередь затронув стационары и службу реаниматологии [1].

К текущему моменту выявлено множество факторов (демографических, институциональных, клинико-лабораторных и других), способствующих утяжелению течения COVID-19, как самостоятельно, так и в совокупности в популяции больных COVID-19 [2].

В то же время популяция больных COVID-19 неоднородна, и при наличии сопутствующих заболеваний вклад ранее выявленных факторов в утяжеление течения заболевания может различаться. В связи с этим необходимо изучение особенностей течения COVID-19 в группах больных с наличием различных фоновых заболеваний, а также факторов, ассоциированных с его тяжелым течением при каждом заболевании. Это будет способствовать разработке более персонализированного подхода в стратегии прогнозирования тяжелого течения COVID-19.

Множество исследований показывают, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у госпитализированных пациентов с COVID-19 [3].

Более того, АГ является фактором, ассоциированным с тяжелым течением COVID-19 [4], переводом больных в отделение интенсивной терапии [5] и повышенной летальностью [6].

Предположительными механизмами такой связи являются несбалансированная регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и изменения иммунного ответа, которые могут быть вызваны АГ [7].

Учитывая высокую распространенность АГ среди населения в целом [8], высокий уровень сочетания COVID-19 с этой патологией, а также факт участия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проникновении вируса в организм, необходимо более детальное изучение особенностей течения COVID-19 у больных АГ [9].

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные показатели COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующей АГ и ее влияние на течение основного заболевания.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 940 пациентов с COVID-19 (сплошная выборка), находившихся на лечении в период 2020–2021 года в Городской клинической инфекционной больнице имени И. Жекеновой города Алматы. Диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции согласно стандартному определению случая ВОЗ.

Критерии включения: больные COVID-19 старше 18 лет, подлежащие госпитализации на основании Национального клинического протокола «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» № 1 от 02.03.2020. Показаниями для госпитализации являются среднетяжелая степень заболевания у пациента с наличием факторов риска тяжелого течения; тяжелая степень заболевания; крайне тяжелая/критиче-

ская степень тяжести (острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок и другое) и лихорадка 38 °C и выше в течение 3 дней, устойчивая к жаропонижающим препаратам; или частота дыхательных движений > 24 в 1 минуту / одышка нарастающего характера, при обычных бытовых нагрузках, разговоре / снижение $SpO_2 < 93\%$; или лица с факторами риска (возраст старше 60 лет, сахарный диабет, АГ и другое) при средней степени тяжести (частота дыхательных движений 20–24 в 1 минуту, SpO_2 –93–95%, объем поражения легких до 25–50%); или объем поражения легких выше 50%.

Критерии исключения: отсутствуют.

Описание группы больных АГ

Критериями включения в исследовательскую группу было наличие АГ в анамнезе.

Пациенты с уровнем систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. при поступлении, но отсутствием АГ в анамнезе в группу исследования не включались.

Средний возраст больных составил 58 лет. Мужчин было 133, женщин 236. Пациенты с изолированной АГ составили 107 (29%), в сочетании: с ожирением — 26 (7%), с сахарным диабетом — 91 (24,7%), с заболеванием легких — 46 (12,5%), с другими заболеваниями — 99 (26,8%).

Основная терапия по поводу COVID-19 включала: противовирусную терапию (лопиनावир, фавипиравир, ремдесивир), гидроксихлорохин, антикоагулянтную терапию (фраксипарин, эноксапарин натрия, гепарин, фондапаринукс натрия, ацетилсалициловая кислота), противовоспалительную гормональную терапию (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон).

Больным АГ дополнительно к лечению COVID-19 проводилась следующая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 177 (48%) пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа — 151 (40,9%), β -адреноблокаторы — 93 (25,2%), блокаторы кальциевых каналов — 238 (64,5%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики — 255 (69,1%), петлевые диуретики — 49 (13,3%), статины — 113 (30,6%). При анализе терапии учитывались лекарственные средства, входящие в состав фиксированных комбинированных препаратов. Антикоагулянтную терапию получали 100% больных, так как эта терапия проводилась по поводу COVID-19. Терапия, проводимая до госпитализации, не анализировалась.

Исследование одобрено Этическим комитетом Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова (№ 1 (124), 26.01.2022).

Статистические методы

Результаты исследования были обработаны в статистическом пакете IBM SPSS Statistics 17. Сравнение переменных в исследуемых группах проводилось методом таблиц сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Поправка Бонферрони была выполнена для корректировки множественного сравнения ($\alpha = 0,05 / 23 = 0,002$). Учитывался также общепринятый уровень значимости ($p < 0,05$).

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19 у лиц с АГ, использовался множественный логистический регрессионный анализ с расчетом значений отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). ROC-анализ для логистической регрессии был проведен с целью оценки прогностической значимости совокупности выявленных факторов в развитии тяжелого течения COVID-19 при наличии АГ. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты*1. Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей больных COVID-19 с отсутствием и наличием АГ*

Сравнительный анализ демографических и клинико-лабораторных характеристик больных COVID-19 с отсутствием и наличием АГ выявил целый ряд статистически значимых отличий между показателями (табл. 1).

Среди больных АГ женщин было в 1,8 раза больше, чем мужчин, в отличие от группы больных без АГ, где соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым. В группе больных АГ лица старше 65 лет составили 55 % от общего числа больных, в то время как в группе без АГ таковых было всего 16 %.

Больных с тяжелым течением COVID-19 в группе с АГ было в 2,2 раза больше по сравнению с группой без АГ.

Среди сопутствующих заболеваний у больных АГ чаще встречались сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца по сравнению с больными без АГ (24 % против 6 % и 27 % против 11 % соответственно). По другим сопутствующим заболеваниям значимых отличий между группами не отмечалось.

У больных АГ уровень глюкозы в крови при поступлении выше нормы отмечался в 1,6 раза чаще по сравнению с группой без АГ (39 % против 25 %). Также у них в 1,6 раза чаще по сравнению с больными без АГ отмечался лейкоцитоз (10 % против 6 %). По другим лабораторным показателям статистически значимых отличий не было.

По показателям объективного клинико-инструментального исследования, статистически значимые отличия между группами с наличием АГ и ее отсутствием были выявлены в уровне систолического артериального давления при поступлении выше 160 мм рт. ст. (3 % против 0,5 % соответственно), частота дыхательных движений в минуту выше 21 (18 % выше 9,5 % соответственно) и уровне сатурации крови кислородом ниже 94 % (46 % против 26 % соответственно).

2. Сравнительная характеристика демографических и клинико-лабораторных показателей больных COVID-19 с АГ при среднетяжелом и тяжелом течении

Сравнительные данные демографических и клинико-лабораторных показателей больных COVID-19 с АГ при среднетяжелом и тяжелом течении представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ показателей больных COVID-19 с АГ показал ряд статистически значимых отличий при формировании среднетяжелого и тяжелого течения. Так, количество больных старше 65 лет в группе с тяжелым течением COVID-19 было в 1,5 раза больше по сравнению с группой со среднетяжелым течением заболевания (74 % против 50 %).

Среди больных с тяжелым течением сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца встречались чаще по сравнению с группой больных со среднетяжелым течением (32 % против 20 % и 44 % против 16 % соответственно). По другим сопутствующим заболеваниям статистически значимых отличий в группах больных с тяжелым и среднетяжелым течением выявлено не было.

Из лабораторных показателей можно отметить лейкоцитоз, который превалировал в группе с тяжелым течением (16 % против 7 %), лимфопению (54 % против 41 %) и тромбоцитопению (44 % против 30 %).

Из данных объективного инструментального обследования только уровень сатурации крови кислородом ниже 94 % показал статистически значимые отличия между группами с тяжелым и среднетяжелым течением (68 % против 33 % соответственно).

3. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 у больных с АГ, представлены в таблице 3

3.1. Ассоциация демографических, клинических и лабораторных данных с тяжелым течением COVID-19 у больных АГ.

Все факторы, показавшие статистически значимые отличия, а также факторы, показавшие отличия, близкие статистически значимым между группами с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19

**БАЗОВЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ COVID-19
ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Фактор	АГ нет (n = 571)	АГ есть (n = 369)	p
Показатели			
Демографические и общеклинические показатели			
Пол, n (%)			
Женщины	298 (52 %)	236 (64 %)	< 0,001
Мужчины	273 (48 %)	133 (36 %)	
Возраст, n (%)			
18–40 лет	239 (42 %)	10 (3 %)	< 0,001
41–64 лет	239 (42 %)	156 (42 %)	
> 65 лет	93 (16 %)	203 (55 %)	
Госпитальные показатели			
Сроки госпитализации в стационар от момента появления симптомов, n (%)			
1–5 дней	253 (44 %)	146 (39 %)	0,127
6–10 дней	232 (41 %)	150 (41 %)	
> 10 дней	86 (15 %)	73 (20 %)	
Течение заболевания, n (%)			
Тяжелое	97 (17 %)	136 (37 %)	< 0,001
Средней тяжести	474 (83 %)	233 (63 %)	
Летальный исход, n (%)			
Есть	5 (1 %)	7 (2 %)	0,174
Нет	566 (99 %)	362 (98 %)	
Длительность пребывания в стационаре (койко-дни), n (%)			
< 7 дней	265 (47 %)	114 (31 %)	< 0,001
8–14 дней	276 (48 %)	203 (55 %)	
> 15 дней	30 (5 %)	52 (14 %)	
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, n (%)			
Есть	33 (6 %)	91 (25 %)	< 0,001
Нет	538 (94 %)	278 (75 %)	
Бронхиты, n (%)			
Есть	38 (7 %)	27 (7 %)	0,697
Нет	533 (93 %)	342 (92 %)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)			
Есть	63 (11 %)	98 (27 %)	< 0,001
Нет	508 (89 %)	271 (73 %)	
Заболевания желудочно-кишечного тракта*, n (%)			
Есть	60 (11 %)	36 (10 %)	0,711
Нет	511 (89 %)	333 (90 %)	
Хроническая болезнь почек, n (%)			
Есть	1 (0,2 %)	11 (3 %)	< 0,001
Нет	570 (99,8 %)	358 (97 %)	

Продолжение таблицы 1

Фактор	АГ нет (n = 571)	АГ есть (n = 369)	p
Показатели			
Анемия, n (%)			
Есть	13 (2%)	11 (3%)	0,504
Нет	558 (98%)	358 (97%)	
Ожирение, n (%)			
Есть	32 (6%)	26 (7%)	0,370
Нет	539 (94%)	343 (93%)	
Другие**, n (%)			
Есть	91 (16%)	73 (20%)	0,130
Нет	480 (84%)	296 (80%)	
Лабораторные показатели			
Уровень глюкозы в крови на момент поступления, n (%)			
< 4,0 ммоль/л	25 (4%)	10 (3%)	< 0,001
4,1–6,1 ммоль/л	400 (70%)	214 (58%)	
> 6,2 ммоль/л	146 (26%)	145 (39%)	
Лейкоциты, n (%)			
< 3,9 × 10 ⁹ /л	132 (23%)	98 (27%)	0,017
4–9 × 10 ⁹ /л	403 (71%)	232 (63%)	
> 9,1 × 10 ⁹ /л	36 (6%)	39 (10%)	
Лимфоциты, n (%)			
< 0,9 × 10 ⁹ /л	248 (43%)	170 (46%)	0,412
1,0–3,2 × 10 ⁹ /л	301 (53%)	190 (52%)	
> 3,3 × 10 ⁹ /л	22 (4%)	9 (2%)	
Фибриноген, n (%)			
< 4 г/л	269 (47%)	152 (41%)	0,075
> 4,1 г/л	302 (53%)	217 (59%)	
Тромбоциты, n (%)			
< 179 × 10 ⁹ /л	183 (32%)	130 (35%)	0,601
180–320 × 10 ⁹ /л	331 (58%)	204 (55%)	
> 321 × 10 ⁹ /л	57 (10%)	35 (10%)	
Активированное частичное тромбопластиновое время, n (%)			
< 24 сек	11 (2%)	2 (0,5%)	0,078
25–35 сек	358 (63%)	251 (68%)	
> 36 сек	202 (35%)	116 (31,5%)	
Протромбиновый индекс, n (%)			
< 79%	89 (16%)	61 (16%)	0,875
80–100%	431 (75%)	273 (74%)	
> 101%	51 (9%)	35 (10%)	
Данные объективного клинико-инструментального исследования			
Температура при поступлении, n (%)			
< 38 °C	505 (88%)	321 (87%)	0,507
> 38 °C	66 (12%)	48 (13%)	

Фактор	АГ нет (n = 571)	АГ есть (n = 369)	p
Показатели			
Наличие пневмонии при поступлении, n (%)			
Есть	373 (65 %)	274 (74 %)	0,004
Нет	198 (35 %)	95 (26 %)	
Артериальное давление при поступлении, n (%)			
< 139 мм рт. ст.	552 (96,5 %)	320 (87 %)	< 0,001
140–159 мм рт. ст.	16 (3 %)	38 (10 %)	
> 160 мм рт. ст.	3 (0,5 %)	11 (3 %)	
Частота дыхательных движений в минуту при поступлении, n (%)			
16–20 вд/мин	513 (90 %)	303 (82 %)	< 0,001
< 15 вд/мин	3 (0,5 %)	0 (0 %)	
> 21 вд/мин	55 (9,5 %)	66 (18 %)	
Частота сердечных сокращений в минуту при поступлении, n (%)			
< 59 уд/мин	13 (2 %)	5 (1 %)	0,392
60–100 уд/мин	490 (86 %)	312 (85 %)	
> 101 уд/мин	68 (12 %)	52 (14 %)	
Сатурация крови кислородом при поступлении, n (%)			
< 94 %	151 (26 %)	170 (46 %)	< 0,001
> 95 %	420 (74 %)	199 (54 %)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — язвенная болезнь желудка, гастрит, панкреатит, холецистит, колит, энтерит, гепатоз; ** — заболевания щитовидной железы, ревматоидные заболевания, заболевания глаз, аутоиммунные заболевания, заболевания верхних дыхательных путей и другие.

у больных АГ, были протестированы в регрессионном анализе.

Парная регрессия с оценкой нескорректированного ОШ показала, что возраст старше 65 лет (ОШ = 0,1228 95 % ДИ: 0,0153–0,9853, $p = 0,018$), наличие сахарного диабета (ОШ = 1,8927, 95 % ДИ: 1,1699–3,0621, $p = 0,009$), наличие ишемической болезни сердца (ОШ = 4,0512, 95 % ДИ: 2,494–6,5809, $p < 0,0001$), лейкоцитоз (ОШ = 3,0747, 95 % ДИ: 1,5247–6,2001, $p = 0,001$), лимфопения (ОШ = 1,7986, 95 % ДИ: 1,1655–2,7755, $p = 0,008$), тромбоцитопения (ОШ = 1,9184, 95 % ДИ: 1,217–3,024, $p = 0,005$), низкая сатурация крови кислородом (ОШ = 4,3818, 95 % ДИ: 2,7857–6,8923, $p < 0,001$) были связаны с тяжелым течением COVID-19 у больных АГ.

В многомерную модель регрессии были включены все факторы риска, выявленные в парной логистической регрессии. Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что наличие ишемической болезни сердца (ОШ = 3,492, 95 % ДИ: 2,016–6,048, $p < 0,0001$), лейкоцитоз (ОШ = 1,376, 95 % ДИ: 1,540–7,703, $p = 0,003$), тромбоцитопения

(ОШ = 1,779, 95 % ДИ: 1,031–3,071, $p = 0,039$) и низкая сатурация крови кислородом (ОШ = 3,265, 95 % ДИ: 1,996–5,341, $p < 0,001$) были связаны с тяжелым течением COVID-19 у больных АГ.

3.2. Оценка комбинированного влияния факторов на формирование тяжелого течения COVID-19.

Результаты ROC-анализа по выявлению прогностической значимости факторов, идентифицированных в логистической регрессии, представлены на рисунке.

Мы построили ROC-кривую для тяжелого течения COVID-19 у лиц с АГ, чтобы лучше оценить прогностическую способность каждого из независимых факторов риска, рассчитали площадь под кривой (AUC) и p -значение для всех из них.

Мы выявили, что все факторы ($AUC < 0,7$) не обеспечивали среднего прогностического значения при использовании каждого параметра по отдельности у лиц с тяжелым течением COVID-19 при сопутствующей АГ. Далее мы рассчитали прогностическое значение комбинации всех указанных в таблице 4 факторов и выявили, что значение AUC увеличилось до 0,766.

Таблица 2

**БАЗОВЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19,
СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	АГ есть (n = 369)		
	Средней тяжести (n = 233)	Тяжелое течение (n = 136)	p
Показатели			
Демографические показатели			
Пол, n (%)			
Женщины	152 (65 %)	84 (62 %)	0,503
Мужчины	81 (35 %)	52 (38 %)	
Возраст, n (%)			
18–40 лет	9 (4 %)	1 (1 %)	< 0,001*
41–64 лет	108 (46 %)	30 (22 %)	
> 65 лет	116 (50 %)	105 (77 %)	
Сопутствующие заболевания			
Бронхиты, n (%)			
Есть	16 (7 %)	11 (8 %)	0,664
Нет	217 (93 %)	125 (92 %)	
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)			
Есть	47 (20 %)	44 (32 %)	0,009
Нет	186 (80 %)	92 (68 %)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)			
Есть	38 (16 %)	60 (44 %)	< 0,001*
Нет	195 (84 %)	76 (56 %)	
Хроническая болезнь почек, n (%)			
Есть	5 (2 %)	6 (4 %)	0,217
Нет	228 (98 %)	130 (96 %)	
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)			
Есть	21 (9 %)	15 (19 %)	0,529
Нет	212 (91 %)	121 (89 %)	
Анемия, n (%)			
Есть	5 (2 %)	6 (4 %)	0,217
Нет	228 (98 %)	130 (96 %)	
Другие, n (%)			
Есть	51 (22 %)	22 (16 %)	0,184
Нет	182 (78 %)	114 (84 %)	
Ожирение, n (%)			
Есть	16 (7 %)	10 (7 %)	0,861
Нет	217 (93 %)	126 (93 %)	
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, n (%)			
< 3,9 × 10 ⁹ /л	56 (24 %)	42 (31 %)	0,003
4–9 × 10 ⁹ /л	161 (69 %)	72 (53 %)	
> 9,1 × 10 ⁹ /л	16 (7 %)	22 (16 %)	

Параметр	АГ есть (n = 369)		
	Средней тяжести (n = 233)	Тяжелое течение (n = 136)	p
Лимфоциты, n (%)			
< 0,9 × 10 ⁹ /л	96 (41 %)	74 (54 %)	0,015
1,0–3,2 × 10 ⁹ /л	133 (57 %)	57 (42 %)	
> 3,3 × 10 ⁹ /л	4 (2 %)	5 (4 %)	
Уровень глюкозы в крови на момент поступления, n (%)			
< 4,0 ммоль/л	7 (3 %)	3 (2 %)	0,066
4,1–6,1 ммоль/л	145 (62 %)	69 (51 %)	
> 6,2 ммоль/л	81 (35 %)	64 (47 %)	
Фибриноген, n (%)			
< 4 г/л	98 (42 %)	47 (35 %)	0,155
> 4,1 г/л	135 (58 %)	89 (65 %)	
Тромбоциты, n (%)			
< 179 × 10 ⁹ /л	70 (30 %)	60 (44 %)	0,019
180–320 × 10 ⁹ /л	141 (61 %)	63 (46 %)	
> 321 × 10 ⁹ /л	22 (9 %)	13 (10 %)	
Активированное частичное тромбопластиновое время, n (%)			
< 24 сек	2 (1 %)	0 (0 %)	0,437
25–35 сек	155 (67 %)	96 (71 %)	
> 36 сек	76 (32 %)	40 (29 %)	
Протромбиновый индекс, n (%)			
< 79 %	43 (19 %)	18 (13 %)	0,270
80–100 %	171 (73 %)	102 (75 %)	
> 101 %	19 (8 %)	16 (12 %)	
Данные объективного клинико-инструментального исследования			
Температура при поступлении, n (%)			
< 38 °C	210 (90 %)	117 (86 %)	0,232
> 38 °C	23 (10 %)	19 (14 %)	
Уровень систолического артериального давления при поступлении, мм рт. ст., n (%)			
< 139 мм рт. ст.	203 (87 %)	117 (86 %)	0,126
140–159 мм рт. ст.	29 (12,5 %)	15 (11 %)	
> 160 мм рт. ст.	1 (0,5 %)	4 (3 %)	
Пневмония, n (%)			
Есть	166 (71 %)	108 (79 %)	0,084
Нет	67 (29 %)	28 (21 %)	
Частота дыхательных движений при поступлении, n (%)			
16–20 вд/мин	211 (91 %)	92 (68 %)	1,000
< 15 вд/мин	0 (0 %)	0 (0 %)	
> 21 вд/мин	22 (9 %)	44 (32 %)	

Параметр	АГ есть (n = 369)		
	Средней тяжести (n = 233)	Тяжелое течение (n = 136)	p
Частота сердечных сокращений при поступлении, n (%)			
< 59 уд/мин	3 (1 %)	2 (1 %)	0,483
60–100 уд/мин	201 (86 %)	111 (82 %)	
> 101 уд/мин	29 (13 %)	23 (17 %)	
Сатурация крови кислородом при поступлении, n (%)			
< 94 %	77 (33 %)	93 (68 %)	< 0,001*
> 95 %	156 (67 %)	43 (32 %)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — с поправкой Бонферрони.

Обсуждение

Сравнительный анализ показателей в группах больных с АГ и без нее выявил целый ряд значимых отличий.

Так, в нашем исследовании было выявлено превалирование женщин среди больных АГ и лиц старше 65 лет, что является отражением эпидемиологии данного заболевания [10]. Однако оба эти фактора не оказали влияния на формирование тяжелого течения COVID-19 у больных АГ.

При этом группа больных АГ характеризовалась более тяжелым течением COVID-19, что отразилось на сроках пребывания в стационаре.

Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и хронические болезни почек отмечались значимо чаще у больных АГ, что логично, исходя из общности патогенеза данных состояний. Более того, ишемическая болезнь сердца показала связь с развитием тяжелого течения COVID-19, что объясняется усугублением гипоксии при таком сочетании. В более ранних исследованиях было показано влияние ишемической болезни сердца на тяжесть течения COVID-19 в общей популяции больных COVID-19 [11]. Но мы не нашли исследований по влиянию ишемической болезни сердца на тяжесть течения COVID-19 у больных с сопутствующей АГ.

Из лабораторных показателей можно отметить повышенный уровень глюкозы в крови и лейкоцитоз, которые встречались чаще у больных АГ. Однако при этом повышенный уровень глюкозы не показал связь с развитием COVID-19 тяжелого течения.

Из лабораторных показателей факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19 у больных АГ, являлись лейкоцитоз и тромбоцитопения.

Следует отметить, что лейкоцитоз как фактор риска развития тяжелого течения COVID-19 отмечен в целом ряде исследований в общей популяции

больных [12, 13]. Полученные результаты можно объяснить побочным действием глюкокортикостероидов, которые пациенты получали с учетом тяжести течения. Также лейкоцитоз как фактор риска утяжеления COVID-19 отмечен у больных с сопутствующими заболеваниями, в частности, у больных сахарным диабетом [14, 15].

Предположительно, связь лейкоцитоза с тяжелым течением COVID-19 обусловлена нарушением регуляции иммунного ответа, что играет важную роль в тяжести коронавирус-индуцированных заболеваний [16].

Дисрегуляция иммунного ответа при COVID-19 подтверждается формированием лимфопении, ассоциированной с тяжелым течением заболевания [17–19]. В нашем исследовании лимфопения оказалась в числе факторов риска тяжелого течения COVID-19 только в одновариантной модели регрессионного анализа.

Тромбоцитопения, ассоциированная с развитием тяжелого течения COVID-19 в общей популяции больных, ранее также отмечена в целом ряде исследований [20, 21].

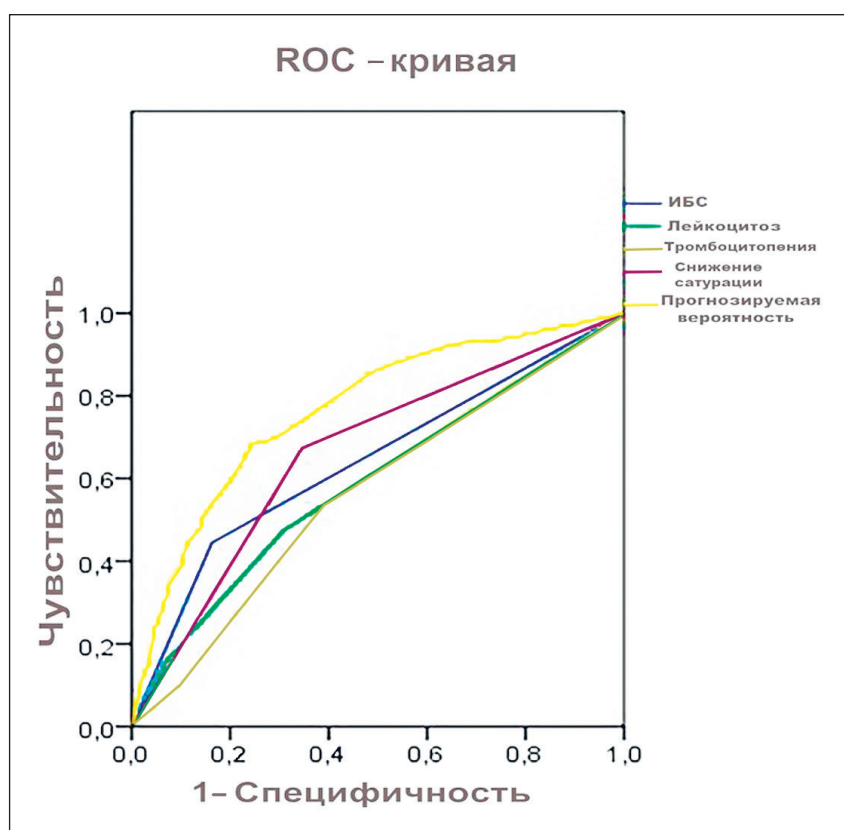
Также в нашем исследовании у больных АГ при поступлении чаще регистрировались вирусная пневмония, одышка, низкий уровень насыщения крови кислородом и повышенный уровень артериального давления. Так как к текущему моменту механизм проникновения вируса SARS CoV-2 уже известен, то более частое формирование пневмонии у больных АГ при COVID-19 можно объяснить нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22, 23]. В то же время в нашем исследовании только низкий уровень сатурации крови кислородом показал связь с тяжелым течением COVID-19.

Связь низкого уровня сатурации крови кислородом с тяжелым течением COVID-19 была выявлена

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

№	Фактор	Нескорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
		Предварительное ОШ	p	Уточненное ОШ	p
1	Возраст				
	18–40 лет	референс		референс	
	41–64 лет	2,5 (0,3045–20,5228)	0,339	5,544 (0,640–48,047)	0,120
	> 65 лет	8,1466 (1,0149–65,3931)	0,018	7,947 (0,931–67,802)	0,058
2	Наличие сахарного диабета				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,8927 (1,1699–3,0621)	0,009	1,416 (0,814–2,465)	0,219
3	Наличие ишемической болезни сердца				
	Нет	референс		референс	
	Есть	4,0512 (2,494–6,5809)	< 0,0001	3,492 (2,016–6,048)	< 0,0001
4	Лейкоциты				
	$4-9 \times 10^9/\text{л}$	референс		референс	
	$< 3,9 \times 10^9/\text{л}$	1,6771 (1,0304–2,7296)	0,064	1,376 (0,767–2,469)	0,285
	$> 9,1 \times 10^9/\text{л}$	3,0747 (1,5247–6,2001)	0,001	3,444 (1,540–7,703)	0,003
5	Лимфоциты				
	$1,0-3,2 \times 10^9/\text{л}$	референс		референс	
	$< 0,9 \times 10^9/\text{л}$	1,7986 (1,1655–2,7755)	0,008	1,526 (0,922–2,526)	0,101
	$> 3,3 \times 10^9/\text{л}$	2,9167 (0,7554–11,2612)	0,108	1,307 (0,261–6,550)	0,745
6	Тромбоциты				
	$180-320 \times 10^9/\text{л}$	референс		референс	
	$< 179 \times 10^9/\text{л}$	1,9184 (1,217–3,024)	0,005	1,779 (1,031–3,071)	0,039
	$> 321 \times 10^9/\text{л}$	1,3225 (0,6264–2,792)	0,462	1,219 (0,508–2,925)	0,658
7	Сатурация крови кислородом				
	> 95 %	референс		референс	
	< 94 %	4,3818 (2,7857–6,8923)	< 0,001	3,265 (1,996–5,341)	< 0,001

Рисунок. ROC-кривые независимых факторов у группы лиц с тяжелым течением COVID-19 при наличии артериальной гипертензии



Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ КАЖДОГО НЕЗАВИСИМОГО ФАКТОРА И СОВОКУПНОСТИ ФАКТОРОВ У ЛИЦ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 ПРИ НАЛИЧИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Таблица 4

Фактор	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p
Наличие ишемической болезни сердца	0,641	0,031	< 0,0001
Лейкоцитоз	0,591	0,031	0,004
Тромбоцитопения	0,567	0,031	0,031
Снижение сатурации	0,664	0,029	< 0,0001
Прогнозируемая вероятность	0,766	0,026	< 0,0001

ранее как в общей популяции больных [24–26], так и у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как патология почек [27], сахарный диабет [28], патология печени [29]. Мы полагаем, что выявленная связь низкого уровня сатурации крови кислородом с тяжелым течением COVID-19 в большей степени является проявлением и критерием тяжелого COVID-19, чем причиной его формирования. В то же время этот показатель может быть использован в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения COVID-19 [30].

В нашем исследовании анализ связи комбинации факторов с тяжелым течением COVID-19 показал, что наличие всех выявленных факторов, обладающих

синергичным эффектом, значительно повышает вероятность неблагоприятного прогноза заболевания.

Но наиболее сильную связь с тяжелым течением COVID-19 у больных АГ показали низкий уровень сатурации крови кислородом и наличие сопутствующей ишемической болезни сердца.

Заключение

Полученные данные будут способствовать разработке персонализированного подхода к профилактике и терапии COVID-19 у больных АГ с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Arabi Y, Murthy S, Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):833–836. doi:10.1007/s00134-020-05955-1
2. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2022;1–18. doi:10.1007/s12016-022-08921-5
3. Rodrigues FF, Sá J. COVID-19 infection and arterial hypertension — a reciprocal interaction? *J Hypertens.* 2022;40(1):e179. doi:10.1097/01.hjh.00000837224.48778.d1
4. Ribeiro AC, Uehara SCDSA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of COVID-19: scoping review. *Revista de saúde pública.* 2022;56:20. doi:10.11606/s1518-8787.2022056004311
5. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):e254–e255. doi:10.1016/j.bja.2020.04.056
6. Vintila AM, Horumba MM, Miron P, Balan R, Catrangiu MB, Negoescu IA et al. Arterial hypertension and COVID-19 in hospital mortality. *J Hypertens.* 2022;40(1):e168. doi:10.1097/01.hjh.00000837068.15495.2f
7. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(33–34):557–568. doi:10.3238/arztebl.2018.0557
8. Чазова И. Е., Блинова Н. В., Невзорова В. А., Жернакова Ю. В., Савенков М. П., Ощепкова Е. В. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. Системные гипертензии. 2020;17(3):35–41. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200362 [Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, Zhernakova YuV, Savenkov MP, Oshchepkova EV et al. The consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and COVID-19. *Syst Hypertens.* 2020;17(3):35–41. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200362. In Russian].
9. Kadic F, Begic E, Pasic M, Gavrankapetanovic A, Mujakovic A, Pidro A et al. Arterial hypertension in patients with COVID-19 — neural network model. *Acta Inform Med.* 2022;30(1):25–28. doi:10.5455/aim.2022.30.25-28
10. Pinto IC, Martins D. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: a literature review. *J Cardiovasc Med Ther.* 2017;1(2):1–7. doi:hdl/10198/16934
11. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2020;106(15):1142–1147. doi:10.1136/heartjnl-2020-317062
12. Zhu B, Feng X, Jiang C, Mi S, Yang L, Zhao Z et al. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):574. doi:10.1186/s12879-021-06277-3
13. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49(1):15–28. doi:10.1007/s15010-020-01509-1
14. Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, Chen LL et al. Risk factors for poor outcomes of diabetes patients with COVID-19: A single-center, retrospective study in early outbreak in China. *Front Endocrinol.* 2020;11:571037. doi:10.3389/fendo.2020.571037
15. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
16. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
17. Tong X, Cheng A, Yuan X, Zhong X, Wang H, Zhou W et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1236. doi:10.1186/s12879-021-06899-7
18. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2020;7:301. doi:10.3389/fmed.2020.00301
19. Jing Liang J, Liu J, Chen Y, Ye B, Li N, Wang X et al. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Res and Clin Pract.* 2020;167:108351. doi:10.1016/j.diabres.2020.108351
20. Hana C, Aboulénain S, Dewaswala N, Narendran V. Does thrombocytopenia truly correlate with COVID-19 severity? *Blood.* 2020;136(1):39–40. doi:10.1182/blood-2020-142440
21. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
22. Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR, da Silva LFF, Baron É, Rouby JJ et al. SARS-CoV-2 pneumonia — receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care.* 2021;25(1):53. doi:10.1186/s13054-020-03399-z
23. Su WL, Lu KC, Chan CY, Chao YC. COVID-19 and the lungs: a review. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1708–1714. doi:10.1016/j.jiph.2021.09.024
24. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, Chumpitaz R, Claros J, Salazar L et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *Plos One.* 2022;17(3):e0264789. doi:10.1371/journal.pone.0264789
25. Kafan S, Tadbir Vajargah K, Sheikhvatan M, Tabrizi G, Salimzadeh A, Montazeri M et al. Predicting risk score for mechanical ventilation in hospitalized adult patients suffering from COVID-19. *Anesth Pain Med.* 2021;1(2):e112424. doi:10.5812/aapm.112424
26. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Fernández Mogollón JL, Cossio Chafloque JD et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Research.* 2021;10:224. doi:10.12688/f1000research.51474.1
27. Ștefan G, Mehedinti AM, Andreiana I, Zugravu AD, Cinca S, Busuioc R et al. Clinical features and outcome of maintenance hemodialysis patients with COVID-19 from a tertiary nephrology care center in Romania. *Ren Fail.* 2021;43(1):49–57. doi:10.1080/0886022X.2020.1853571
28. Morse J, Gay W, Korwek KM, McLean LE, Poland RE, Guy J et al. Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4):e00291. doi:10.1002/edm2.291
29. Younossi ZM, Stepanova M, Lam B, Cable R, Felix S, Jeffers T et al. Independent predictors of mortality among patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 infection. *Hepatol Commun.* 2022;6(11):3062–3072. doi:10.1002/hep4.1802

30. Chatterjee NA, Jensen PN, Harris AW, Nguyen DD, Huang HD, Cheng RK et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):569–579. doi:10.1111/irv.12869

Информация об авторах

Абильбаева Арайлым Асылхановна — лектор кафедры общей иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0001–5081–5492, e-mail: arailym2686@gmail.com;

Тарабаева Анель Саидовна — профессор кафедры общей иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0002–2851–2396, e-mail: tarabaeva60@mail.ru

Идрисова Гульжана Махсудовна — магистрант 2-го года обучения по специальности «Биомедицина» Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0002–7072–2565, e-mail: gulzhana.idrissova@gmail.com;

Егембердиева Равиля Айтмагамбетовна — профессор кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0002–9915–9008, e-mail: regemberdieva@rambler.ru;

Абдрахманова Айгуль Каметовна — главный врач Городской клинической инфекционной больницы им. И. Жекеновой, ORCID: 0000–0002–6332–9503, e-mail: a.kamet@mail.ru;

Садыкова Айнур Мараловна — доцент кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0003–4502–552X, e-mail: ainur.sadykova@mail.ru;

Дуйсенова Амангуль Куандыковна — заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, ORCID: 0000–0002–3215–7382, e-mail: aduysenova@bk.ru.

Author information

Arailym A. Abilbayeva, MD, Lecturer, Department of General Immunology, the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0001–5081–5492, e-mail: arailym2686@gmail.com;

Anel S. Tarabayeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of General Immunology, the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0002–2851–2396, e-mail: tarabaeva60@mail.ru

Gulzhana M. Idrisova, Master's Student of the 2nd Year of Study in the Specialty "Biomedicine", the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0002–7072–2565, e-mail: gulzhana.idrissova@gmail.com;

Ravilya A. Yegemberdiyeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases, the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0002–9915–9008, e-mail: regemberdieva@rambler.ru;

Aigul K. Abdrakhmanova, MD, Chief Physician of the City Clinical Infectious Hospital named after I. Zhekenova, ORCID: 0000–0002–6332–9503, e-mail: a.kamet@mail.ru;

Ainur M. Sadykova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases, the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0003–4502–552X, e-mail: ainur.sadykova@mail.ru;

Amankul K. Duisenova, MD, PhD, Head, Department of Infectious and Tropical Diseases, the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, ORCID: 0000–0002–3215–7382, e-mail: aduysenova@bk.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-073.7:[616.12-008.331.1+616.24-008.444]

Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне

А. В. Яковлев¹, И. А. Ефремов¹, А. Н. Рябиков^{1, 2},
Н. Ф. Яковлева¹, И. В. Широких³, С. Н. Шилов¹,
А. Т. Тепляков⁴, Е. В. Гракова⁴, К. В. Копьева⁴,
Н. А. Кокоулина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³ Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Контактная информация:

Яковлев Алексей Владимирович,
ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ
Минздрава России,
ул. Владимировский спуск, д. 2А,
г. Новосибирск, Россия, 630003.
Тел.: +7 (383) 229–50–36.
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

Статья поступила в редакцию
24.09.22 и принята к печати 18.10.22.

Резюме

Цель исследования — изучить прогностическое значение эхокардиографических параметров раннего ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). **Материалы и методы.** В исследование было включено 59 мужчин с АГ и СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ > 15 в час). Всем пациентам при включении в исследование были выполнены полисомнографическое исследование и эхокардиография с дополнительной оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS). При включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения проводился тест 6-минутной ходьбы. Через 12 месяцев ретроспективно оценивался характер клинического течения заболевания. Критериями неблагоприятного течения являлись эпизоды госпитализации в стационар, развитие острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, пароксизмальной фибрилляции предсердий, ухудшение хронической сердечной недостаточности с переходом в более высокий функциональный класс. **Результаты.** В группах с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением выявлены существенные различия по отдельным эхокардиографическим параметрам: толщине межжелудочковой перегородки ($p = 0,037$), индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($p = 0,003$), систолическому смещению фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) ($p < 0,001$),

GLS ($p = 0,019$), пиковой скорости трикуспидальной регургитации ($p = 0,027$), индексу объема левого предсердия ($p = 0,048$). По результатам регрессионного анализа прогностическая значимость в отношении неблагоприятного клинического течения выявлена для исходных значений TAPSE и ИММЛЖ. **Заключение.** Результаты исследования позволяют рассматривать отдельные эхокардиографические параметры, в частности ИММЛЖ и TAPSE, в качестве предикторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, глобальная продольная деформация миокарда, ремоделирование сердца

Для цитирования: Яковлев А. В., Ефремов И. А., Рябиков А. Н., Яковлева Н. Ф., Широких И. В., Шилов С. Н., Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Копьева К. В., Кокоулина Н. А. Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):164–174. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-174

Prognostic value of echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with hypertension and obstructive sleep apnea

A. V. Yakovlev¹, I. A. Efremov¹, A. N. Ryabikov^{1, 2},
N. F. Yakovleva¹, I. V. Shirokih³, S. N. Shilov¹,
A. T. Teplyakov⁴, E. V. Grakova⁴, K. V. Kopeva⁴,
N. A. Kokoulina¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal Center for Traumatology, Orthopedics and
Arthroplasty, Barnaul, Russia

⁴ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Alexey V. Yakovlev,
Novosibirsk State Medical University,
2A Vladimirovskiy spusk, Novosibirsk,
630003 Russia.
Phone: +7 (383) 229–50–36.
E-mail: alex-yak-card@mail.ru

Received 24 September 2022;
accepted 18 October 2022.

Abstract

Objective. To study the prognostic value of echocardiographic parameters of early cardiac remodeling in patients with hypertension (HTN) and obstructive sleep apnea (OSA). **Design and methods.** The study included 59 men with HTN and OSA (with an apnea/hypopnea index > 15 per hour). At baseline, all patients underwent polysomnography and echocardiography with an additional assessment of the global longitudinal strain (GLS). At baseline and at 12-month follow-up, a 6-minute walk test was performed. After 12 months, the clinical course of the disease was assessed. The criteria for an unfavorable course were episodes of hospitalization, the development of acute coronary syndrome, cerebral stroke, paroxysmal atrial fibrillation, worsening of chronic heart failure with a transition to a higher NYHA functional class. **Results.** In groups with favorable and unfavorable clinical course, some baseline echocardiographic parameters differed significantly: interventricular septal thickness ($p = 0,037$), left ventricular myocardial mass index (LVMI) ($p = 0,003$), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ($p < 0,001$), GLS ($p = 0,019$), peak tricuspid regurgitation ($p = 0,027$), left atrial volume index ($p = 0,048$). Regression analysis showed that baseline TAPSE and LVMI had predictive value for an unfavorable clinical course. **Conclusions.** Our results confirm that certain echocardiographic parameters, in particular, LVMI and TAPSE, are predictors of the development and progression of cardiovascular complications in OSA patients.

Key words: obstructive sleep apnea, hypertension, diastolic dysfunction, global longitudinal myocardial deformation, cardiac remodeling

For citation: Yakovlev AV, Efremov IA, Ryabikov AN, Yakovleva NF, Shirokih IV, Shilov SN, Teplyakov AT, Grakova EV, Kopeva KV, Kokoulina NA. Prognostic value of echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):164–174. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-174

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в РФ, встречаясь, по данным исследования ЭССЕ-РФ, у 40 % населения отечественной популяции [1, 2]. Одновременно АГ — один из определяющих этиологических факторов формирования сердечной недостаточности, в том числе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка [3]. Исследования последних лет продемонстрировали, что существенный вклад в развитие вторичной АГ вносят нарушения дыхания во сне, а именно — синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) [4, 5]. Распространенность данного синдрома существенно возрастает среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигая 80 % в когорте пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6]. При этом СОАС ассоциирован с дополнительным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и высокой частотой смерти от любых причин [7].

СОАС является распространенной причиной формирования рефрактерной АГ, что обуславливает дополнительные сложности в курации пациентов с АГ и ХСН [8]. Очевидно, что патогенетическая терапия коморбидной патологии «АГ — СОАС» должна начинаться на самых ранних этапах, до формирования выраженного ремоделирования сердца и снижения его насосной функции, предпочтительно до формирования клинически выраженной СНсФВ.

Наиболее эффективным методом лечения СОАС является длительная аппаратная респираторная поддержка в период ночного сна — неинвазивная вентиляция легких [9]. Однако проведение этого вида терапии часто сопряжено с низкой доступностью оборудования и неоптимальной приверженностью пациентов к лечению [10], что определяет необходимость более тщательной стратификации сердечно-сосудистых рисков на начальном этапе терапии и выработки персонализированного подхода к лечению этих пациентов. В связи с этим особый интерес представляет изучение ранних эхокардиографических маркеров ремоделирования миокарда. Наряду с оценкой классических параметров, характеризую-

щих структуру и функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), весьма перспективным представляется исследование в данной когорте пациентов в качестве маркера патологического ремоделирования сердца продольной деформации миокарда ЛЖ, основанной на активно внедряемой в последние годы технологии speckle tracking эхокардиографии (ЭхоКГ).

Данная методика обладает высоким временным и пространственным разрешением, хорошей воспроизводимостью, не зависит от угла сканирования, что позволяет количественно определять деформацию миокарда в нескольких плоскостях [11]. Существенным достоинством методики является также отсутствие значимого влияния на результат поступательных движений сердца, что может иметь особое значение для пациентов с нарушениями дыхания во сне [12, 13]. По данным литературы, у пациентов с СНсФВ выявляют выраженные нарушения отдельных параметров деформации миокарда [14], а у пациентов с АГ и СНсФВ показатели деформации миокарда ЛЖ коррелировали с эффективностью контроля АГ [15], что позволяет рассматривать оценку продольной деформации миокарда в качестве одного из ранних маркеров ремоделирования сердца в данной когорте пациентов. Использование указанных эхокардиографических методик в качестве инструмента прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СОАС упоминается лишь в единичных литературных источниках, и полученные результаты исследований были при этом весьма противоречивы, что указывает на важность проведения дальнейших исследований [16].

Цель исследования — изучить прогностическое значение эхокардиографических параметров раннего ремоделирования сердца у пациентов с АГ и СОАС.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница г. Новосибирска “РЖД-Медицина”».

Отбор пациентов осуществлялся из числа работников локомотивных бригад при прохождении ежегодной медкомиссии. Работники с повышенной массой тела и диагностированной АГ после подписания информированного согласия направлялись в стационар для проведения полисомно-

графии и дальнейшей оценки соответствия критериям включения. В исследовании приняло участие 59 мужчин, соответствующих представленным ниже критериям включения.

Критерии включения в исследование: 1) средне-тяжелая и тяжелая формы СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 14 в час); 2) АГ (включая пациентов с достижением целевых значений АД на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии); 3) мужской пол и возраст < 65 лет; 4) фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$.

Критерии исключения: 1) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 -й степени, стенозы клапанов ≥ 1 -й степени); 2) высокая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии ≥ 45 мм рт. ст.); 3) обострение и тяжелое течение хронической бронхолегочной патологии; 4) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 5) ишемическая болезнь сердца; 6) хроническая форма фибрилляции предсердий; 7) декомпенсация ХСН; 8) выраженные нарушения функции щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле $CKD-EPI < 30$ мл/мин/1,73м²) и печеночная недостаточность; 9) отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование с использованием диагностической системы SOMNOlab2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ [17], в исследование включались пациенты со среднетяжелой ($15 \leq \text{ИАГ} < 30$ в час) и тяжелой ($\text{ИАГ} \geq 30$ в час) формами СОАС. Для исключения ишемической болезни сердца всем участникам предварительно в соответствии с обязательным ежегодным регламентом обследования работников локомотивных бригад проводилось нагрузочное тестирование (велоэргометрия), при наличии сомнительных результатов тестирования — коронароангиография. Сразу после включения в исследование всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для динамической оценки толерантности пациентов к физической нагрузке, а также определения функционального класса формирующейся сердечной недостаточности при ее наличии.

ЭхоКГ проводил один опытный оператор, не осведомленный о клиническом профиле и данных обследования пациентов; использовали аппарат Vivid S 70 (GE HealthCare, США) с фазированным секторным датчиком M5Sc; применяли режимы сканирования В-, В-наведенный М-режим, доплерографию в CW-, PW- и TVI-модальностях. Оценивали линейные и объемные параметры камер серд-

ца, рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (по Симпсону); измеряли толщину стенок левого и правого желудочков; массу и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (М-режим, формула ASE с учетом избыточной массы тела ($\text{ММЛЖ}/\text{рост}^{2,7}$), рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (по скорости трикуспидальной регургитации при ее наличии, доплерографии), индекс объема левого предсердия. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась в соответствии с «Рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН» (2020) [18]. Оценивались следующие параметры: 1) соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (Е/А); 2) отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости смещения митрального кольца в раннюю диастолу (Е/е'); 3) объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела (LAVI); 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TRV).

Продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (global longitudinal strain, GLS) оценивали методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D speckle tracking imaging) при частоте кадров не менее 60/сек. После мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 3-, 4- и 2-камерных апикальных срезах определяли глобальные показатели GLS для субэндокардиальных слоев миокарда. Измерения выполнялись *on-line* программным модулем сканера *AFI* и выражались в%⁽⁻¹⁾ от исходной длины сегмента.

Систолическую функцию правого желудочка оценивали из модифицированной апикальной позиции, анализировали амплитуду систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE).

Через 12 месяцев наблюдения всем пациентам повторно выполнялся ТШХ и ретроспективно оценивался характер клинического течения сердечно-сосудистой патологии. Критериями неблагоприятного течения считали развитие острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, регистрация пароксизмальной фибрилляции предсердий, ухудшение ХСН с переходом в более высокий функциональный класс.

Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Описательные статистики для количественных переменных, с учетом малого объема выборки, не соответствующего критериям нормального распре-

деления, описывались значениями медианы, 1-го и 3-го квартилями в формате «Me [1stQ, 3rdQ]». Категориальные переменные представлены в виде числа наблюдений и долей в формате «n (%)». Для оценки значимости различий медиан двух независимых групп использовался U-критерий Манна–Уитни. При наличии трех и более групп сравнения применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными (post-hoc) попарными сравнениями групп критерием Данна. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Производилась корректировка полученных р-значений с помощью поправки на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.

Для оценки наличия совместного влияния эхокардиографических предикторов на клиническое течение заболевания использовался метод логистической регрессии. В качестве конфаундеров в модели дополнительно вводились возраст (лет) и индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$). Общее качество модели оценивалось стандартными диагностическими процедурами. Точность классификации, оптимальное пороговое значение определялись с помощью ROC-анализа. Для получения наивысшего качества модели производилась ее перестройка с пошаговым исключением статистически незначимых регрессоров. Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Бостон, США, версия 1.2.1335.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Характеристики	Благоприятное клиническое течение, n = 28	Неблагоприятное клиническое течение, n = 31	р-значение [95 % ДИ]	Все наблюдения, n = 59
Возраст, годы	44 [40,75; 48]	48 [44; 54,5]	0,092 [-6; 0]	47 [42; 53]
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	33,92 [29,85; 34,16]	35,43 [31,35; 41,16]	0,066 [-5; -1]	34,33 [32,3; 39,19]
Окружность шеи, см	40,5 [38,7; 43,3]	41,8 [40,2; 44,4]	0,077 [-2; 2,5]	41,4 [-2,6; 2,8]
Ожирение I ст., n (%)	19 (68)	22 (71)	0,086	41 (70)
Ожирение II ст., n (%)	7 (25)	6 (21)	0,074	13 (22)
Ожирение III ст., n (%)	2 (7)	3 (8)	0,082	5 (8)
ИАГ, в час	29,5 [26; 35,7]	37 [32; 38,5]	0,072 [-11; -8]	32 [26; 38,5]
SpO ₂ cp, %	95 [94,75; 96]	94 [93; 94]	0,055 [2; 3]	94,5 [93; 96]
ТШХ, м	411,0 [378; 512]	409,9 [345; 554]	0,189 [-22; -11]	428,5 [345; 554]
Стаж АГ, годы	5,5 [3; 7]	6,25 [2; 7,5]	0,156 [-2; -3]	5,25 [2; 7,5]
Число пациентов с эффективным медикаментозным контролем АД	24 (86%)	27 (87%)	0,788	51 (86%)
Терапия:				
БАБ	9 (32%)	11 (35%)	0,654	20 (34%)
ИАПФ	12 (43%)	13 (42%)	0,738	25 (42%)
Сартаны	10 (36%)	13 (42%)	0,686	23 (39%)
Диуретики	5 (18%)	8 (26%)	0,629	13 (22%)
Антагонисты Са	14 (50%)	17 (55%)	0,742	31 (53%)
NT-proBNP, пг/мл	302,7 [128,13; 1135,22]	478,5 [138,25; 2235,2]	0,235 [17,5; 48,4]	337,8 [128,3; 88]
ХСН, ФК 0, %	10 (36%)	8 (26%)	0,425	18 (30%)
ХСН, ФК I, %	12 (43%)	8 (26%)	0,685	20 (34%)
ХСН, ФК II, %	4 (14%)	13 (42%)	0,320	17 (28%)
ХСН, ФК III, %	2 (7%)	2 (6%)	0,596	4 (6%)

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ТШХ — тест 6-минутной ходьбы; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; БАБ — β -адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс. Данные представлены в формате «Медиана [1 квартиль; 3 квартиль]» / «Число наблюдений (%)»; р-значения U-критерия Манна–Уитни [разница 95 % доверительный интервал для медианы] / точного теста Фишера [разница 95 % доверительный интервал для пропорции], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Благоприятное клиническое течение, n = 28	Неблагоприятное клиническое течение, n = 31	p-значение [95 % ДИ]	Все наблюдения, n = 59
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,037 [–0,2; 0]	1,3 [1,2; 1,4]
ТЗСЛЖ, см	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,101 [0; 0,1]	1,2 [1,2; 1,3]
КДР ЛЖ, см	5,7 [5,0; 6,2]	5,7 [5,3; 6,2]	0,740	5,7 [5,0; 6,2]
ОТС	0,46 [0,48; 0,43]	0,45 [0,46; 0,42]	0,825	0,46 [0,48; 0,43]
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	50 [48,1; 63,8]	67,8 [61,7; 73,5]	0,001 [–18,6; –5,8]	62,2 [50; 68,7]
ФВ ЛЖ, %	65 [63; 67,25]	66 [62; 67]	0,855 [–2; 2]	66 [62,5; 67]
СДЛА, мм рт. ст.	23 [21,75; 26]	26 [23; 28]	0,162 [–4; 1]	24 [22; 28]
TAPSE, см	2,6 [2,38; 2,8]	2,2 [2,1; 2,4]	< 0,001 [0,2; 0,5]	2,4 [2,2; 2,6]
GLS, %	–19,35 [–22; –16,88]	–16,55 [–18,45; –14,35]	0,019 [–5,1; –0,7]	–17,6 [–21; –15,3]
Е/А	0,9 [0,9; 0,92]	0,9 [0,9; 1]	0,121 [–0,1; 0]	0,9 [0,9; 1]
Е/е	13 [12,75; 15]	14 [12; 15]	0,41 [–1; 0]	13 [12; 15]
TRV, м/с	2,6 [2,6; 2,7]	2,7 [2,6; 2,7]	0,027 [–0,1; 0]	2,6 [2,6; 2,7]
LAVI, мл/м ²	32 [31; 34,25]	34 [32; 35]	0,048 [–2; 0]	33 [32; 35]
Септальная скорость e', м/с	6 [5; 8]	6 [5,5; 7]	0,389 [0; 1]	6 [5; 7]
Латеральная скорость e', м/с	9 [9; 11]	9 [9; 10]	0,281 [0; 1]	9 [9; 11]

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗЛСЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; TAPSE — амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; GLS — глобальная продольная деформация; TRV — максимальная скорость трикуспидальной регургитации; LAVI — объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела. Данные представлены в формате «Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]» / «Число наблюдений (%)»; p-значения U-критерия Манна–Уитни [разница 95 % доверительный интервал для медианы] / точного теста Фишера [разница 95 % доверительный интервал для пропорции], скорректированные поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.

Результаты

В исследование было включено 59 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (с ИАГ > 15 в час) в среднем возрасте 47 [37,0; 68,0] лет. У 34 % больных (n = 20) диагностирована ХСН функционального класса (ФК) I, у 28 % (n = 17) — ХСН ФК II, у 6 % (n = 4) — ХСН ФК III, в остальных случаях (n = 18, 30 %) дистанция ТШХ была выше 550 метров. Через 12 месяцев наблюдения пациенты ретроспективно были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением в соответствии с указанными выше критериями. При этом исходно по основным клиническим и лабораторным параметрам эти группы были однородны (табл. 1).

По ряду эхокардиографических показателей между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания были выявлены статистически значимые различия: толщина межжелудочковой перегородки (p = 0,038 [95 %

доверительный интервал (ДИ): –0,2; 0]), ИММЛЖ (p = 0,003 [95 % ДИ: –18,6; –5,8]), TAPSE (p < 0,001 [95 % ДИ: –0,2; 0,5]), глобальной продольной деформации (GLS) (p = 0,019 [95 % ДИ: –5,1; –0,7]), пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TRV) (p = 0,027 [95 % ДИ: –0,1; 0]), индексу объема левого предсердия = (LAVI) (p = 0,048 [95 % ДИ: –2; 0]) (табл. 2).

Следующим этапом было выполнено построение логистической регрессионной модели зависимости характера клинического течения от показателей ЭхоКГ. По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность неблагоприятного клинического течения среди оцениваемых предикторов вносят TAPSE и ИММЛЖ. В таблице 3 указаны предикторы, определяющие вероятность наступления неблагоприятного клинического течения.

Исходя из полученного регрессионного уравнения, вероятность благоприятного клинического

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

Параметр	β	β	ОШ [95 % ДИ]
Intercept	-11,338*	4,533	
TAPSE, мм	0,81***	0,231	2,248 [1,529–3,843]
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	-0,135**	0,044	0,874 [0,79–0,942]

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; TAPSE — амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Отношение правдоподобия $p < 0,001$ ***, тест Хосмера–Лемешоу $p = 0,182$, псевдо R²: 0,626, предсказательная точность (ассигасу) 85 %, AUC = 0,901, пороговая вероятность 0,53, чувствительность 81 %, специфичность 86 %. p -значение: $< 0,1$, * $< 0,05$, ** $< 0,01$, *** $< 0,001$.

го течения определяется как $p = 1/(1 + \exp^{-(11,221 + 0,763x - 0,062y)})$, где «х» — TAPSE (мм), «у» — ИММЛЖ (г/м²), $\exp$ — экспонента, Intercept — свободный член регрессионного уравнения. Увеличение TAPSE (мм) на 1 единицу (мм) повышает шансы благоприятного течения заболевания в 2,145 [95 % ДИ: 1,505–3,483] раза. Увеличение ИММЛЖ на 1 единицу (г/м²) изменяет шансы благоприятного течения заболевания в 0,940 [95 % ДИ: 0,89–0,976] раза. Наиболее оптимальные значения точности (ассигасу), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 53 %. Модель обладает высокими специфичностью (86 %) и чувствительностью (81 %).

Обсуждение

На данный момент среди экспертов окончательно не сформирована четкая концепция ремоделирования левых и правых отделов сердца при АГ, ассоциированной с СОАС. Попытки обобщить данные, накопленные в недавно проведенных метаанализах [6], продемонстрировали выраженную гетерогенность вариантов структурно-функциональной перестройки сердца при СОАС. Большинство авторов сходятся во мнении, что гипертрофия миокарда является наиболее распространенным вариантом ремоделирования левых отделов сердца при СОАС [19]. Однако мнения экспертов расходятся в отношении геометрического варианта гипертрофии. В одном из крупнейших популяционных исследований по данной проблеме Sleep Heart Health Study в качестве ведущего варианта ремоделирования ЛЖ была указана эксцентрическая гипертрофия миокарда [20]. Другие авторы [21] сообщают о формировании первично концентрического варианта гипертрофии миокарда ЛЖ. В любом случае оба варианта, безусловно, относятся к наиболее прогностически неблагоприятным паттернам ремоделирования сердца [22]. С учетом этого выявленная в нашем исследовании тенденция к увеличению значений ИММЛЖ в группе с не-

благоприятным клиническим течением выглядит вполне закономерной. У подавляющего большинства участников нашего исследования, независимо от характера клинического течения, гипертрофия миокарда ЛЖ формировалась по концентрическому типу, что, по-видимому, определяется ключевыми патогенетическими механизмами, характерными для представленного в исследовании клинического фенотипа пациентов: АГ, хронической интермиттирующей гипоксемией, системным субклиническим воспалением, процессами фиброобразования миокарда. Указанные механизмы, вероятно, запускают специфические процессы ремоделирования сердца, неизбежно ведущие к формированию его дисфункции, которая, по данным представленных в литературных источниках результатах наблюдательных исследований [23], соответствует преимущественно ХСНсФВ, что нашло подтверждение и в нашем исследовании.

Вместе с тем формированию гипертрофии миокарда должен предшествовать значительный временной интервал нагрузки ЛЖ давлением или объемом. Поэтому данный параметр вряд ли можно рассматривать в качестве раннего маркера ремоделирования ЛЖ. В этой роли более перспективной представляется оценка показателя глобальной продольной деформации миокарда. Прогностическая роль этого параметра была недавно продемонстрирована в качестве наиболее важного эхокардиографического предиктора сердечно-сосудистой смерти и/или сердечной недостаточности в исследованиях PARAMOUNT и TOPCAT у пациентов с СНсФВ [24]. Авторы публикаций указывают, что в качестве предиктора неблагоприятных событий у пациентов с ХСНсФВ данный параметр даже превосходит такой «классический» эхокардиографический биомаркер, как фракция выброса ЛЖ [25, 26]. Показано, что у пациентов с $GLS \leq -15\%$ риск неблагоприятных событий в течение года (повторная госпитализация и сердечная смерть) выше, чем у пациентов с $GLS > -15\%$ [27].

В отдельных исследованиях [26] была продемонстрирована высокая частота сниженной GLS ЛЖ при ХСНсФВ; причем снижение GLS отчетливо коррелировало с более высокими уровнями предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP [28]. В нашей работе было продемонстрировано снижение GLS ЛЖ при неблагоприятном клиническом течении АГ на фоне СОАС. Существенно, что выявленные закономерности сохранялись также после выполненной поправки на возраст и массу тела. Это важно, поскольку известно, что значения GLS по данным проведенных популяционных исследований в значительной мере снижаются с возрастом [14].

Учитывая преобладание фенотипа ХСНсФВ в исследуемой когорте больных, особое значение имеет оценка диастолической функции ЛЖ. По данным I. Toiil и соавторов (2021), распространенность диастолической дисфункции ЛЖ достаточно велика среди пациентов с СОАС средней и тяжелой степени тяжести [29]. Диастолическая дисфункция ЛЖ являлась критерием включения в наше исследование и, соответственно, присутствовала у всех пациентов. Принимая во внимание гетерогенность эхокардиографического паттерна диастолической дисфункции ЛЖ, формирующегося целым набором отдельных критериев и их комбинаций (отношения Е/А, Е/е, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, индекс объема левого предсердия, септальная скорость e' , латеральная скорость e'), в нашем исследовании была проанализирована возможная прогностическая значимость каждого из этих параметров по отдельности. В результате наиболее отчетливо были выявлены ассоциации с неблагоприятным клиническим течением лишь для одного из критериев диастолической дисфункции — индексированного объема левого предсердия, что согласуется и с ранее опубликованными данными [30]. Результаты ранее проведенных исследований пациентов с СОАС указывают, что в этой когорте доля пациентов с увеличенным левым предсердием достигала 18% [18, 31].

Из других эхокардиографических критериев диастолической дисфункции заслуживают внимания выявленные ассоциации пиковой скорости трикуспидальной регургитации с неблагоприятным клиническим течением. Однако это может быть обусловлено также перегрузкой правых отделов сердца при СОАС с последующим формированием легочной гипертензии и может не иметь прямого отношения к первичному развитию диастолической дисфункции ЛЖ.

Изучение ремоделирования сердца при АГ, ассоциированной с СОАС, во многом осложняет-

ся тем, что при данной коморбидной патологии мощному патогенетическому воздействию одновременно подвергаются как левые, так и правые камеры сердца с постепенным формированием легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности [32].

Известны значительные сложности визуализации правых отделов сердца, усугубляющиеся избыточным отложением жировой ткани, характерным для подавляющего большинства пациентов с СОАС, дополнительно ограничивающим ультразвуковое окно у этих пациентов. Принимая во внимание особенности патогенеза формирования правожелудочковой недостаточности с относительно непродолжительным этапом перехода от диастолической дисфункции к систолической, мы ограничились изучением эхокардиографических параметров, характеризующих исключительно систолическую функцию правого желудочка. Среди них одним из наиболее изученных показателей является TAPSE. По результатам анализа полученных данных были выявлены ассоциации уменьшения TAPSE с неблагоприятным характером клинического течения в исследуемой группе. На наличие ассоциации TAPSE с тяжестью дыхательных расстройств и клиническим прогнозом при СОАС ранее уже неоднократно указывали в своих работах и другие авторы [33].

Обращает внимание, что результаты различных статистических методов обработки данных — и корреляционный анализ, и метод логистической регрессии — продемонстрировали в нашем исследовании схожий результат: максимальное предсказательное значение для одних и тех же параметров (ИММЛЖ и TAPSE), отражающих соответственно изменение структуры и функцию левого и правого желудочков. Это имеет особое значение, учитывая патогенетические особенности СОАС с одновременным поражением как левых, так и правых камер сердца [34]. Совместное использование значений данных эхокардиографических параметров в общей предсказательной модели может существенно усилить их прогностическое значение. Анализ доступных литературных источников показал, что на данный момент практически не разработаны удобные в практическом применении прогностические модели, учитывающие ремоделирование как левых, так и правых отделов сердца у пациентов с СОАС. Построение такой модели будет способствовать в перспективе разработке нового более чувствительного и гибкого подхода к стратификации сердечно-сосудистых рисков, а также созданию персонифицированных эффективных лечебных стратегий для этой когорты пациентов.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало наличие ассоциаций отдельных эхокардиографических параметров — ИММЛЖ, продольной деформации миокарда ЛЖ и величины смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, — с неблагоприятным клиническим течением АГ у пациентов с СОАС. Полученные результаты позволяют рассматривать данные параметры в качестве предикторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС, а также использовать их для построения более точной прогностической модели и разработки эффективных персонализированных стратегий лечения для этой категории пациентов.

Финансирование / Funding

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Рябиков А. Н. поддержан бюджетом РАН (№ 22031700094–5). / None of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods. Ryabikov A. N. is supported by the budget of the Russian Academy of Sciences (No. 22031700094–5).

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., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510 [Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arch*. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510. In Russian].
2. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дуляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDRF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
3. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2016;8:7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. In Russian].
4. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemny'e Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
5. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. doi:10.1007/s11886-020-1257-y
6. Maedera M, Schochb O, Busera M, Ammann P, Rickli H. Obstructive sleep apnea and heart failure. *Cardiovasc Med*. 2017;20(2):9–17. doi:10.4414/cvm.2017.00452
7. Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В., Бочкарев М. В., Свиричев Ю. В., Конради А. О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1:78–82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82 [Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Konradi AO. Obstructive sleep apnea syndrome in chronic heart failure: a cardiologist's perspective. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2018;1:78–82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82. In Russian].
8. Сукмарова З. Н., Литвин А. Ю., Чазова И. Е., Рогоза А. Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СРАР-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. *Системные гипертензии*. 2011;8(1):40. doi:10.26442/SG33110 [Sukmarova ZN, Litvin AYU, Chazova IE, Rogoza AN. Effectiveness of complex medication and CPAP therapy in patients with arterial hypertension of the 2nd-3rd degree and severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sistemny'e Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2011;8(1):40. doi:10.26442/SG33110. In Russian].
9. Baran R, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The Effect of continuous positive airway pressure therapy on obstructive sleep apnea-related hypertension. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2300. doi:10.3390/ijms22052300
10. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: what should we be aiming for, and how can we get there? *Chest*. 2019;155(6):1272–1287. doi:10.1016/j.chest.2019.01.012
11. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. doi:10.1093/ehjci/jex244
12. Varghese MJ, Sharma G, Shukla G, Seth S, Mishra S, Gupta A et al. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: a case control study using speckle tracking imaging. *Indian Heart J*. 2017;69(3):305–310. doi:10.1016/j.ihj.2016.12.011
13. Tadic M, Gherbesi E, Faggiano A, Sala C, Carugo S, Cuspidi C. Is myocardial strain an early marker of systolic dysfunction in obstructive sleep apnoea? Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens*. 2022;40(8):1461–1468. doi:10.1097/HJH.0000000000003199
14. Гусева В. П., Рябиков А. Н., Воронина Е. В., Малютин С. К. Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ. *Кардиология*. 2020;60(7):36–43. doi:10.18087/cardio.2020.7.n932 [Guseva VP,

- Ryabikov AN, Voronina EV, Malyutina SK. The changes of left ventricular longitudinal systolic function depending on hypertension and its control: analysis in a population. *Kardiologiya*. 2020;60(7):36–43. doi:10.18087/cardio.2020.7.n932. In Russian].
15. Varghese M, Sharma A, Marwick T, Przewlocka-Kosmala M, Jankowska E, Ponikowski P et al. Comparison of left ventricular longitudinal systolic function parameters in the prediction of adverse outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1531–1540. doi:10.1002/ehf2.13247
 16. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Obstructive sleep apnea and cardiac mechanics: how strain could help us? *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):937–945. doi:10.1007/s10741-020-09924-0
 17. Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю., Авербух В. М., Мадаева И. М., Куликов А. Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. 2018;35:34–45 [Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, Averbuh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effektivnaya Farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2018;35:34–45. In Russian].
 18. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* = Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian].
 19. Sascau R, Zota I, Stasescu C, Boisteanu D, Roca M, Maştaleru A et al. Review of echocardiographic findings in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2018;2018:1206217. doi:10.1155/2018/1206217
 20. Korcarz C, Peppard P, Young T, Chapman C, Barnet J, Hagen E. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on cardiac remodeling: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2016;39(6):1187–95. doi:10.5665/sleep.5828
 21. Cioffi G, Russo T, Stefanelli C, Selmi A, Furlanello F, Cramariuc D et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *Hypertens*. 2010;28(5):1074–82. doi:10.1097/hjh.0b013e3283336c90a
 22. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Prog in Cardiovasc Dis*. 2018;61(5–6):446–455. doi:10.1016/j.pcad.2018.11.002
 23. Bodez D, Damy T, Soulat-Dufour L, Meuleman C, Cohen A. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(8–9):494–503. doi:10.1016/j.acvd.2016.02.011
 24. Stämpfl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32(1):71–78. doi:10.1111/echo.12613
 25. Vecchis De R, Baldi C, Biase Di G. The relation between global longitudinal strain and serum natriuretic peptide is more strict than that found between the latter and left ventricular ejection fraction: a retrospective study in chronic heart failure. *J Clin Med Res*. 2015;7(12):979–988. doi:10.14740/jocmr2370w
 26. Gozdzik A, Marwick T, Przewlocka-Kosmala M, Jankowska E, Ponikowski P, Kosmala W. Comparison of left ventricular longitudinal systolic function parameters in the prediction of adverse outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1531–1540. doi:10.1002/ehf2.13247
 27. Kraigher-Krainer E, Shah A, Gupta D, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447–456. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.052
 28. Xu L, Pagano J, Chow K, Oudit GY, Haykowsky MJ, Mikami Y et al. Cardiac remodelling predicts outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5352–5362. doi:10.1002/ehf2.13626
 29. Touil I, Amor HH, Kechida M, Boudawara NK, Brahem Y, Bouchareb S et al. Predictive echocardiographic factors of severe obstructive sleep apnea. *Pan Afr Med J*. 2021;38:359. doi:10.11604/pamj.2021.38.359.28470
 30. Papanikolaou J, Ntalapascha M, Makris D, Koukoubani T, Tsolaki V, Zakynthinos G et al. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619880076. doi:10.1177/1753466619880076
 31. Wan Q, Xiang G, Xing Y, Hao S, Shu X, Pan C et al. Left atrial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a combined assessment by speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):2668–2678. doi:10.21037/apm-20-1125
 32. Maripov A, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Akunov A, Muratali Uulu K, Duishobaev M et al. Right ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Respir J*. 2017;2017:1587865. doi:10.1155/2017/1587865
 33. Haranczyk M, Konieczynska M, Płazak W. Influence of obstructive sleep apnea on right heart structure and function. *Adv Respir Med*. 2021;89(5):493–500. doi:10.5603/ARM.a2021.0095
 34. Arnaud C, Bochaton T, Pepin J, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350–358. doi:10.1016/j.acvd.2020.01.003

Информация об авторах

Яковлев Алексей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4763-0961, e-mail: alex-yak-card@mail.ru;

Ефремов Иван Андреевич — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1704-2528, e-mail: mr.and1997@inbox.ru;

Рябиков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_gyabikov@mail.ru;

Яковлева Наталья Фаритовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4736-6486, e-mail: yakovlevanf@yandex.ru;

Широких Илья Валерьевич — врач-стажер ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5324-3132, e-mail: shir413@mail.ru;

Шилов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com;

Тепляков Александр Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-0721-0038, e-mail: vgelen1970@gmail.ru;

Гракова Елена Викторовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда

НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0003–4019–3735, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru;

Копьева Кристина Васильевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–2285–6438, e-mail: kristin-kop@inbox.ru;

Кокоулина Наталья Анатольевна — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2422–7683, e-mail: nkokoulina@gmail.com.

Author information

Alexey V. Yakovlev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–4763–0961, e-mail: alex-yak-card@mail.ru;

Ivan A. Efremov, postgraduate student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–1704–2528, e-mail: mr.and1997@inbox.ru;

Andrej N. Ryabikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Chief Researcher, Laboratory of Ethnopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0001–9868–855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru;

Natalia F. Yakovleva, MD, PhD, Assistant, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–4736–6486, e-mail: yakovlevanf@yandex.ru;

Ilya V. Shirokih, Resident Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, ORCID: 0000–0002–5324–3132, e-mail: shir413@mail.ru;

Sergey N. Shilov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–7777–6419, e-mail: newsib54@gmail.com;

Aleksandr T. Teplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0003–0721–0038, e-mail: vgelen1970@gmail.ru;

Elena V. Grakova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0003–4019–3735, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru;

Kristina V. Kopyeva, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–2285–6438, e-mail: kristin-kop@inbox.ru;

Natalya A. Kokoulina, Medical Student, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000–0003–2422–7683, e-mail: nkokoulina@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1

Предикторы эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией

А. Ю. Орехов¹, Л. К. Каражанова¹, А. А. Чиныбаева²,
Ш. Т. Жукушева³, А. О. Конради⁴

¹ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

² Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан

³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию
18.12.22 и принята к печати 03.02.23.

Резюме

Цель исследования — разработка принципов персонализированного отбора пациентов для проведения ренальной денервации (РД) на основе изучения предикторов ответа на процедуру. **Материалы и методы.** В период с 2016 по 2022 год 91 пациенту с резистентной артериальной гипертензией (АГ) проведена процедура РД с использованием 2 типов катетеров — монополярного и спирального. У всех пациентов оценивали базовые демографические, клинические, функциональные и лабораторные характеристики. Повторную оценку проводили на 7-е сутки, далее через 6 и 12 месяцев. Методом логистической регрессии построена прогностическая модель определения вероятности ответа на РД. **Результаты.** В итоговый анализ включены данные 91 пациента с резистентной АГ, средний возраст составил $57,79 \pm 9,5$ года. Исходно пациенты получали $4,5 \pm 1,4$ антигипертензивных препарата. Исходно офисное систолическое артериальное давление (САД) составило 190 (межквартильный диапазон (IQR) 100; 140, 240) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 100 (IQR 60; 80, 140) мм рт. ст. Среди ответчиков удалось достичь значимого снижения артериального давления (АД), с сохранением антигипертензивного эффекта в течение 1 года наблюдения ($p < 0,001$ для САД и ДАД). Проведенный многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что исходный уровень ДАД ($p < 0,001$), диаметр правой ($p = 0,049$) и левой почечных артерий (ПА) ($p = 0,038$) оказались значимыми. На основе полученных предикторов сформулирована прогностическая модель, показавшая статистически значимый результат ($p < 0,001$). **Заключение.** Результаты применения РД подтвердили ее эффективность и безопасность. Важным является стабильность клинического эффекта. Однако отмечена высокая вариабельность степени снижения АД после процедуры. Показано, что исходный уровень ДАД, диаметр левой и правой ПА и прием препаратов, снижающих активность симпатической нервной системы, могут быть использованы в качестве возможных предикторов ответа.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, почечные артерии, симпатическая нервная система

Для цитирования: Орехов А. Ю., Каражанова Л. К., Чиныбаева А. А., Жукушева Ш. Т., Конради А. О. Предикторы эффективности ренальной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):175–185. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-175-185

Predictors for success of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension

A. Yu. Orekhov¹, L. K. Karazhanova¹, A. A. Chinybayeva², Sh. T. Zhukusheva³, A. O. Konradi⁴

¹ Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

² Corporate Fund “University Medical Center”, Astana, Republic of Kazakhstan

³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Andrey Yu. Orekhov,
Semey Medical University,
103 Abay str., Semey, Abay region,
071400 Republic of Kazakhstan.
E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Received 18 December 2022;
accepted 3 February 2023.

Abstract

Objective. Development of principles for personalized selection of patients for renal denervation (RD) based on the evaluation of procedural response predictors. **Design and methods.** In the period from 2016 to 2022, 91 patients with resistant arterial hypertension (RHTN) underwent a RD procedure using 2 types of catheters — monopolar and spiral. All patients were assessed for basic demographic, clinical, functional, and laboratory characteristics. The reassessment was carried out on the 7th day, then after 6 and 12 months. A predictive model for determining the probability of response to RD was constructed using the logistic regression method. **Results.** The final analysis included data from 91 RHTN patients, the mean age was $57,79 \pm 9,5$ years. At baseline, patients received $4,5 \pm 1,4$ antihypertensive drugs. Initial office systolic blood pressure (SBP) was 190 (interquartile range (IQR) 100; 140, 240) mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) — 100 (IQR 60; 80, 140) mm Hg. Among the responders, a significant reduction in blood pressure (BP) was achieved, with maintenance of the antihypertensive effect during 1 year of follow-up ($p < 0,001$ for SBP and DBP). The multivariate regression analysis showed that the initial DBP ($p < 0,001$), the diameter of the right ($p = 0,049$) and left renal arteries (RA) ($p = 0,038$) were significant predictors. Based on these data, a prognostic model was developed ($p < 0,001$). **Conclusions.** Our results confirmed effectiveness and safety of RD. The stability of the clinical effect is important. However, there was a high variability in the degree of BP reduction after the procedure. The initial DBP, the diameter of the left and right RA, and the use of drugs that reduce the activity of the sympathetic nervous system can be used as possible predictors of response to RD.

Key words: resistant arterial hypertension, renal denervation, renal arteries, sympathetic nervous system

For citation: Orekhov AY, Karazhanova LK, Chinybayeva AA, Zhukusheva ShT, Konradi AO. Predictors for success of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):175–185. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-175-185

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых значимых факторов риска преждевременной смертности в мире, на долю которого приходится 10,8 миллиона летальных исходов (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,51–12,1) ежегодно [1]. Кроме того, повышение систолического артериального давления (САД) стало лидирующей причиной такого показателя, как DALY (disability adjusted life years) — число лет жизни с потерей трудоспо-

собности у пациентов в возрасте от 25 до 74 лет [1]. Несмотря на доступные на сегодня стратегии медикаментозного лечения АГ, контроль артериального давления (АД) остается довольно низким в развитых и развивающихся странах. Так, согласно эпидемиологическим исследованиям, в Российской Федерации доля лиц, достигших уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., составляет 24,9 % (34,1 % женщин и 16,5 % мужчин) [2]. В Республике Казахстан также отмечается довольно низкий уровень эффективного

контроля АД, в среднем по стране около 44 % (48 % женщин и 38 % мужчин) [3].

Появившиеся данные о целесообразности более низких уровней АД (исследования SPRINT и STEP) диктуют необходимость пересмотра целевых значений АД [4, 5]. Учитывая результаты опубликованных исследований, количество больных, не достигших целевого АД, будет только увеличиваться.

С другой стороны, популяция пациентов с резистентной АГ, при которой не удается достичь желаемого уровня САД и диастолического артериального давления (ДАД), несмотря на рекомендованную тактику лечения, то есть модификацию образа жизни и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, включая диуретик [6], продолжает только расти, составляя 12–15 % [7]. Данная когорта пациентов характеризуется более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом. Это объясняет интерес исследователей к поиску альтернативных направлений в лечении резистентной АГ, одним из которых является катетерная абляция симпатических нервов почечных артерий (ПА) или ренальная денервация (РД).

С момента публикации результатов первого sham-контролируемого рандомизированного исследования Symplicity HTN-3 [8], показавшего отсутствие значимого снижения АД в период 6 месяцев после вмешательства, наблюдалось снижение интереса и доверия к данной процедуре. Однако в настоящее время РД переживает период «второго рождения» или ренессанса. Так, серия исследований с применением модифицированных спиральных катетеров SPYRAL HTN-OFF MED [9] и SPYRAL HTN-ONN MED [10] показала значимую эффективность процедуры в сравнении с ложным вмешательством, в том числе среди пациентов, не получавших антигипертензивной терапии, что, безусловно, доказывает ее клиническую значимость (различия по уровню АД между двумя группами для 24-часового САД составили –3,9 мм рт. ст. (95 % ДИ от –6,2 до –1,6)). Кроме того, последующий анализ отдаленных результатов исследования Symplicity HTN-3 продемонстрировал более выраженное снижение АД в течение 36 месяцев после РД (–15,6 мм рт. ст. в группе РД и –0,3 мм рт. ст. в группе фиктивного вмешательства; различия между группами –16,5 мм рт. ст. [95 % ДИ от –20,5 до –12,5]; $p \leq 0,0001$) [11].

Однако принципиальным фактором, ограничивающим более широкое использование РД, является отсутствие предикторов ответа на данное вмешательство. К сожалению, доступные на сегодня данные не позволяют с высокой точностью верифицировать пациентов-респондеров. Потенциальные предикто-

ры, встречающиеся в литературе, имеют довольно низкий уровень воспроизводимости в реальной практике [12]. Таким образом, **цель** настоящего исследования состояла в поиске предикторов ответа РД у пациентов с резистентной АГ.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2022 годы 91 пациенту с резистентной АГ в отделении кардиологии Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» (Республика Казахстан) после подписания информированного согласия, утвержденного этическим комитетом, проведена процедура РД. Использовались критерии резистентной АГ, принятые Европейским обществом кардиологов (ESC), актуальные на момент включения пациентов в исследование [6]. Оценка приверженности к получаемой терапии проводилась на основе не прямых методов, а именно дневника самоконтроля и опросника Мориски–Грина, при этом пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к лечению и могли быть включены в исследование. Критериями исключения являлись вторичные формы АГ, а также острый инфаркт миокарда (в том числе после реваскуляризации миокарда) и острое нарушение мозгового кровообращения в период 6 месяцев до проведения процедуры, известная патология ПА (гемодинамически значимый стеноз ПА, фибромускулярная дисплазия).

Процедура РД выполнялась на ангиографической установке Siemens Artiz Zee (Германия). Во всех случаях РД была выполнена трансфеморальным доступом справа или слева. После местного обезболивания 0,5 % раствором новокаина или 2 % раствором лидокаина производилась пункция артерии по методу Сельдингера с установкой интродьюсера размером 6 Fr. Визуализация ПА проводилась в передне-задней проекции, посредством аортографии брюшного отдела аорты с использованием диагностического катетера “PigTail” 5 Fr. Для всех процедур RDN использован катетер Sherpa 6 Fr и гидрофильный коронарный проводник 0,014. Процедура РД осуществлялась с использованием 2-го типов катетеров — монополярного Symplicity Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США) и спирального Symplicity Spyral Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США). В каждом случае проводилось не менее 8 абляций в каждой ПА. В исследовании не предполагалась слепая рандомизация для применения определенного типа катетера, включение пациентов в группы осуществлялось по мере модификации катетеров и их регистрации в Республике Казахстан. По аналогии с ранее опубликованными исследованиями

[13–15], респондерами считались пациенты, у которых удалось достичь снижения АД на 10 мм рт. ст. и более.

В каждом случае проводились рутинные исследования, включающие регистрацию офисного АД по методу Короткова, суточный мониторинг АД, лабораторные исследования (клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с анализом липидного спектра, глюкозы). Кроме того, изучали фильтрационную функцию почек по уровню сывороточного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (2011) [16]. Повторную оценку проводили на 7-е сутки, далее через 6 и 12 месяцев. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 28.10.2020).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 20,0, StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % ДИ; для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и минимального и максимального показателя. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали χ^2 Пирсона, поправка на непрерывность, критерий Фишера. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

В итоговый анализ исследования были включены данные 91 пациента с резистентной АГ, которым выполнена процедура РД; средний возраст пациентов составил $57,79 \pm 9,5$ года. Исходно пациенты получали в среднем $4,5 \pm 1,4$ антигипертензивных препарата. Важно отметить, что более 90 % пациентов получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с диуретиками и бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция. Однако лишь 30,7 % принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при этом 46,15 % пациентов получали моксонидин. Доля пациентов, получающих препарат, блокирующий симпатическую нервную систему (СНС) (бета-адреноблокатор и агонист имидазолиновых рецепторов), составила 78,02 %; среди респондеров — 71,9 % ($p = 0,069$). В соответствии с наиболее употребляемыми критериями ответа на процедуру [14, 15] установлено, что 62,6 % (или 57 пациентов) являлись ответчиками. Проведенный анализ не показал статистически значимых различий между группами ответчиков и «неответчиков». Однако среди пациентов, ответивших на процедуру, исходный уровень офисного САД и ДАД оказался выше ($p = 0,022$ для САД и $p = 0,0001$ для ДАД), среди «неответчиков» реже отмечались коронарные события в анамнезе ($p = 0,022$). Общая клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1.

Процедура РД выполнялась с использованием 2 типов катетеров — монополярного и спирального (55 или 60,4 %) (Symplicity Renal Denervation System Catheter и Symplicity Spiral Renal Denervation System Catheter (Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США)). Не было выявлено различий между 2 группами, связанных с техническим сопровождением процедуры (табл. 2).

Динамика артериального давления

Исходно офисное САД составило 190 (межквартильный диапазон IQR 100; 140, 240) мм рт. ст., ДАД 100 (IQR 60; 80, 140) мм рт. ст. Среди ответчиков удалось достичь значимого снижения АД с сохранением антигипертензивного эффекта в течение 1 года наблюдения.

Проведенный анализ продемонстрировал значимое снижение САД и ДАД среди всех пациентов, более выраженное в группе ответчиков на РД ($p < 0,001$ для САД и ДАД) (рис. 1).

Таблица 1

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА РЕНАЛЬНУЮ ДЕНЕРВАЦИЮ**

Признак	Все пациенты, n = 91	Респондеры, n = 57 (62,6 %)	Нонреспондеры, n = 34 (37,4 %)	p-значение
Возраст, годы	57,79 ± 9,5	58,63 ± 1,2	56,38 ± 1,76	0,278 ^a
Женщины, n (%)	54 (59,3 %)	33 (57,9 %)	21 (61,7 %)	0,716 ^c
ИМТ, кг/м ²	30,77 ± 4,07	30,83 ± 0,57	30,67 ± 0,64	0,856 ^a
СД 2-го типа, n (%)	29 (31,87 %)	17 (29,8 %)	12 (35,3 %)	0,588 ^c
Хроническая ИБС, n (%)	35 (38,46)	25 (43,86 %)	10 (29,41 %)	0,171 ^c
ПИКС, n (%)	23 (25,27 %)	19 (33,3 %)	4 (11,76 %)	0,022 ^c
ФП, n (%)	9 (9,89 %)	6 (10,5 %)	3 (8,8 %)	0,549 ^d
Перенесенное ОНМК, n (%)	14 (15,38 %)	10 (17,54 %)	4 (11,76 %)	0,558 ^d
Перенесенная реваскуляризация, n (%)	24 (26,37 %)	15 (36,31 %)	9 (26,47 %)	0,987 ^e
Офисное САД, мм рт. ст.	190 (150, 240)	200 (40); 150, 240	180 (10); 140, 240	0,022 ^b
Офисное ДАД, мм рт. ст.	100 (80, 140)	100 (10); 90, 140	90 (10); 80, 100	0,000 ^b
ЧСС, уд/мин	70 (46, 110)	71,67–15,15	70,45 + –13,54	0,969 ^b
ФВ ЛЖ, %	63 (37, 77)	63 (5); 54, 69	63 (5); 37, 77	0,895 ^b
Креатинин, мкмоль/л	121 (53, 250)	121 (5); 53, 250	121 (19); 68, 162	0,99 ^b
СКФ, мл/мин/1,73м ²	59 (24, 116)	59 (3); 24, 116	59 (12); 31, 101	0,997 ^b
Глюкоза крови, ммоль/л	5,7 (3,4, 13,2)	5,7 (2,55); 3,4, 12,8	5,9 (2,3); 3,5, 13,2	0,488 ^b
Общий холестерин, ммоль/л	5 (2,7, 9,7)	5 (0,95); 3, 9,7	4,7 (0,75); 3,7, 9,1	0,778 ^b
Триглицериды, ммоль/л	2,14 (0,71, 6,9)	2,1 (0,32); 0,71, 6,9	2,1 (0,8); 0,8, 6,0	0,942 ^b
Гемоглобин, г/л	139,4 ± 17,04	140,1 ± 16,43	138,36 ± 18,09	0,654 ^a
Белок мочи, г/л	0 (0, 1,984)	0 (0,033); 0, 1,98	0 (0,033); 0, 0,33	0,362 ^b
Получаемая терапия				
Блокаторы РАС, n (%)	86 (94,5 %)	55 (96,46 %)	31 (91,18 %)	0,282 ^c
Бета-блокаторы, n (%)	51 (56,04 %)	30 (52,6 %)	21 (61,76 %)	0,396 ^c
Диуретики, n (%)	82 (90,1 %)	50 (92,59 %)	32 (94,12 %)	0,323 ^c
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	55 (60,43 %)	38 (66,7 %)	17 (50 %)	0,116 ^c
Антагонисты альдостерона	28 (30,7 %)	17 (29,82 %)	11 (32,35 %)	0,8 ^c
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	42 (46,15 %)	25 (43,86 %)	17 (50 %)	0,57 ^c
Другой препарат, n (%)	5 (5,49 %)	4 (7 %)	1 (2,94 %)	0,647 ^d

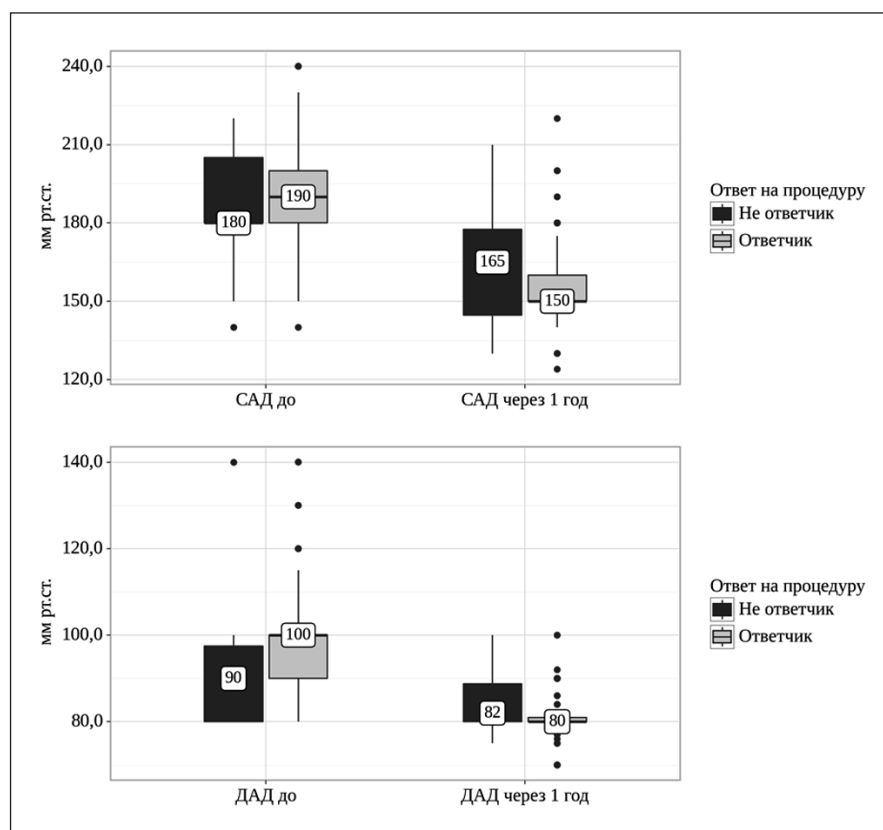
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ^a — параметрический критерий: критерий Стьюдента, $M \pm SD$ (mean $\pm$ standard deviation); ^b — непараметрический критерий: Mann–Whitney U-test, Me (IQR) (median (interquartile range)), min and max values — медиана (межквартильный диапазон), минимум и максимум; ^c — χ^2 Pearson; ^d — Fisher test; ^e — correction for continuity.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Признак	Ответчик	Не ответчик	p-значение
Тип катетера, n (%)			
Монополярный катетер	23 (40,4)	13 (38,2)	0,842 ^b
Спиральный катетер	34 (59,6)	21 (61,8)	
Левая ПА, см	5 (1); 4, 6	5 (1); 4, 6	0,702 ^a
Правая ПА, см	5 (1); 3, 7	5 (1); 4, 6	0,136 ^a
Количество точек абляции	12 (10–16)	12 (9–16)	0,459 ^a
Локализация абляции, n (%)			
Проксимальная локализация	49 (86)	32 (94,1)	0,311 ^c
Дистальная локализация	8 (14)	2 (5,9)	

Примечание: ПА — почечная артерия; ^a — непараметрический критерий: Mann–Whitney U-test, Me (IQR) (median (interquartile range)), min and max values — медиана (межквартильный диапазон), минимум и максимум; ^b — χ^2 Pearson; ^c — Fisher test.

Рисунок 1. Динамика офисного систолического и диастолического артериального давления



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

При оценке антигипертензивной терапии через 12 месяцев не было отмечено значимого изменения получаемой терапии по сравнению с исходной ($4,5 \pm 1,4$ до и $4,4 \pm 1,5$ после). Спектр применяемых АГП значимо не изменился, однако отмечалось снижение доз препаратов.

Для поиска предикторов ответа на РД на первом этапе проведен однофакторный регрессионный ана-

лиз, по результатам которого выявлены статистически значимые предикторы ответа РД, а именно исходный уровень САД и ДАД, наличие перенесенного инфаркта миокарда, сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, диаметр левой и правой ПА, а также прием лекарственных препаратов, снижающих активность СНС (в нашем случае бета-адреноблокаторы и моксонидин). Дальнейшим шагом стало

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО И МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Фактор	Однофакторный анализ, 95 % ДИ	p	Многофакторный анализ, 95 % ДИ	p-значение
САД	1,010; 0,992–1,029	0,038	-	
ДАД	1,263; 1,145–1,394	< 0,001	1,271; 1,148–1,406	< 0,001
ЧСС	1,001; 0,972–1,030	0,937	—	
ПИКС в анамнезе	3,750; 1,153–12,195	0,028	—	
СД	0,783; 0,308–1,992	0,04	—	
ИМТ более 35 кг/м ²	0,540; 0,171–1,701	0,293	—	
Креатинин	1,006; 0,992–1,021	0,403	—	
Глюкоза	1,108; 0,899–1,365	0,038	—	
Протеинурия	10,059; 0,208–485,413	0,243	—	
Диаметр правой ПА	0,670; 0,351–1,278	0,028	0,511; 0,187–1,397	0,049
Диаметр левой ПА	1,033; 0,609–1,752	0,014	1,516; 0,528–4,354	0,043
Прием ЛС, блокирующих СНС	0,342; 0,104–1,126	0,038	0,170; 0,032–0,907	0,038
Дистальная абляция	2,612; 0,521–13,092	0,243	—	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ПА — почечная артерия; ЛС — лекарственные средства; СНС — симпатическая нервная система.

проведение многофакторного регрессионного анализа, по результатам которого следующие показатели оказались значимыми, а именно: уровень ДАД (отношение шансов (ОШ) 1,271, ДИ 1,148–1,406, $p < 0,001$), диаметр правой ПА (ОШ 0,511, ДИ 0,187–1,397, $p = 0,049$), диаметр левой ПА (ОШ 1,516, ДИ 0,528–4,354, $p = 0,043$), прием лекарственных препаратов, снижающих активность СНС (ОШ 0,170, ДИ 0,032–0,907, $p = 0,038$) (табл. 3).

Для оценки вероятности развития ответа на РД методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -20,461 + 0,248X_{\text{ДАД до}} - 1,771X_{\text{Прием блокатора СНС}} + 0,416X_{\text{Диаметр левой ПА}} - 0,672X_{\text{Диаметр правой ПА}}$$

где P — вероятность респондерства, $X_{\text{ДАД до}}$ — уровень ДАД до, $X_{\text{Прием блокатора СНС}}$ — прием препарата, блокирующего СНС, $X_{\text{Диаметр левой ПА}}$ — левая ПА диаметр, $X_{\text{Диаметр правой ПА}}$ — правая ПА диаметр.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составляет 62,5 %. Учитывая коэффициент регрессии, увеличение уровня ДАД, а также диаметра левой и правой ПА, сопровождается увеличением шансов развития ответа на

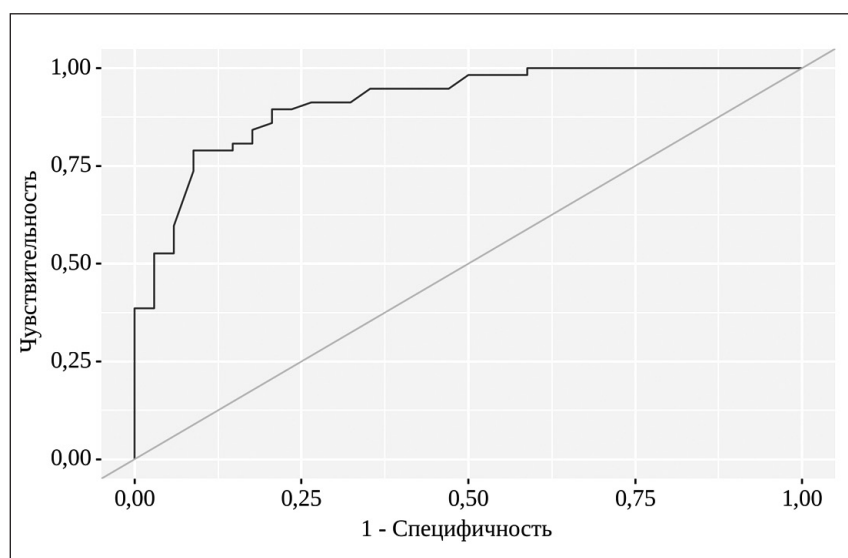
РД, с другой стороны, прием препаратов, блокирующих СНС, снижает шансы ответа на процедуру.

При оценке зависимости вероятности ответа на процедуру от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,914 \pm 0,029$ с 95 % ДИ: 0,856–0,971. Чувствительность и специфичность модели составили 78,9 % и 91,2 % соответственно.

Обсуждение

Клинические исследования, проведенные с применением катетеров второго поколения, подтвердили, что РД является безопасным и эффективным методом лечения резистентной АГ, кроме того, подтверждено сохранение полученного эффекта в течение длительного срока [11, 17]. При этом продемонстрирована высокая вариабельность ответа на катетерные вмешательства [9, 10, 15]. Согласно имеющимся на сегодня экспертным мнениям [18, 19], важнейшей задачей является разработка эффективных протоколов отбора пациентов для РД, так как существующие в настоящее время «пробелы в доказательности» в первую очередь касаются определения пациентов с высоким потенциалом ответа на вмешательство. Данное исследование направлено на поиск предикторов ответа на радиочастотную абляцию почечных нервов.

Рисунок 2. ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели



В настоящее время в литературе встречаются следующие возможные предикторы ответа на вмешательство: исходный уровень офисного АД и его высокая вариабельность, уровень центрального давления, некоторые биомаркеры (грелин, адrenomедуллин) [12]. В крупном регистре, включающем 2237 пациентов, показано, что переменной, связанной со снижением АД в период 3-летнего наблюдения, было более высокое значение исходного САД [20].

Кроме того, исследование, проведенное М. В. Ионовым и соавторами (2022), также продемонстрировало прогностическую роль более высокого уровня САД перед проведением вмешательства по данным множественной линейной регрессии ($p = 0,003$) [21].

В результате проведенного нами анализа также показана роль САД и ДАД как предикторов ответа, однако в многофакторной регрессии статистически значимым оказался только высокий уровень ДАД (ОШ 1,271 и ДИ 1,148–1,406, при $p < 0,001$). Данный результат имеет определенное значение, так как схожие результаты отражены в ограниченном количестве исследований. В ретроспективном исследовании с участием 42 пациентов также указывалось, что уровень ДАД может выступать предиктором снижения САД и ДАД после РД [13]. Вероятнее всего данный феномен объясним с позиции жесткости артериальной стенки. Известно, что выраженный атеросклероз, повышая артериальную жесткость, приводит к увеличению скорости пульсовой волны и снижению ДАД. РД у пациентов с высоким пульсовым АД и, соответственно, с низким уровнем ДАД имеет меньшую эффективность, что обусловлено меньшей ролью активности СНС среди данного фенотипа пациентов с резистентной АГ.

Чаще других в литературе среди вероятных показателей ответа указывается частота сердечных сокращений (ЧСС), известный маркер активности СНС. В исследовании SPYRAL HTN-OFF MED ЧСС, превышающая медиану (73,5 уд/мин) коррелировала со снижением среднего дневного САД и ДАД, а также офисного САД [22]. В нашем исследовании не получена предсказательная роль ЧСС в качестве предиктора ответа в однофакторном регрессионном анализе (ОШ 1,001, 0,972–1,030, $p = 0,937$), вследствие чего показатель исключен из многофакторного анализа и прогностической модели. Однако в нашей работе 56,04% пациентов на момент включения в исследование уже получали бета-адреноблокатор, что, безусловно, стоит учитывать в дальнейшем, так как в ряде работ также демонстрировалась обратная корреляция приема бета-блокатора и клинического ответа [23]. Так, А. F. Hoogerwaard и соавторами (2019) было показано, что РД вызывает более выраженное снижение вариабельности сердечного ритма среди пациентов, не получавших бета-адреноблокатор [24]. Также нами показано, что прием препарата, оказывающего блокирующий эффект на СНС (включая бета-адреноблокатор и моксонидин), выступает в качестве одного из факторов нереспондерства на РД (ОШ 0,342, 0,104–1,126, $p = 0,038$), что было учтено в прогностической модели. Поскольку одним из механизмов антигипертензивного эффекта РД является снижение активности СНС в отношении почки, то логично предположить, что это воздействие будет более эффективно у тех пациентов, где компонент воздействия на активность СНС еще не реализован в виде фармакотерапии. Отсутствие связи с ЧСС также можно быть объяснено тем,

что существенная доля пациентов получала бета-блокаторы и центральные препараты, что могло нивелировать этот эффект.

Помимо функциональных показателей гемодинамики, отдельной стратегией является изучение анатомических особенностей ПА, коррелирующих с ответом на РД. В первых работах показано, что при диаметре ПА менее 4 мм не только снижается эффект процедуры, но и возможно увеличение нежелательных реакций [25]. В нашем исследовании установлено, что диаметр правой и левой ПА (Me 5, при min и max 4 и 6 мм соответственно) также может выступать в качестве анатомического предиктора. Согласно литературным данным, малый диаметр ПА, то есть менее 4 мм (без атеросклеротического поражения), часто сопряжен с наличием выраженной почечной дисфункции и может быть опосредован эндотелий-зависимым ремоделированием сосудистой стенки [26], что объясняет полученные результаты в данной работе. Согласно техническим требованиям, спиральные катетеры предназначены для работы в артериях диаметром до 8 мм, при этом остается непонятной эффективность РД в артериях большего диаметра.

Работы нескольких последних лет продемонстрировали, что важна абляция не только основных ПА, но и ее добавочных ветвей [15, 24]. Более того, экспериментальные данные продемонстрировали, что количество точек абляции также может выступать одним из возможных процедурных факторов ответа на вмешательство [27], особенно денервация в дистальной локализации. Идея денервации симпатических сплетений, локализованных в дистальных сегментах ПА, имеет анатомическую основу. Так, результаты гистологических исследований показали, что в ряде случаев ПА не имеют истинных симпатических сплетений на уровне проксимальных сегментов, кроме того, в дистальном сегменте является более тесный контакт со стенкой артерии [28]. Однако однозначно не ясно, какие клинические преимущества имеет данная методика, в проводимом в настоящее время исследовании (SPYRAL DYSTAL, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311086), возможно, будет получен однозначный ответ. Спиральные катетеры имеют большую возможность для выполнения дистальной абляции [29], что, возможно, может выступать одним из факторов, повышающих эффективность данного вмешательства. В нашем исследовании не было получено корреляции между наличием ответа на вмешательство и применением дистальной денервации, однако среди пациентов, не достигших порогового значения эффективности РД, только у 2 пациентов была выполнена дистальным способом.

Есть ограниченные исследования, в которых изучались эффекты РД среди лиц азиатской расы. В субанализе регистра SYMPPLICITY (GSR Korea) показано, что среди азиатской популяции РД снижает уровень САД и ДАД на $-26,7 \pm 18,5$, $-30,1 \pm 21,6$ и $-32,5 \pm 18,8$ мм рт. ст. через 12, 24 и 36 месяцев соответственно, разница с представителями европейской расы была значимой ($p = 0,002$) [30]. Кроме того, в крупном международном консенсусе предложено считать азиатскую расу в качестве возможного предиктора ответа на вмешательство [31]. Однако работы, выполненные японскими учеными, не показали данных преимуществ [23]. В нашем исследовании отмечается превалирование пациентов казахской национальности (63 или 69,2%). При этом значимых различий в динамике САД и ДАД не получено.

Однако необходимо признать, что проведенное нами исследование имеет определенные ограничения, которые необходимо принимать во внимание при оценке результатов. Во-первых, исходя из дизайна, в работе отсутствовала группа фиктивного вмешательства (sham-контроль), а также процедура рандомизации, которые были приняты в последних опубликованных исследованиях [9, 10]. Осуществить рандомизацию и применение ложной процедуры нам не позволили этические соображения и особенности финансирования данного вида медицинской помощи. Кроме того, наиболее точными методами оценки приверженности к получаемой терапии являются прямые методы (определение метаболитов лекарственных препаратов в моче), что было принято в опубликованных исследованиях [9]. Также весьма важным является факт, что в итоговом анализе отражены результаты лишь офисного измерения АД, показатели суточного мониторинга АД не были доступны для всех пациентов на каждом этапе анализа.

Заключение

Результаты более чем десятилетнего периода применения РД в клиническом центре подтвердили эффективность и безопасность данной процедуры в лечении резистентной АГ. Важной является стабильность клинического эффекта на протяжении длительного времени после вмешательства. Однако отмечена высокая вариабельность степени снижения АД после абляции симпатических нервов ПА. В представленной работе продемонстрировано, что исходный уровень ДАД, диаметр левой и правой ПА и прием препаратов, снижающих активность СНС, могут быть использованы в качестве возможных предикторов ответа. Максимальный ответ отмечен у пациентов с более высоким ДАД, широкими ПА

и у тех, кто не получает бета-блокаторов и центральных симпатолитических препаратов.

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. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 Study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
3. Supiyev A, Kossumov A, Utepova L, Nurgozhin T, Zhumadilov Z, Bobak M. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study. *Public Health*. 2015;129(7):948–953. doi:10.1016/j.puhe.2015.02.020
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/NEJMoa1511939
5. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sunet G et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268–1279. doi:10.1056/NEJMoa2111437
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1405–1416. doi:10.1016/S0140-6736(22)01787-1
12. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankstijn PJ et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1588–1599. doi:10.1093/eurheartj/ehaa121
13. Reshetnik A, Gohlisch C, Scheurig-Münkler C, Bucourt MD, Zidek W, Tölle M et al. Predictors for success in renal denervation — a single centre retrospective analysis. *Sci Rep Nature Publishing Group*. 2018;8(1):15505. doi:10.1038/s41598-018-33783-3
14. Esler M, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
15. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, Kandzari DE, Tsioufis KP, Townsend RR et al. Renal denervation for treating hypertension: current scientific and clinical evidence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):1095–1105. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.050
16. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3): S1–S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
17. Orekhov AU, Sabitov YT, Karazhanova LK. Renal denervation in resistant hypertension treatment. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123(10):710–715. doi:10.4149/BLL_2022_113
18. 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
19. Аксенова А. В., Сивакова О. А., Блинова Н. В., Данилов Н. М., Елфимова Е. М., Кисляк О. А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007. In Russian].
20. 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
21. Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Юдина Ю. С. и др. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794 [Ionov MV, Emelyanov IV, Vakhruшев AD, Alieva AS, Avdonina NG, Yudina YuS et al. Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension:

immediate procedural effects. *Russ J Cardiol.* 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794. In Russian].

22. Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Pocock S, Ukena C et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J.* 2019;40(9):743–751. doi:10.1093/eurheartj/ehy871

23. Zhou H, Xu Y, Chen W, Wang L, Du H, Liu H et al. Present evidence of determinants to predict the efficacy of renal denervation. *Int J Hypertens.* 2022;2022:5694127. doi:10.1155/2022/5694127

24. Hoogerwaard AF, Jong MR, Adiyaman A, Smit JJ, Delnoy PP, Heeg JE et al. Renal sympathetic denervation induces changes in heart rate variability and is associated with a lower sympathetic tone. *Clin Res Cardiol Springer Berlin Heidelberg.* 2019;108(1):22–30. doi:10.1007/s00392-018-1307-2

25. Li S, Phillips JK. Patient selection for renal denervation in hypertensive patients: what makes a good candidate? *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:375–386. doi:10.2147/VHRM.S270182

26. Lauder L, Ewen S, Tzafiri AR, Edelman ER, Lüscher TF, Blankenstijn PJ et al. Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal angiography in 1000 patients with hypertension. *EuroIntervention.* 2019;14(1):121–128. doi:10.4244/EIJ-D-18-00112

27. Wolf M, Hubbard B, Sakaoka A, Rousselle S, Tellez A, Jiang X et al. Procedural and anatomical predictors of renal denervation efficacy using two radiofrequency renal denervation catheters in a porcine model. *J Hypertens.* 2018;36(12):2453–2459. doi:10.1097/HJH.0000000000001840

28. García-Touchard A, Marañillo E, Mompeo B, Sañudo JR. Microdissection of the human renal nervous system: implications for performing renal denervation procedures. *Hypertension.* 2020;76(4):1240–1246. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15106

29. Вахрушев А. Д., Емельянов И. В., Лебедев Д. С., Алиева А. С., Михайлов Е. Н. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551 [Vakhrushev AD, Emelyanov IV, Lebedev DS, Alieva AS, Mikhaylov EN. Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-55. In Russian].

30. Kim BK, Kim HS, Park SJ, Park CG, Seung KB, Gwon HC et al. Long-term outcomes after renal denervation in an Asian population: results from the Global SYMPPLICITY Registry in South Korea (GSR Korea). *Hypertens Res.* 2021;44(9):1099–1104. doi:10.1038/s41440-021-00683-5

31. Kario K, Kim BK, Aoki J, Wong A, Lee YH, Wongpraput N et al. Renal denervation in Asia: consensus statement of the Asia renal denervation consortium. *Hypertension.* 2020;75(3):590–602. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671

Информация об авторах

Орехов Андрей Юрьевич — докторант, врач-кардиолог, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0001-7201-1399, e-mail: orekhov-andrei@list.ru;

Каражанова Людмила Кусаиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», ORCID: 0000-0002-4719-6034, e-mail: kar_ludmila@bk.ru;

Чиныбаева Асель Абилябековна — доктор медицинских наук, врач функциональной диагностики КФ “University Medical Center”, e-mail: Chena@bk.ru;

Жукушева Шолпан Турганбаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», e-mail: sholpan.nur@mail.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, 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, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Andrey Yu. Orekhov, MD, Assistant of the Department of Therapy, Semey Medical University, ORCID: 0000-0001-7201-1399, e-mail: orekhov-andrei@list.ru;

Lyudmila K. Karazhanova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, ORCID: 0000-0002-4719-6034, e-mail: kar_ludmila@bk.ru;

Assel A. Chinybayeva, PhD, Specialist in Functional Diagnostics, University Medical Center, e-mail: Chena@bk.ru;

Sholpan T. Zhukusheva, MD, PhD, Department of Internal Diseases with Courses of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, e-mail: sholpan.nur@mail.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК [577.121+616-056.52]:616.1

Взаимосвязь эпикардимальной жировой ткани и метаболического синдрома

**И. А. Мустафина, А. А. Долганов,
М. А. Кутлубаев, Н. Ш. Загидуллин**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа, Россия

Контактная информация:
Мустафина Ирина Аликовна,
ФГБОУ ВО Башкирский
ГМУ Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа,
Россия, 450008.
E-mail: iramust@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
19.10.22 и принята к печати 14.12.22.*

Резюме

Висцеральное ожирение является ключевым звеном метаболического синдрома и способно влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. **Целью исследования** явилось изучение клинико-лабораторных и инструментальных характеристик, ассоциированных с повышением толщины эпикардимальной жировой ткани (ЭЖТ), в выборке пациентов с ишемической болезнью сердца, которым было выполнено коронарное шунтирование. **Материалы и методы.** В исследование было включено 178 пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Медиана значений толщины ЭЖТ составила 0,4 см. Пациенты были разделены в 2 группы: группа 1 — эпикардимальный жир < 0,44 см (n = 84) и группа 2 — эпикардимальный жир ≥ 0,44 см (n = 94). **Результаты.** Частота метаболического синдрома в группе 1 составила 59,5 %, в группе 2 — 74,5 % (p = 0,017). Толщина ЭЖТ коррелировала с уровнем глюкозы в крови (r = 0,28, p = 0,003), индексом массы тела (r = 0,27, p = 0,010), окружностью талии (r = 0,26, p = 0,001). Конечный диастолический объем левого желудочка (p = 0,016), ударный объем (p = 0,014), толщина межжелудочковой перегородки (p = 0,010), масса миокарда левого желудочка (p = 0,048), индекс массы миокарда левого желудочка (p = 0,035) были выше в группе с высоким содержанием ЭЖТ. Значимым предиктором толщины ЭЖТ явился метаболический синдром. **Заключение.** Толщина ЭЖТ ассоциирована с метаболическим синдромом и его компонентами.

Ключевые слова: эпикардимальная жировая ткань, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, коронарное шунтирование

Для цитирования: Мустафина И. А., Долганов А. А., Кутлубаев М. А., Загидуллин Н. Ш. Взаимосвязь эпикардимальной жировой ткани и метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):186–193. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-186-193

The relationship of epicardial adipose tissue and metabolic syndrome

I. A. Mustafina, A. A. Dolganov,
M. A. Kutlubaev, N. Sh. Zagidullin
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Irina A. Mustafina,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: iramust@mail.ru

Received 19 October 2022;
accepted 14 December 2022.

Abstract

Visceral obesity is a key link in the metabolic syndrome and can affect the development of cardiovascular diseases. **Objective.** The aim of the study was to identify the clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with coronary artery disease, to analyze adverse cardiovascular events after coronary bypass surgery, according to the thickness of the epicardial adipose tissue (EAT). **Design and methods.** The study included 178 patients who underwent coronary bypass surgery. The median values of the thickness of the EAT was 0,4 cm. The patients were divided into 2 groups: group 1 — epicardial fat < 0,44 cm (n = 84) and group 2 — epicardial fat $\geq$ 0,44 cm (n = 94). **Results.** The frequency of metabolic syndrome in group 1 was 59,5 %, while in group 2 — 74,5 % (p = 0,017). The thickness of the EAT correlated with blood glucose (r = 0,28, p = 0,003), body mass index (BMI) (r = 0,27, p = 0,010), waist circumference (r = 0,26, p = 0,001). End-diastolic volume of the left ventricle (p = 0,016), stroke volume (p = 0,014), thickness of the interventricular septum (p = 0,010), mass of the left ventricular myocardium (p = 0,048), left ventricular myocardial mass index (p = 0,035) were higher in the group with a higher content of EAT. The metabolic syndrome was a significant predictor of the EAT thickness. **Conclusions.** The EAT thickness is associated with the metabolic syndrome and its components.

Key words: epicardial adipose tissue, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, coronary bypass surgery

For citation: Mustafina IA, Dolganov AA, Kutlubaev MA, Zagidullin NSh. The relationship of epicardial adipose tissue and metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):186-. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-186-00

Введение

Висцеральное ожирение ассоциировано с метаболическими нарушениями, включающими резистентность к инсулину, нарушенную толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, и играет важную роль в развитии метаболического синдрома [1]. Метаболический синдром повышает риск возникновения инфаркта миокарда в 3–4 раза, инсульта в 2–3 раза, сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [2]. При метаболическом синдроме нарушается метаболическая активность жировой ткани вследствие развития воспалительной инфильтрации жировой ткани, избыточного ее накопления, митохондриальной дисфункции печени и скелетных мышц [3].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) уникальна из-за особой анатомической структуры, функции терморегуляции и метаболической активности [4]. ЭЖТ секретирует как противовоспалительные (лептин, адипонектин), так и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины). Дисрегуляция ЭЖТ ткани приводит к адипокиновому дисбалансу, высвобождению свободных жирных кислот, гипоксии, оксидативному стрессу, нарушению в обмене глюкозы, способствует жировой дистрофии миокарда, что свидетельствует о «метаболическом воспалении» и возможном участии адипоцитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. ЭЖТ может прогнозировать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердеч-

ной недостаточности, фибрилляции предсердий [5]. Эхокардиография (ЭхоКГ) является эффективным скрининговым методом для оценки толщины ЭЖТ, что позволяет учитывать ЭЖТ как дополнительный фактор риска в рутинной клинической практике [6]. Необходимо изучение ЭЖТ как проспективного маркера кардиометаболического риска, а также возможности таргетной терапии висцерального ожирения.

Цель исследования — выявить клиничко-лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с повышением толщины ЭЖТ, в выборке пациентов с ИБС, которым было выполнено коронарное шунтирование.

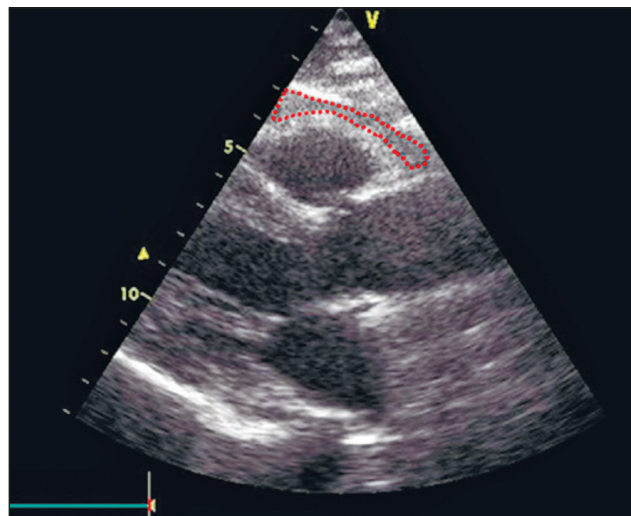
Материалы и методы

Всего было включено 178 пациентов с ИБС, которым было выполнено коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения в период с апреля 2018 года по август 2021 года.

Согласно критериям 2009 года, метаболический синдром был установлен при наличии 1 основного и 2 дополнительных критериев. Основным критерием является абдоминальный тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, дополнительными критериями являются артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.), повышенный уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин); повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови натощак $> 6,1$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе в пределах $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л [7].

Всем пациентам была проведена ЭхоКГ на аппарате Philips EPIQ 7G до оперативного лечения. Оценивался профиль трансмитрального кровотока (Е/А). ЭЖТ была идентифицирована в виде негомогенного гипоехогенного пространства кпереди от стенки правого желудочка, и ее толщина была измерена между эпикардальной поверхностью и висцеральным листком перикарда в парастернальной позиции по длинной оси в конце диастолы, рассчитывалось среднее значение за три фазы сердечного цикла (рис.). Медиана значений толщины ЭЖТ составила 0,44 см. Пациенты были разделены в 2 группы: группа 1 — эпикардальный жир $< 0,44$ см ($n = 84$) и группа 2 — эпикардальный жир $\geq 0,44$ см ($n = 94$). Были измерены толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина

Рисунок.
Измерение толщины эпикардальной жировой ткани методом эхокардиографии в парастернальной позиции по длинной оси



Примечание: Красным цветом отмечена эпикардальная жировая ткань.

задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ММЛЖ рассчитывалась по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП диастолы} + \text{ТЗСЛЖ диастолы})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$, где КДР — конечный диастолический размер. ИММЛЖ рассчитывался по формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела}$ [8]. Лабораторные показатели были определены за один день до оперативного лечения, пиковые показатели кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназа (КФК), КФК МБ, тропонин I) были измерены на следующий день после оперативного лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics 26. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для выявления статистических различий нормально распределенных данных применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. Количественные данные в таблицах представляли в виде $M \pm Sd$ (где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение). При ненормальном распределении статистическая значимость между сравниваемыми группами определялась с использованием критерия Манна–Уитни. Результаты представляли в виде Me [МКИ] (где Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал). Для анализа различий качественных данных использовали таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат Пирсона. Значимость взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой

корреляции Спирмена. Для выявления независимых предикторов толщины ЭЖТ был проведен линейный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Зависимой переменной была толщина ЭЖТ. Независимые переменные выбирались из числа параметров, значимо связанных с толщиной ЭЖТ по результатам унивариантного анализа. Если между двумя параметрами имелась выраженная связь (коллинеарность), в модель включали только один параметр на усмотрение исследователей. В качестве критического уровня значимости использовали $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики 178 пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту. Ча-

стота сопутствующей патологии (инфаркта миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточности, чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования в анамнезе, сахарного диабета, последствий острого нарушения мозгового кровообращения, хронической обструктивной болезни легких) не различалась между группами, за исключением частоты мультифокального атеросклероза, которая была ниже в группе 1, чем в группе 2 ($p = 0,002$). Индекс массы тела был ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 ($28,09 \pm 5,21$ против $31,69 \pm 9,50$ кг/м²; $p = 0,046$). Окружность талии и окружность бедер были больше у пациентов в группе 2 ($p = 0,001$ и $p = 0,003$). Частота метаболического синдрома в группе 1 составила 59,5%, в то время как в группе 2 — 74,5% ($p = 0,017$). По данным ЭхоКГ, показатели конечного диастолического объема (КДО), ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ были выше

Таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Параметр	Группа 1 (n = 84)	Группа 2 (n = 94)	p-значение
Возраст, годы	63,72 ± 8,85	64,80 ± 7,84	0,39
Пол, мужской, n (%)	58 (69)	69 (73,4)	0,61
Окружность талии, см	97,88 ± 11,70	104,30 ± 11,91	0,001
Окружность бедер, см	99,99 ± 8,50	104,63 ± 10,52	0,003
Сахарный диабет, n (%)	22 (27,2)	31 (34,1)	0,40
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	40 (47,6)	65 (69,14)	0,002
Метаболический синдром, n (%)	50 (59,5)	70 (74,5)	0,017
<i>Эхокардиографические показатели</i>			
ФВ, %	58 (47–62)	58 (51,75–60,25)	0,71
ТМЖП, мм	1,13 ± 0,15	1,20 ± 0,19	0,010
ММЛЖ	219,81 ± 58,65	238,92 ± 63,16	0,048
ИММЛЖ	114,15 ± 28,32	130,86 ± 37,42	0,035
УО, мл	65 (58–75)	74 (64–83)	0,014
КДО, мл	114 (104–140)	132 (115,25–147,50)	0,016
Е/А	1,24 ± 0,86	1,26 ± 0,43	0,83
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза, ммоль/л	5,45 (4,90–6,90)	6,49 (5,43–9,04)	0,005
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,18 (5,85–9,70)	7,90 (6,25–10,10)	0,15
Гемоглобин, 10 ¹² /л	137 (122–149)	139,5 (131–152)	0,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214 (185,5–261)	237 (178,25–273,50)	0,55
Креатинфосфокиназа пиковая, Ед/л	626 (383,5–1150,25)	500 (369–894)	0,32
Креатинкиназа МВ пиковая, Ед/л	35 (26,5–54,5)	30 (24–51)	0,24
Повышение тропонина I выше нормы, n (%)	2 (2,4)	2 (2,1)	0,64

Примечание: ФВ — фракция выброса; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; УО — ударный объем; КДО — конечный диастолический объем.

в группе 2. Толщина ЭЖТ коррелировала с КДО левого желудочка ($r = 0,29$, $p = 0,001$), КДР ($r = 0,20$, $p = 0,019$), ударным объемом (УО) ($r = 0,31$, $p = 0,001$), ТМЖП ($r = 0,23$, $p = 0,001$), ММЛЖ ($r = 0,22$, $p = 0,002$) и ИММЛЖ ($r = 0,25$, $p = 0,014$). Концентрации глюкозы в плазме крови натощак были выше в группе с более высокими показателями толщины ЭЖТ ($p = 0,005$). Различия в показателях липидного обмена: холестерина ($p = 0,40$), липопротеинов низкой плотности ($p = 0,21$), триглицеридов ($p = 0,72$), были статистически незначимы. Пиковые концентрации кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК МВ), измеренные после оперативного лечения, не показали значимого отличия между группами. Корреляционный анализ продемонстрировал прямую связь между толщиной ЭЖТ и уровнем глюкозы в крови ($r = 0,28$, $p = 0,003$), индексом массы тела ($r = 0,27$, $p = 0,010$), окружностью талии ($r = 0,26$, $p = 0,001$) (табл. 2).

При анализе периоперационного периода не было найдено значимых отличий по времени искусственного кровообращения, искусственной вентиляции легких, количеству шунтов и объему кровопотери между группами. Частота послеоперационной фибрилляции предсердий в группе 1 составила 22,5 %, а в группе 2—18,8 % ($p = 0,57$).

Для выявления независимых предикторов толщины ЭЖТ был проведен линейный регрессионный анализ. В унивариативном анализе значимыми предикторами толщины ЭЖТ были ИММЛЖ, ТМЖП, метаболический синдром, которые были включены в модель линейной регрессии толщины ЭЖТ. Значимым предиктором толщины ЭЖТ оказался только метаболический синдром ($p = 0,017$).

Обсуждение

В исследовании был проведен анализ клинических, лабораторных и ЭхоКГ-параметров, ассоциированных с увеличением толщины ЭЖТ, выявлена корреляция с метаболическим синдромом и параметрами ремоделирования (ММЛЖ, ИММЛЖ) левого желудочка по данным ЭхоКГ у пациентов после коронарного шунтирования. Несмотря на то, что компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считаются более предпочтительными, так как позволяют измерить объем ЭЖТ [9], нами для количественной оценки ЭЖТ была использована ЭхоКГ ввиду большей доступности, более низкой стоимости, отсутствия лучевой нагрузки на пациента, как при компьютерной томографии, и достаточно хорошей воспроизводимости результатов. ЭхоКГ зарекомендовала себя эффективным методом скрининговой оценки толщины ЭЖТ [6]. Так как на сегодняшний день отсутствует общепринятое пороговое значение ЭЖТ, в исследовании пациенты были распределены по группам на основании значения медианы ЭЖТ, которая составила 0,44 см. Значение медианы ЭЖТ было близким по значению с пороговым значением ЭЖТ в исследовании F. Mookadam и соавторов (2010), в котором значение толщины ЭЖТ по ЭхоКГ в конце диастолы более 5 мм было ассоциировано с повышенным кардиоваскулярным риском, а именно с диастолической дисфункцией, дилатацией левого предсердия, сниженной фракцией выброса и увеличенной массой левого желудочка [11].

Не было выявлено значимых различий в возрасте пациентов между группами в связи с тем, что пациенты в исследуемой когорте были однородными по возрасту, средний возраст составил $64,4 \pm$

Таблица 2

СВЯЗИ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ИЗУЧАЕМЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

Параметр	Толщина ЭЖТ, г	p-значение
Индекс массы тела	0,27	0,010
Окружность талии	0,26	0,001
Глюкоза	0,28	0,003
ТМЖП	0,23	0,001
ММЛЖ	0,22	0,002
ИММЛЖ	0,25	0,014
КДО	0,29	0,001
УО	0,31	0,001
КДР	0,20	0,019

Примечание: ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; УО — ударный объем; КДР — конечный диастолический размер.

8,5 года. В нашем исследовании было выявлено, что в группе с большей толщиной ЭЖТ окружность талии и индекс массы тела были выше, что говорит о преобладании висцерального ожирения в этой группе. Так, в исследовании G. Iacobellis и соавторов (2003) у пациентов с висцеральным ожирением без установленных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета толщина ЭЖТ была выше, чем у пациентов с преимущественно периферическим распределением жира [12]. Неблагоприятные эффекты увеличения толщины ЭЖТ могли быть реализованы через продукцию провоспалительных и профиброгенных адипокинов из-за близкого расположения миокарда и коронарных артерий через паракринные и вазокринные механизмы. Избыточная продукция альдостерона при ожирении провоцирует увеличение объема ЭЖТ и изменение ее метаболизма. Происходит высвобождение жирных кислот, провоспалительных адипокинов (лептин ФНО-альфа, интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, резистин), что может вызывать воспаление, дисфункцию и фиброз прилежащих тканей, в том числе миокарда [13].

Хотя в исследовании не было найдено значимых различий в частоте сахарного диабета 2-го типа между группами, уровень глюкозы плазмы крови натощак был выше в группе с высоким содержанием ЭЖТ. Ранее установлено, что измененные адипоциты у пациентов с ожирением посредством увеличения секреции ФНО-альфа и более интенсивным высвобождением свободных жирных кислот в ЭЖТ по сравнению с другими жировыми депо способствуют развитию инсулинорезистентности [14, 15]. В недавних исследованиях толщина ЭЖТ, по данным ЭхоКГ, была ассоциирована с инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе, а также прямо коррелировала с величинами артериального давления, концентрациями инсулина натощак, липопротеинами низкой плотности, глюкозы, в то время как с концентрацией адипонектина и липопротеинов высокой плотности демонстрировала негативную связь [16, 17]. Частота метаболического синдрома оказалась высокой в обеих группах, что обуславливает высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Метаболический синдром был чаще диагностирован в группе с более высокой толщиной ЭЖТ. Выявлено, что метаболический синдром является независимым предиктором толщины ЭЖТ по данным линейной регрессии, что согласуется с данными метаанализа девяти исследований, включившего 2027 пациентов, который показал более высокие значения толщины ЭЖТ у пациентов с метаболическим синдромом [18].

По данным ЭхоКГ, толщина ЭЖТ коррелировала с показателями массы левого желудочка, а именно КДО, УО, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ. Ранее установлено, что повышенный объем ЭЖТ был ассоциирован с увеличенной массой левого желудочка из-за повышения концентрации свободных жирных кислот, инсулинорезистентности и увеличенного УО, необходимого для перфузии повышенной массы тела [19]. ИММЛЖ и ТМЖП были предикторами повышения толщины ЭЖТ по данным унивариативной модели, однако не показали значимой корреляции по данным мультивариативной линейной модели ($p > 0,05$).

Размер левого предсердия значимо не различался между группами ($p = 0,017$). Известно, что ЭЖТ способна патогенетически провоцировать развитие фибрилляции предсердий, выделяя профиброгенные и проаритмогенные вещества, приводящие к формированию локального тканевого фиброза и влияющие на вегетативную функцию сердца [20]. В нашем исследовании частота послеоперационной фибрилляции предсердий не различалась между группами, что указывает на недостаточно сильную взаимосвязь между ними у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования и преимущественное влияние других факторов на развитие фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций, а именно: гемодинамической перегрузки предсердий, дисбаланса электролитов, симпатической активации, оксидативного стресса и воспаления [21, 22].

Исследование имеет ряд ограничений. Измерения толщины ЭЖТ проводились с помощью ЭхоКГ, волюметрические измерения ЭЖТ не были проведены. Ранее установлено, что толщина ЭЖТ значимо коррелирует с объемом ЭЖТ по компьютерной томографии [23]. Отсутствуют точные точки разделения для толщины ЭЖТ, в нашем исследовании применена медиана значений. В цели данной работы не входило изучение механизмов увеличения ЭЖТ, поэтому затруднено точное определение причинно-следственных связей между толщиной ЭЖТ и метаболическим синдромом.

Выводы

Таким образом, толщина ЭЖТ была ассоциирована с метаболическим синдромом и его компонентами. Рутинное определение толщины ЭЖТ может способствовать улучшению диагностики метаболических нарушений и помочь в комплексной диагностике висцерального ожирения. Изучение молекулярных механизмов влияния ЭЖТ на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным направлением будущих исследований.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21–75–00065. / The research was carried out with the support of the grant of the Russian Science Foundation No. 21–75–00065.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715–725. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1
2. Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking chronic inflammation with cardiovascular disease: from normal aging to the metabolic syndrome. *J Nat Sci.* 2017;3(4):e341.
3. Oda E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):3–8. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.002
4. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(10):536–543. doi:10.1038/ncpcardio0319
5. Мустафина И. А., Ионин В. А., Долганов А. А., Ишметов В. Ш., Пушкарева А. Э., Ягудин Т. А. и др. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872 [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, Ishmetov VS, Pushkareva AE, Yagudin TA et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russ J Cardiol.* 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872. In Russian].
6. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311–1319. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005
9. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis.* 2021;321:30–38. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008
10. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):416–419. doi:10.5152/akd.2015.5991
11. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views.* 2010;11(3):103–108. doi:10.4103/1995-705X.76801
12. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304–310. doi:10.1038/oby.2003.45
13. van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, Rensen PCN, van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur J Pharmacol.* 2017;816:82–92. doi:10.1016/j.ejphar.2017.03.051
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87–91. doi:10.1126/science.7678183
15. Iacobellis G, Petramala L, Marinelli C, Calvieri C, Zinnamosca L, Concistrè A et al. Epicardial fat thickness and primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2016;48(4):238–241. doi:10.1055/s-0035-1559769
16. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163–5168. doi:10.1210/jc.2003-030698
17. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6300–6302.
18. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):73–78. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.044
19. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94(8):1084–1087. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.075
20. Balcioglu AS, Çiçek D, Akinci S, Eldem HO, Bal UA, Okyay K et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(1):99–106. doi:10.1111/pace.12512
21. Schnaubelt S, Pilz A, Koller L, Kazem N, Hofer F, Fleck T et al. The impact of volume substitution on post-operative atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(5):e13456. doi:10.1111/eci.13456
22. van der Heijden CAJ, Verheule S, Olsthoorn JR, Muhl C, Poulina L, van Kuijk SMJ et al. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: is there a link? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;39:100976. doi:10.1016/j.ijcha.2022.100976
23. Kim BJ, Kang JG, Lee SH, Lee JY, Sung KC, Kim BS et al. Relationship of echocardiographic epicardial fat thickness and epicardial fat volume by computed tomography with coronary artery calcification: data from the CAESAR study. *Arch Med Res.* 2017;48(4):352–359. doi:10.1016/j.arcmed.2017.06.010

Информация об авторах

Мустафина Ирина Аликовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8314-9032, e-mail: iramust@mail.ru;

Долганов Аркадий Александрович — заведующий отделением сосудистой хирургии Клиники Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7475-5850; e-mail: arkdolganov@mail.ru;

Кутлубаев Мансур Амирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mkmed@mail.ru;

Загидуллин Науфаль Шамилевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2386-6707, e-mail: znaufal@mail.ru.

Author information

Irina A. Mustafina, MD, PhD, Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases Department, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-8314-9032, e-mail: iramust@mail.ru;

Arkady A. Dolganov, MD, Head, Vascular Surgery Department, Bashkir State Medical University Clinic, ORCID: 0000-0001-7475-5850; e-mail: arkdolganov@mail.ru;

Mansur A. Kutlubaev, MD, Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mkmed@mail.ru;

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-2386-6707, e-mail: znaufal@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.172.1:[616.24-008.444+616.8-009.836]

Особенности нарушений дыхания во сне в остром периоде ишемического инсульта

М. В. Бочкарев, Л. С. Коростовцева,
М. С. Головкова-Кучерявая, В. Е. Железняков,
Ю. В. Свиричев, С. Н. Янишевский

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

Контактная информация:

Бочкарев Михаил Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-49 (доб. 005726).
E-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
20.12.22 и принята к печати 09.02.23.

Резюме

Нарушения дыхания во сне (НДС) являются часто встречающимся при инсульте потенциальным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** — оценить встречаемость и характер НДС у пациентов, госпитализированных с острым супратенториальным ишемическим инсультом. **Материалы и методы.** Пациентам 18–89 лет с острым ишемическим инсультом, поступившим в течение 24 часов от момента начала симптомов в отделение нейрореанимации в первые сутки госпитализации, выполнялся респираторный мониторинг для оценки характера и тяжести НДС. За период с 2018 по 2021 год скринировано 1616 больных, респираторное мониторирование выполнено 583 пациентам, в окончательный анализ включены данные 281 пациента, средний возраст 67 (30; 89) лет, из них 146 мужчин (52%). Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале NIHSS, тип инсульта определялся по классификации TOAST. **Результаты.** Средний индекс дыхательных нарушений составил 11,8 (0; 88)/ч. Выявлены НДС у 182 пациентов (69,2%), из них легкой степени у 28,6%, средней степени у 24,2% и тяжелой у 47,2%. При оценке типа НДС у пациентов с ишемическим инсультом наблюдается преобладание обструктивного типа апноэ — у 71,1%, у 14,2% пациентов выявлены НДС центрального типа и у 14,7% — смешанного типа. При оценке подтипа инсульта по TOAST распределение было следующим: инсульт неустановленной этиологии (криптогенный) выявлен у 52%, кардиоэмболический — у 26%, атеротромботический — у 11%, лакунарный — у 9%, другой установленной этиологии — у 2%. У большинства обследованных, по данным шкалы NIHSS, тяжесть инсульта была расценена как легкая (50,2%), средняя степень выявлена у 39,2%, среднетяжелая и тяжелая — у 10,5%. Не выявлено значимых различий основных показателей характера и тяжести НДС в группах разной степени тяжести и патогенетического типа инсульта. **Выводы.** Полученные результаты соотносятся с общемировыми данными о встречаемости НДС у пациентов с ишемическим инсультом (69,2% и 71,1%). Требуется дальнейший анализ с большим включением пациентов средней и тяжелой степени инсульта, а также проспективное исследование для оценки прогностического влияния НДС на исходы ишемического инсульта.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, респираторный мониторинг, ишемический инсульт, NIHSS, классификация TOAST, криптогенный инсульт

Для цитирования: Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Головкова-Кучерявая М. С., Железняков В. Е., Свиричев Ю. В., Янишевский С. Н. Особенности нарушений дыхания во сне в остром периоде ишемического инсульта. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):194–200. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-194-200

Sleep-disordered breathing in the acute phase of ischemic stroke

M. V. Bochkarev, L. S. Korostovtseva,
M. S. Golovkova-Kucheryavaya, V. E. Zheleznyakov,
Yu. V. Sviryayev, S. N. Yanishevsky
Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Mikhail V. Bochkarev,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-49 (add. 005726).
E-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Received 20 December 2022;
accepted 9 February 2023.

Abstract

Objective. Sleep-disordered breathing (SDB) is a common cardiovascular risk factor. The aim of our study was to assess the occurrence and features of SDB in patients with acute supratentorial ischemic stroke. **Design and methods.** Patients 18–89 years of age with acute ischemic stroke admitted to the stroke intensive care unit within 24 hours after the symptom onset underwent respiratory monitoring during the first day of hospitalization. 1616 patients were screened between 2018 and 2021 years, respiratory monitoring was performed in 583 patients, and data from 281 patients [mean age 67 (30; 89) years, 146 males (52 %)] were included in the final analysis. **Results.** The mean respiratory disturbance index was 11,8 (0; 88)/h. SDB was detected in 182 patients (69,2%), with mild severity in 28,6%, moderate in 24,2%, and severe in 47,2%. Prevalent obstructive apnea type was observed in 71,1 %, central type in 14,2%, and mixed type in 14,7%. The TOAST stroke subtype distribution was the following: unspecified etiology was diagnosed in 52 %, cardioembolic in 26 %, atherothrombotic in 11 %, lacunar in 9 %, and other established etiology in 2 %. The majority of patients had mild stroke severity (89,4%), moderate and severe stroke was diagnosed in 10,5 %. No significant differences in the main indices of the type and severity of sleep apnea were found in the groups based on severity and pathogenetic type of stroke. **Conclusions.** Our results correlate with the worldwide prevalence of SDB in patients with ischemic stroke (69,2 % and 71,1 %). Further analysis with inclusion of more patients with moderate and severe stroke is required, as well as a prospective study to assess the prognostic impact of SDB.

Key words: sleep-disordered breathing, respiratory monitoring, ischemic stroke, NIHSS, TOAST classification

For citation: Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheryavaya MS, Zheleznyakov VE, Sviryayev YuV, Yanishevsky SN. Sleep-disordered breathing in the acute phase of ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(2):194–200. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-194-200

Введение

В современном мире церебральный инсульт является одной из важнейших медико-социальных проблем XXI века. Это обусловлено тем, что инсульт является преобладающей причиной инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). Лишь 8 % выживших больных могут вернуться к прежней работе [1]. Проводится поиск новых факторов риска развития инсульта, одними из которых могут быть нарушения дыхания во сне (НДС). НДС являются

распространенной патологией, встречаются у 15,1–19,8 % россиян 30–69 лет [2].

Основным вариантом в этой группе патологии является синдром обструктивного апноэ во сне с проявлениями в виде повторяющихся эпизодов сужения просвета ротоглотки во время сна, приводящим к периодическим эпизодам гипоксии, нарушению качества сна и состояния пациента в течение дня. В заявлении нескольких профессиональных обществ (EAN/ERS/ESO/ESRS — Европейская академия не-

врологии, Европейское респираторное общество, Европейское общество изучения сна, Европейская организация по борьбе с инсультом) о влиянии НДС на исход инсульта указывается двусторонняя взаимосвязь между этими патологическими состояниями. Нелеченый синдром обструктивного апноэ во сне удваивает риск развития инсульта, особенно в молодом и среднем возрасте [3]. У пациентов с НДС в острой стадии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) отмечают более тяжелое поражение головного мозга, более высокие уровни артериального давления, большую длительность госпитализации и более высокую летальность [4]. Возможными причинами таких нарушений являются изменения церебральной гемодинамики, оксигенации головного мозга, гуморальные (нарушение эндотелиальной функции, свертываемости крови, воспаление) и системные изменения [5]. Риски инсульта увеличиваются в зависимости от тяжести (увеличение количества эпизодов апноэ и гипопноэ в час сна) НДС и степени снижения сатурации крови кислородом во время сна. Несмотря на то, что взаимосвязь НДС и инсульта уже не вызывает сомнений, ряд аспектов (тип НДС, связь с локализацией поражения, типом, тяжестью инсульта, влиянием на реабилитационный потенциал и результаты реабилитационных мероприятий) остается предметом дискуссий.

Цель исследования — оценить встречаемость и характер НДС при ишемическом инсульте по данным анализа базы данных пациентов 2018–2021 годов, госпитализированных с острым супратенториальным ишемическим инсультом в отделение нейрореанимации в течение 24 часов после появления симптомов.

Материалы и методы

Критериями включения являлись: поступление в течение 24 часов от момента начала симптомов, возраст 18–85 лет, подтвержденный ишемический инсульт с супратенториальной локализацией по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, подписанное информированное согласие. Критерии невключения: первичный геморрагический инсульт, вторичное кровоизлияние высоких градаций, нарушение сознания (кома/ступор), потребность в искусственной вентиляции легких, кислородотерапия > 2 л/мин, нестабильное состояние (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, бронхолегочное заболевание, онкологические заболевания, почечная или печеночная недостаточность и другое), ОНМК или инфаркт миокарда в предшествующие 6 месяцев, беременность, зло-

употребление алкоголем или употребление наркотиков, невозможность следования всем условиям протокола.

Характер НДС оценивали по респираторному мониторингу в ночные часы (Nox T1, Nox Medical, Исландия) с оценкой результатов в программе Noxturnal по критериям AASM 2,4 [6]. Исследование осуществляли на 1–2-е сутки от госпитализации. Анализ дыхательных нарушений проводился в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой. Регистрировали: общее число эпизодов НДС; эпизоды обструктивного апноэ — снижение потоковой скорости вдоха на 90 % и более в течение 10 секунд и более с респираторными усилиями во время всего эпизода; эпизоды центрального апноэ — снижение потоковой скорости вдоха на 90 % и более в течение 10 секунд и более без респираторных усилий во время всего эпизода; гипопноэ — снижение потоковой скорости вдоха более чем на 30 %, сопровождающееся десатурацией 3 % и более, индекс дыхательных нарушений (ИДН) — количество апноэ/гипопноэ в час записи периода сна. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2018 году. За период 2018–2021 годов поступило 1616 больных [средний возраст $65,7 \pm 13,6$ года, мужчин 792 (49 %), NIHSS Me (Min Max) 3 (0:32) балла]. В исследование согласно критериям включены 583 пациента, которым проведен респираторный мониторинг. В дальнейшем 326 пациентов исключены из-за невалидных данных респираторного мониторинга, отказа от участия, позднего выявления других критериев невключения. В окончательный анализ включены данные 263 пациентов, средний возраст 66 (30; 89) лет, из них 138 мужчин (52 %).

Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS [7]: 1–8 баллов — легкая, 5–15 — средняя, 16–25 — среднетяжелая, > 25 — тяжелая степень. Согласно классификации TOAST (Trial of Org Acute Stroke Treatment), выделяли 5 основных этиопатогенетических вариантов (подтипов) ишемического инсульта — кардиоэмболический инсульт, атеротромбоэмболический и лакунарный инсульт, а также инсульт с установленной редкой этиологией и инсульт с неустановленной этиологией (криптогенный) [8].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Направление и теснота связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (при ненормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной

от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), минимального и максимального значений показателей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Фишера.

Результаты

При анализе выборки средний возраст составил $66,4 \pm 11,6$ года, мужчин 146 (52 %), из сопутствующей патологии преобладали артериальная гипертензия (90 %), фибрилляция предсердий (36 %), ишемическая болезнь сердца (47 %), нарушения углеводного обмена (58 %) и ожирение (28 %), патология клапанов сердца (18 %). Предыдущий инсульт в анамнезе был у 4 % больных.

Медиана тяжести ОНМК по шкале NIHSS составила 4 (0;31) балла, при этом инсульт легкой степени выявлен у 50,2 %, средней — у 39,2 %, среднетяже-

лой — у 10,1 %, тяжелой — у 0,4 %. Учитывая небольшую представленность инсульта тяжелой степени, эта группа объединена с пациентами с ОНМК среднетяжелой степени для дальнейшего анализа.

По данным нейровизуализации, поражение левого полушария выявлено у 43,2 %, правого у 47,5 %, у 9,3 % очаги выявлены в обоих полушариях. При оценке подтипа инсульта по TOAST выявлены:

- неустановленной этиологии (криптогенный) у 52 %;
- кардиоэмболический у 26 %;
- атеротромботический у 11 %;
- лакунарный у 9 %;
- другая установленная этиология у 2 %.

По результатам исследования сна медиана ИДН 12,1 (0; 87,8)/ч. Выявлены НДС у 182 пациентов (69,2 %), из них легкой степени (ИДН 5–14,9/ч) у 52 (28,6 %), средней степени (ИДН 15–29,9/ч) у 44 (24,2 %) и тяжелой (> 30/ч) у 86 (47,2 %). При оценке типа НДС наблюдается преобладание обструктивного типа — у 71,1 %, у 39 (14,2 %) выявлено центральное апноэ, а у 11 (14,7 %) — смешанное апноэ во сне.

Не было выявлено корреляций между тяжестью ОНМК по шкале NIHSS и основными показателями тяжести НДС: ИДН ($r = 0,012$, $p = 0,850$), индексом десатураций ($r = -0,008$, $p = 0,900$), средней ($r = 0,042$, $p = 0,524$) и минимальной сатурацией крови кислородом ($r = -0,033$, $p = 0,610$), а также долей времени с сатурацией крови кислородом менее 90 % ($r = -0,061$, $p = 0,357$). При анализе особенностей НДС (табл. 1) в зависимости от тяжести ОНМК значимые различия не выявлены.

Таблица 1

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ИНСУЛЬТА ПО ШКАЛЕ NIHSS

Показатель	Легкая степень, n = 124	Средняя степень, n = 97	Средне-тяжелая и тяжелая степень, n = 26	p-значение
ИДН ≥ 5 /час, n (%)	86 (69,3)	73 (75,2)	19 (73)	$\chi^2 0,957$, $p = 0,62$
ИДН ≥ 15 /час, n (%)	56 (48,7)	43 (47,8)	12 (48,0)	$\chi^2 0,018$, $p = 0,99$
Показатели респираторного мониторинга, медиана (минимум; максимум)				
ИДН, число событий в час записи	14,5 (0; 80,1)	11,9 (0; 87,8)	13,4 (0; 87,8)	0,81
Средняя SpO ₂ , %	92,7 (82,8; 97,8)	93,1 (82,8; 97,8)	92,9 (84,7; 95,8)	0,77
Минимальная SpO ₂ , %	81 (51; 95)	81 (56; 95)	82 (66; 91)	0,64
SpO ₂ < 90 %, % времени	4 (0; 52)	3 (0; 31)	4 (0; 34)	0,84

Примечание: ИДН — индекс дыхательных нарушений (апноэ и гипопноэ) в час записи; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 2

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИНСУЛЬТА ПО КЛАССИФИКАЦИИ TOAST

Показатель	Атеротромботический, n = 24	Кардиом-болический, n = 59	Лакунарный, n = 21	Другой установленной этиологии, n = 7	Неустановленной этиологии (криптогенный), n = 96	p-значение
ИДН ≥ 5 /час, n (%)	20 (83,3)	45 (76,2)	15 (71,4)	5 (71,4)	77 (80,2)	$\chi^2 0,537$, p = 0,97
ИДН ≥ 15 /час, n (%)	10 (41,6)	27 (45,7)	9 (42,8)	4 (57,1)	50 (52)	$\chi^2 1,594$, p = 0,81
Показатели респираторного мониторинга, медиана (минимум; максимум)						
ИДН, событий в час записи	11,8 (1,7; 55,5)	11,2 (0; 81,6)	10,2 (0,3; 87,8)	20,1 (0,5; 87,8)	15,6 (0; 80,1)	0,87
Средняя SpO ₂ , %	93,5 (83,3; 96,8)	93,3 (84,6; 97,6)	93,4 (87,6; 97,3)	91,6 (87,8; 95,0)	92,8 (82,8; 97,8)	0,74
Минимальная SpO ₂ , %	82 (58; 91)	82 (51; 82)	81 (52; 90)	83 (69; 90)	95 (54; 95)	0,84
SpO ₂ < 90 %, % времени	2 (0; 44)	4 (0; 38)	2 (0; 28)	6 (0; 42)	4 (0; 50)	0,81

Примечание: ИДН — индекс дыхательных нарушений (апноэ и гипопноэ) в час записи; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Проведенный анализ характера НДС при разных патогенетических подтипах инсульта (табл. 2) также не выявил значимых различий по основным показателям.

Обсуждение

Проведенное исследование показало значительные сложности с отбором пациентов с острым ишемическим инсультом для респираторного мониторинга, которое выполнено у 583 из 1616 скринированных. При этом качественные результаты получены только для половины пациентов. В нашем исследовании выявлена высокая встречаемость НДС среди пациентов с ишемическим инсультом — 69,2 %. Полученные данные соотносятся с результатами метаанализа А. Seiler и соавторов (2019), включающем более 7000 пациентов, выявлены НДС у 71 % пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой [9]. При этом НДС тяжелой степени в нашем анализе встречались чаще, чем по данным метаанализа, — 45,1 % и 30 %. Это может быть обусловлено различиями в представленности факторов риска НДС (мужской пол, ожирение и возраст) и включением пациентов с транзиторной ишемической атакой в метаанализ. В первом российском исследовании, выполненном М. Г. Полуэктовым и соавторами (2002) в госпитальной популяции, у 36 % больных инсультом выявлены значимые НДС (индекс дыхательных расстройств > 10/час) по сравнению с 18 % в группе сравнения (лица без сосудистой мозговой патологии) [10]. Стоит учитывать, что критерии и методы оценки НДС при респираторном мониторинге отличались 20 лет назад (эпизод снижения уровня насыщения крови кислородом на 3 % и более от базового уровня расценивался как расстройство дыхания в случае, если ему сопутствовало увеличение частоты сердечных сокращений как минимум на 10 эпизодов в час или всхрапывание), что могло повлиять на оценку встречаемости НДС. В этом исследовании также не было выявлено связи характеристик мозгового инсульта и локализации мозгового повреждения с особенностями дыхания во время сна.

По данным А. В. Фоныкина и соавторов (2018), среди 78 пациентов с острым ишемическим инсультом при кардиореспираторном мониторинге НДС были выявлены

у 88 % больных, при этом среднетяжелая степень апноэ во сне была диагностирована у половины обследованных, а преобладание центральных апноэ у 12 %. При сравнении с группой пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями преимущественно центральные апноэ обнаружены только при остром инсульте, и они были ассоциированы с тяжестью острой неврологической симптоматики [11].

У большинства включенных в наше исследование пациентов выявлена легкая степень тяжести инсульта по NIHSS, при этом не выявлено различий по характеру НДС в группах разной степени тяжести. Также не отличались основные показатели НДС при разделении по степени тяжести (35 исследований, $n = 4578$, $J^2 = 88 \%$, $p = 0,734$) и по патогенетическому типу (10 исследований, $n = 1490$, $J^2 = 85 \%$, $p = 0,089$) ишемического инсульта по данным мета-анализа 2021 года [12]. При этом некоторые исследования свидетельствуют о более низком [13] или более высоком индексе апноэ-гипопноэ [14] при кардиоэмболическом типе инсульта.

По нашему мнению, сложность оценки взаимосвязи ОНМК и НДС обусловлена наличием целого ряда факторов, которые учитываются далеко не во всех исследованиях. К наиболее очевидным относятся: время проведения исследования в зависимости от давности инсульта, влияние окружающей обстановки и проводимой терапии в больнице на качество сна, вынужденное положение на спине в палате интенсивной терапии, акценты в исследованиях на разные типы НДС и ОНМК, различные подходы к оценке степени тяжести инсульта, наличие или отсутствие сопутствующей патологии и другие.

Ограничением нашего исследования являются жесткие критерии включения, вероятно, приведшие к превалированию в исследуемой когорте пациентов с легкой степенью тяжести инсульта; оценка НДС по респираторному мониторингу, а не полисомнографии (что может приводить к недооценке степени тяжести НДС и пропуску других значимых нарушений сна).

Выводы

Полученные результаты о встречаемости НДС у 2/3 пациентов с ишемическим инсультом соотносятся с общемировыми данными (69,2 %), как и распределение различных их типов с преобладанием обструктивного (71,1 %). У пациентов с ишемическим супратенториальным инсультом преимущественно легкой и средней степени тяжести показатели выраженности НДС не ассоциированы ни с тяжестью ОНМК по шкале NIHSS при поступлении, ни с патогенетическим подтипом ОНМК.

Требуется проведение дальнейшего проспективного исследования для оценки прогностического влияния НДС на исходы ишемического инсульта.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда, в соответствии с соглашением от 14.04.2022 № 42/2022, грант Российского научного фонда проект № 22–25–20155. / The study was supported by the grant from the St. Petersburg Science Foundation, in accordance with the agreement dated April 14, 2022 No. 42/2022, grant of the Russian Science Foundation grant № 20–25–20155.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Серия «Национальные руководства» [Neurology: a national guide. Edited by EI Gusev, AN Konovalov, VI Skvortsova. 2nd ed., reprint and additional M.: GEOTAR-Media, 2018. Series "National Guides"].
2. Khokhrina A, Andreeva E, Degryse JM. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHSleep study. *Chron Respir Dis*. 2020;17:1479973120928103. doi:10.1177/1479973120928103
3. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901104. doi:10.1183/13993003.01104-2019
4. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19): 2034–2041. doi:10.1056/NEJMoa043104
5. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967–972. doi:10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3
6. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF et al. AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):665–666. doi:10.5664/jcsm.6576
7. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870. doi:10.1161/01.str.20.7.864
8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
9. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology*. 2019;92(7):e648–e654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904
10. Полуэктов М. Г., Бахревский И. Е., Кошелев И. Ю., Елигулашвили Т. С., Вейн А. М. Расстройства дыхания во сне при неврологической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии*

им. С. С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). 2002;102:5:22–26. [Poluektov MG, Bakhrevsky IE, Koshelev IY, Eligulashvili TS, Vein AM. Sleep-disordered breathing in neurological pathology. J Neurol Psych S.S. Korsakov (Stroke Appendix). 2002;102(5): 22–26. In Russian].

11. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Максимова М. Ю., Лутохин Г. М. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. Кардиосоматика. 2018;8(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185_2018.2.12-16 [Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu, Lutokhin GM. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. Kardiosomatika = Cardiosomatics. 2018;9(2):12–16. doi:10.26442/2221-7185_2018.2.12-16. In Russian].

12. Liu X, Lam DCL, Chan KPF, Chan HY, Ip MSM, Lau KK. Prevalence and determinants of sleep apnea in patients with stroke: a meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(12):106129. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106129

13. Dziewas R, Ritter M, Usta N, Boentert M, Hor H, Dittrich R et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2007;24(1):122–126. doi:10.1159/000103611

14. Лутохин Г. М., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. Синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016;116(12–2):14–20. doi:10.17116/jnevro201611612214-20 [Lutokhin GM, Geraskina LA, Fonyakin AV. Sleep-disordered breathing syndrome in acute ischemic stroke. J Neurol Psych S.S. Korsakov. 2016;116(12–2):14–20. doi:10.17116/jnevro201611612214-20. In Russian].

Информация об авторах

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» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы сомнологии, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova_ms@almazovcentre.ru;

Железняков Владислав Евгеньевич — аспирант кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7934-2852, e-mail: vladislav.zh96@gmail.com;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник — руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией

неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

Author information

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Associate Professor, Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Maria S. Golovkova-Kucheryavaya, MD, Researcher, Research Department of Arterial Hypertension, Research Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-2857-7982, e-mail: golovkova_ms@almazovcentre.ru;

Vladislav E. Zheleznyakov, MD, Postgraduate Student, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7934-2852, e-mail: vladislav.zh96@gmail.com;

Yuri V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Head, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.7:612.821.2

Нарушения когнитивных функций в остром периоде кардиоэмболического инсульта

К. М. Шубина, С. В. Воробьев, С. Н. Янишевский
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
04.10.22 и принята к печати 20.12.22.*

Резюме

Актуальность. Острые нарушения мозгового кровообращения представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической неврологии. Ее значимость обусловлена как высокой встречаемостью, так и достаточно большим количеством неудовлетворительных исходов, а также существенным влиянием, оказываемым на качество жизни. Одним из основных синдромов, проявляющихся на фоне инсульта и обуславливающих реабилитационный потенциал, а также возможности социальной и бытовой адаптации, являются когнитивные расстройства. **Цель исследования** — изучение профиля когнитивных нарушений в сплошной выборке пациентов с кардиоэмболическим инсультом в остром периоде заболевания, а также определение связей между их возникновением и факторами, определяющими течение патологического процесса. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 46 пациентов обоего пола в острой стадии ишемического инсульта, средний возраст которых составил 69 ± 11 лет. Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с диагностическими критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG. Также учитывались результаты исследования по шкале Хачинского. Всем пациентам выполнялся сбор жалоб, анамнеза заболевания, проводилось исследование неврологического статуса. Осуществлялся анализ наличия факторов риска развития инсульта. Проводилась оценка результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Оценивались результаты стандартных «инсультных» шкал. Выполнялось нейропсихологическое обследование, направленное на комплексное изучение когнитивных функций. Все исследования проводились по окончании 10–14 дней от развития очаговой неврологической симптоматики. **Результаты.** Когнитивные нарушения, формирующиеся на фоне кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта, оказались достаточно гетерогенными. Их тяжесть у большинства больных в рассмотренной нами выборке достигала умеренных когнитивных нарушений. Изменения уровня деменции встречались значительно реже и были характерны для пациентов с обширными очагами поражения или в случае нарушений в области когнитивно-значимых «стратегических» очагов. В профиле расстройств высших корковых функций преобладали нейродинамические нарушения. Ухудшение памяти было выражено незначительно и носило вторичный характер. При утяжелении когнитивных расстройств мнестические нарушения прогрессировали. Кроме того, начинали выявляться регуляторные расстройства. Наиболее значимые корреляции обнаружены

между результатами нейрокогнитивных тестов с одной стороны и оценкой по шкалам Бартел, оценки изменений белого вещества, а также объемом очага некроза, наличием сердечной недостаточности и дисциркуляторной энцефалопатии в анамнезе. **Заключение.** Когнитивные нарушения являются значимой составляющей клинической картины кардиоэмболического инсульта. Их тяжесть в значительной степени определяется объемом и топической локализацией ишемического очага, а также наличием и выраженностью предшествующей хронической цереброваскулярной патологии. Это предопределяет необходимость разработки методик, позволяющих оценить состояние когнитивных функций до развития инсульта.

Ключевые слова: инсульт, кардиоэмболия, когнитивные нарушения, деменция, цереброваскулярная патология

Для цитирования: Шубина К. М., Воробьев С. В., Янишевский С. Н. Нарушения когнитивных функций в остром периоде кардиоэмболического инсульта. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):201–210. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-201-210

Cognitive impairment in the acute period of cardioembolic stroke

K. M. Shubina, S. V. Vorobev, S. N. Yanishevskiy

Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Received 4 October 2022;
accepted 20 December 2022.

Abstract

Background. Acute disorders of cerebral circulation are one of the most urgent problems of modern clinical neurology. Its significance is due to both the high frequency of occurrence and a large number of unsatisfactory outcomes, as well as the significant impact on the quality of life. Cognitive disorders are one of the main syndromes that manifest in post-stroke period and are associated with the rehabilitation potential, as well as opportunities for social and household adaptation. **Our objective** was to study the profile of cognitive impairment in a continuous sample of patients with cardioembolic stroke in the acute period of stroke, as well as to determine the correlations between their occurrence and the factors determining the course of the disease. **Design and methods.** The study involved 46 patients of both sexes in the acute stage of ischemic stroke (average age was 69 ± 11 years). The selection of patients was carried out in accordance with the diagnostic criteria of the International Association of Vascular Behavioral and Cognitive Disorders VASCOG. The results of the Hachinski scale were also considered. All patients underwent interview for history, complaints, as well as the assessment of the neurological status. Risk factors for stroke were evaluated. We also assessed the results of computer and magnetic resonance imaging, standard “stroke” scales and performed a neuropsychological examination aimed at a comprehensive study of cognitive functions. All studies were conducted at the end of 10–14 days from the development of focal neurological symptoms. **Results.** Cognitive disorders in patients with cardioembolic ischemic stroke turned out to be quite heterogeneous. Their severity in the majority of our patients was considered as mild cognitive impairment. Changes at dementia level were much less common and were characteristic of patients with extensive lesions or in the case of disorders in the field of cognitively significant “strategic” foci. Neurodynamic disorders predominated in the profile of disorders of higher cortical functions. Memory impairment was expressed slightly

and was of a secondary nature. With the aggravation of cognitive disorders, mnestic disorders progressed. In addition, regulatory disorders began to be detected. The most significant correlations were found between the results of neurocognitive tests on the one hand and the assessment on the Bartel scales, the assessment of changes in white matter, as well as the volume of the necrosis focus, the presence of heart failure and dyscirculatory encephalopathy in the anamnesis. **Conclusions.** Cognitive impairment is a significant component of the clinical picture of cardioembolic stroke. Their severity is largely determined by the volume and topical localization of the ischemic focus, as well as the presence and severity of previous chronic cerebrovascular pathology. This determines the need to develop methods to assess the state of cognitive functions before the development of stroke.

Key words: stroke, cardioembolism, cognitive disorders, dementia, cerebrovascular pathology

For citation: Shubina KM, Vorobev SV, Yanishevskiy SN. Cognitive impairment in the acute period of cardioembolic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):201–210. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-201-210

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) традиционно входят в разряд наиболее актуальных проблем современной клинической неврологии. Несмотря на достаточно интенсивные меры, принимаемые для профилактики инсультов, частота их развития остается высокой. Также не отмечается кардинального снижения смертности и инвалидности вследствие острых сосудистых катастроф. Так, по данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, к 2050 году ожидается, что в мире будет проживать около 200 миллионов человек, перенесших ОНМК. Каждый последующий год количество лиц данной категории больных будет возрастать на 30 миллионов. При этом число летальных исходов на фоне инсульта достигнет 12 миллионов в год [1]. В нашей стране общее количество инсультов, развивающихся в течение года, достигает 450 тысяч случаев. Это составляет 2,5–3 человека на 1 тысячу населения [2]. Только 20% больных, перенесших ОНМК, в последующем в достаточной степени восстанавливаются и могут продолжить прежнюю деятельность [3]. К основным последствиям перенесенного инсульта, приводящим к нарушениям социальной и бытовой адаптации, относятся когнитивные расстройства. По результатам проведенных эпидемиологических исследований, частота постинсультных нарушений высших корковых функций высока и может достигать от 24 до 96% от всех случаев заболеваний [4]. Данные достаточно представительного наблюдения GRECOG-VASC, проведенного с соблюдением общепризнанных критериев статистического анализа и включавшего 404 пациента с инсультами и 1003 здоровых добровольца, продемонстрировали наличие умеренных когнитивных нарушений (УКН) у 39,1% больных и деменции у 10,4% [5]. В другой работе, включавшей в себя анализ 16 различных исследований с общим количеством 6478 случаев инсультов, отмечается, что когнитивные нарушения установлены у 37% больных через 4 года после раз-

вития заболевания [6]. При более коротких сроках наблюдений, производимых через 15 месяцев после инсульта, установлено наличие когнитивных расстройств в трех и более сферах у 47% пациентов [7].

Целью нашего исследования являлось изучение профиля когнитивных нарушений в сплошной выборке пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта в остром периоде заболевания, а также определение корреляционных связей между их возникновением и факторами, определяющими течение патологического процесса.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 46 пациентов, находившихся на стационарном лечении и обследовании в региональном сосудистом центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с верифицированным диагнозом кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта. При отборе применялись диагностические критерии Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders), соответствием которым у пациентов, принявших участие в исследовании, определялись признаки малого (УКН) или большого (деменция) когнитивного расстройства, а также признаки, подтверждающие сосудистый характер наблюдаемых нарушений высших корковых функций [8]. Кроме того, результаты исследования по шкале Хачинского должны были составлять 7 баллов и больше.

Характеристики распределения пациентов — 26 (57%) мужчин и 20 (43%) женщин. Средний возраст обследованных составил 69 ± 11 лет. Всем пациентам выполнялся сбор жалоб, анамнеза заболевания, проводилось исследование неврологического статуса по стандартной методике [9]. Обязательно уточнялось наличие таких заболеваний и состояний как предшествующая инсульту цереброваскулярная патология (дисциркуляторная энцефалопатия), гипертоническая

болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, фибрилляция предсердий. При изучении биохимических анализов крови уточнялось наличие дислипидемии. Также устанавливалось наличие признаков стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных сосудов по данным ультразвуковой диагностики (дуплексное сканирование). Кроме того, проводился анализ результатов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), в рамках чего оценивались топическая локализация патологических очагов, их объем, а также изменения белого вещества по шкале оценки изменений белого вещества Fazecas [10]. Также всем пациентам в соответствии с протоколом при поступлении проводилась оценка по шкалам Бартел, Рэнкина, Ривермид и шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Для комплексного изучения нарушений когнитивных функций выполнялось развернутое нейропсихологическое обследование. Оно включало в себя проведение краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), батареи лобных тестов (Frontal Assessment Battery, FAB), монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), теста пяти слов, теста рисования часов, теста вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), теста повторения цифр в прямом и обратном порядке, символично-цифрового теста. Для диагностики легких когнитивных нарушений использовали критерии, разработанные в 2011 году [11], УКН определяли по модифицированным критериям 2005 года [12]. При определении деменции были использованы критерии МКБ-10, а также Американской ассоциации психиатров 5-го издания (DSM-V) [13, 14]. В качестве уточняющих шкал, позволяющих определить степень когнитивных нарушений, нами применялась общая шкала нарушений (Global Deterioration Scale — GDS) [15].

Результаты

При обследовании все пациенты предъявляли жалобы когнитивного характера. Наиболее часто беспокоили снижение концентрации внимания, отвлекаемость, невозможность сосредоточиться достаточное время на выполнении актуальной задачи. Также отмечались нарушения памяти на текущие события, повышенная умственная утомляемость, замедление темпа мышления, речевые расстройства.

Сбор анамнестических данных показал наличие артериальной гипертензии у 43 больных (93,5%). Хроническая сердечная недостаточность до развития инсульта наблюдалась у 18 пациентов (39,1%). Фибрилляция предсердий установлена у всех боль-

ных рассматриваемой выборки. Также у 13 больных (28,3%) ранее был установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. По результатам биохимического исследования крови у 31 больного (67,4%) выявлено наличие дислипидемии. При этом диагноз cerebro-васкулярной патологии в виде симптомов и синдромов дисциркуляторной энцефалопатии до развития инсульта, по данным представленной документации, был установлен у 38 пациентов (82,6%). В 12 случаях (26,1% от общего количества обследованных лиц) наблюдалась I стадия, а в 26 случаях (56,5% от общего количества обследованных лиц) II стадия дисциркуляторной энцефалопатии. У 9 пациентов (19,6%) отмечалось повторное развитие ОНМК.

При оценке неврологического статуса установлены клинические признаки инсульта: центральный гемипарез обнаружен у 40 пациентов, монопарез — у 6 пациентов (4 — верхняя конечность, 2 — нижняя конечность). Нарушения поверхностной чувствительности выявлены у 25 пациентов. Из них в 24 случаях наблюдались расстройства по гемитипу, у одного пациента — гипестезия в руке. Дизартрия установлена в 5 случаях, у двух больных выявлено нарушение работы глазодвигательных нервов.

По результатам УЗИ-обследования атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов (общей сонной и внутренней сонной артерий) установлено практически у всех обследованных лиц (44 человека или 95,7%), при этом стенозы более 50% в нашей выборке не выявлены. По данным нейровизуализации, при поступлении у 17 пациентов (37%) отмечалось формирование ишемического очага в пределах двух анатомических отделов (долей) головного мозга. В 20 случаях (43,5%) патологический очаг сформировался в рамках одной доли, а в 9 случаях (19,5%) наличие ишемического очага на КТ установить не удалось. При этом наиболее часто формирование очага отмечено в теменной доле (справа — у 8 пациентов, слева — у 9 больных). Ишемический очаг в затылочной доле визуализирован у 13 пациентов (7 — правосторонней локализации, 6 — левосторонней). Поражение лобной извилины установлено в 11 случаях (5 справа и 6 слева). Височная доля страдала несколько реже — очаг установлен у 7 больных (2 — справа и 5 — слева). Также у незначительного количества пациентов установлено поражение островковой доли (по 2 случая правой и левой локализации), внутренней капсулы (справа — у двух больных) и базальных ганглиев справа — в одном наблюдении. Средний объем очага в установленных случаях составил $15,81 \pm 2,4 \text{ см}^3$. При учете полученных данных по шкале оценки изменений белого вещества установлено, что у 20 пациентов (43,5%) изменения белого вещества

соответствуют степени Fazekas 1, у такого же количества больных — Fazekas 2, а у 6 пациентов (13%) — уровню Fazekas 3. При этом была установлена значимая связь между степенью изменений белого вещества по шкале Fazekas и тяжестью наблюдающихся когнитивных нарушений ($r = 0,85$, $p < 0,0001$).

При оценке тяжести инсульта по шкале NIHSS средний балл составил $7,2 \pm 0,5$. При этом у 14 пациентов (30,4%) показатели соответствовали инсульту легкой степени тяжести, у 32 пациентов (69,6%) — инсульту средней степени тяжести. По шкале Бартел, оценивающей уровень повседневной активности, среднее значение в обследованной выборке пациентов составило $36,9 \pm 3,6$ балла. 11 пациентов (23,9%) были оценены как полностью зависимые от окружающих (нуждались в постоянном уходе) (до 20 баллов), 25 пациентов (54,3%) предъявляли выраженную зависимость от помощи окружающими (25–60 баллов), 9 больных (19,6%) соответствовали уровню умеренной зависимости (65–90 баллов), 1 пациент (2,2%) был самостоятелен (95 баллов). При расчете степени инвалидизации при поступлении, рассчитанной по шкале Рэнкина, средний балл составил $3,6 \pm 0,1$. Распределение пациентов по степеням выглядело следующим образом — 1 больной (2,2%, 5 баллов) проявлял максимальные признаки инвалидности («прикован к кровати»), у 29 пациентов (63%, 4 балла) отмечались выраженные признаки инвалидности, у 13 больных (28,3%, 3 балла) установлены умеренные признаки инвалидности, у 3 больных (6,5%, 2 балла) признаки инвалидности определены как легкие. Средний индекс мобильности Ривермид составил $3,7 \pm 0,4$ балла. Для 4 пациентов (8,7%) он соответствовал 0 баллов, у 7 больных (15,2%) достигал 1 балла, у 5 (10,9%) был на уровне 2 баллов, у 11 (23,9%) — 3 баллов, у 2 (4,3%) — 4 баллов, у 7 (15,2%) — 6 баллов, у 9 (19,6%) — 7 баллов, у 1 (2,2%) — 9 баллов.

При проведении комплексного нейропсихологического обследования было установлено, что у 7 пациентов (15,2%) не наблюдалось значимых нарушений высших корковых функций. У 8 больных (17,4%) изменения соответствовали легким когнитивным нарушениям, у 24 обследованных (52,2%) достигали УКН и у 7 больных (15,2%) находились на уровне деменции. При этом легкая деменция установлена у 4 больных (8,7%), а у 3 пациентов (6,5%) — деменция средней степени тяжести. При обследовании по шкале MMSE средний балл составил $25,2 \pm 0,4$. Наиболее часто ошибки наблюдались по подшкалам «речь» (82,6%), «концентрация внимания» (80,4%), «память» (78,3%), «ориентация» (60,9%). При использовании шкалы MoCA средний балл составил $23,3 \pm 0,5$. Также наи-

более часто наблюдались нарушения по подшкалам «внимание» (95,7%), «речь» (80,4%) и «память» (отсроченное воспроизведение) (80,4%). Кроме того, у значительной части пациентов установлены нарушения зрительно-пространственных функций и исполнительных навыков (60,9%). Шкала FAB продемонстрировала среднюю оценку в $15,2 \pm 0,2$ балла. Исследование по тесту пяти слов показало общий балл $7,2 \pm 0,3$ при максимальной оценке в 10 баллов. При этом подсказки при выполнении теста оказывались эффективны. Тест рисования часов позволил установить наличие зрительно-пространственных нарушений только у 17 пациентов (37%). Среднее значение теста составило $6,9 \pm 2,6$ балла. Достаточно показательными оказались результаты символично-цифрового теста. Только 6 пациентов (13%) смогли набрать количество баллов, принятых за нормальную величину. Среднее значение теста составило $33,4 \pm 1,4$ балла. Тест на литеральные ассоциации продемонстрировал среднее значение $9,2 \pm 0,3$ балла, что несколько ниже референтных значений. Выполнение теста категориальных ассоциаций показало среднее значение в $11,4 \pm 0,5$ балла, что также ниже нормальных величин. Общие данные результатов нейропсихологических тестов представлены в таблице 1.

Нами был выполнен ранговый корреляционный анализ Спирмена для определения взаимосвязей результатов когнитивных тестов с возрастом, объемом очага, установленного при проведении КТ или МРТ, а также данными, полученными по шкалам NIHSS, Бартел, Рэнкина и Ривермид. Более высокие результаты тестов MMSE, MoCa, FAB, теста пяти слов, рисования часов и символично-цифрового регистрировались у молодых пациентов, а также были характерны для больных, имеющих меньшие объемы очага поражения и меньшие баллы по шкалам NIHSS и Рэнкина. При сравнении с показателями шкал Бартел и Ривермид наблюдалась отрицательная корреляция. При этом с результатами шкалы Бартел связь изученных показателей наибольшая. Литеральные ассоциации показывают лишь незначительную отрицательную связь с объемом очага ($p = 0,048$). Результаты выполнения других тестов также продемонстрировали связь с размерами патологического очага. Категориальные ассоциации показали слабую отрицательную связь с возрастом, NIHSS и слабую положительную с показателем шкалы Бартел. Наиболее значимые найденные связи отображены в таблице 2. На рисунке отражена связь тестов MMSE, MoCa, FAB с показателями шкалы Бартел.

Для оценки связи между сопутствующими заболеваниями и шкалами использован метод ранговой корреляции Спирмена. Категории заболеваний были

Таблица 1

**СВОДНЫЕ ДАННЫЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ
РАССМАТРИВАЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, n = 46**

Тест (референсные значения, баллы)	Результаты, баллы ($M \pm S$)	Количество правильно выполненных тестов, абс. (%)
MMSE (28–30)	25,2 $\pm$ 0,4	7 (15,2)
FAB (17–18)	15,2 $\pm$ 0,2	6 (13)
MoCA (26–30)	23,3 $\pm$ 0,5	10 (21,7)
Тест пяти слов (9–10)	7,2 $\pm$ 0,3	13 (28,3)
Тест рисования часов (9–10)	6,9 $\pm$ 2,6	19 (41,3)
Символьно-цифровой тест (> 45)	33,4 $\pm$ 1,4	6 (13)
Тест на литеральные ассоциации (≥ 12)	9,2 $\pm$ 0,3	8 (17,4)
Тест на категориальные ассоциации (≥ 15)	11,4 $\pm$ 0,5	10 (21,7)

Примечание: MMSE — Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса); FAB — Frontal Assessment Batter (батарея лобных тестов); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (монреальская шкала оценки когнитивных функций)

Таблица 2

**СВЯЗИ МЕЖДУ РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЫПОЛНЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ШКАЛ,
ШКАЛАМИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ИНСУЛЬТА И ОБЪЕМОМ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА**

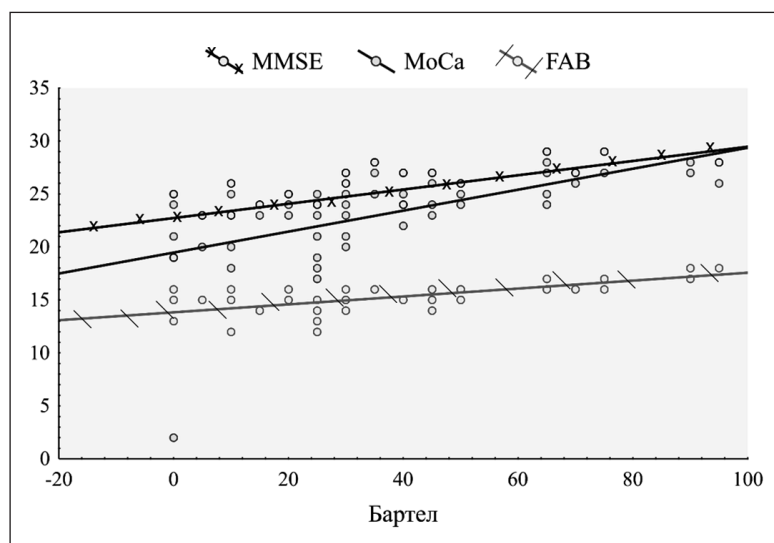
Тест	Объем очага	Шкала NIHSS	Шкала Бартел	Шкала Рэнкина	Шкала Ривермид
MMSE	$r = -0,47$ $p = 0,0011$	$r = -0,52$ $p = 0,0002$	$r = 0,74$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,55$ $p \leq 0,0001$	$r = 0,52$ $p = 0,0002$
MoCa	$r = -0,52$ $p = 0,0002$	$r = -0,48$ $p = 0,0008$	$r = 0,7$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,52$ $p = 0,0002$	$r = 0,46$ $p = 0,0014$
FAB	$r = -0,44$ $p = 0,0023$	$r = -0,44$ $p = 0,0024$	$r = 0,62$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,56$ $p \leq 0,0001$	$r = 0,51$ $p = 0,0003$
Тест пяти слов	$r = -0,44$ $p = 0,0021$	$r = -0,4$ $p = 0,0065$	$r = 0,69$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,4$ $p = 0,0063$	$r = 0,45$ $p = 0,0017$
Тест рисования часов	$r = -0,4$ $p = 0,0057$	$r = -0,37$ $p = 0,0126$	$r = 0,61$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,41$ $p = 0,0046$	$r = 0,37$ $p = 0,0106$
Символьно-цифровой тест	$r = -0,51$ $p = 0,0003$	$r = -0,34$ $p = 0,0217$	$r = 0,63$ $p \leq 0,0001$	$r = -0,4$ $p = 0,0057$	$r = 0,33$ $p = 0,0246$

Примечание: MMSE — Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса); FAB — Frontal Assessment Batter (батарея лобных тестов); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (монреальская шкала оценки когнитивных функций); NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья)

ранжированы таким образом, что максимальному рангу «1» соответствовало наличие заболевания, а минимальному рангу «0» — его отсутствие. Было установлено наличие отрицательной связи между диагнозом «сердечная недостаточность» и результатом выполнения таких тестов, как MMSE ($r = -0,33$,

$p < 0,05$), MoCa ($r = -0,32$, $p < 0,05$) и теста литеральных ассоциаций ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Диагностированная дислипидемия ухудшала выполнение теста FAB ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а также теста пяти слов ($r = -0,41$, $p = 0,0044$) и теста категориальных ассоциаций ($r = -0,33$, $p = 0,0257$). Наличие сахар-

Рисунок. Связь результатов выполнения тестов MMSE, MoCa и FAB с оценкой по шкале Бартел



Примечание: На шкале абсцисс оценка по шкале Бартел в баллах. На шкале ординат оценка по нейропсихологическим шкалам в баллах. MMSE — Mini-mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса); FAB — Frontal Assessment Batter (батарея лобных тестов); MoCa — Montreal Cognitive Assessment (монреальская шкала оценки когнитивных функций).

ного диабета по результатам нашего исследования не влияло на качество выполнения нейропсихологических тестов. Однако на эффективность выполнения всех когнитивных тестов существенно влияло наличие дисциркуляторной энцефалопатии в анамнезе, от стадии которой в значительной степени зависела эффективность их выполнения (для MMSE $r = -0,38$, $p = 0,0099$; MoCa $r = -0,34$, $p = 0,0209$; теста рисования часов $r = -0,34$, $p = 0,0225$; теста пяти слов $r = -0,30$, $p = 0,0422$; теста категориальных ассоциаций $r = -0,41$, $p = 0,0044$). Подтверждением зависимости состояния когнитивных функций от хронической церебральной ишемии является обнаружение связей между результатами нейропсихологического обследования и данными, полученными с применением шкалы оценки изменений белого вещества. Наиболее показательными были результаты для шкал MMSE ($r = -0,87$, $p < 0,0001$), MoCa ($r = -0,88$, $p < 0,0001$), теста рисования часов ($r = -0,88$, $p < 0,0001$), теста литеральных ассоциаций ($r = -0,30$, $p = 0,0398$), а также теста FAB ($r = -0,79$, $p < 0,0001$), теста пяти слов ($r = -0,71$, $p < 0,0001$), теста категориальных ассоциаций ($r = -0,58$, $p < 0,0001$), символично-цифрового теста ($r = -0,87$, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Кардиоэмболические инсульты, представляя один из наиболее частых вариантов ОНМК, вносят существенный вклад в формирование структуры неврологической патологии. При этом одним из важнейших симптомокомплексов, формирующихся в рамках данной нозологической формы и ока-

зывающих огромное влияние на снижение качества жизни, ухудшение возможностей социальной и бытовой адаптации пациентов, является нарушение когнитивных функций. За последнее время наблюдается значительный прогресс в развитии концепции диагностики сосудистых когнитивных нарушений. Длительное время применяющиеся диагностические критерии рабочей группы Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Международной ассоциации научных исследований и обучения в области неврологии (Criteria of the National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke / Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement et Neurosciences, NINDS-AIREN), безусловно, сыграли свою положительную роль [16]. Однако необходимо отметить, что они прежде всего были ориентированы на установление диагноза деменции, что приводило к значительному снижению их чувствительности. В развитии концепции сосудистых когнитивных расстройств в 2014 году международной группой экспертов были разработаны новые критерии — VASCOG, выделяющие не только деменцию (большое когнитивное расстройство), но и УКН (малое когнитивное расстройство). В них также достаточно подробно описаны критерии сосудистой этиологии наблюдаемых нарушений высших корковых функций, что позволяет качественно повысить их диагностику [17, 18]. Когнитивные нарушения, формирующиеся на фоне инсульта, достаточно гетерогенны, что объясняется различиями в объеме пораженного вещества, топической локализацией очага,

а также предшествующим повреждением головного мозга на фоне хронического цереброваскулярного заболевания [19]. Подтверждением этому является обнаруженная нами связь между результатами выполнения нейропсихологических тестов с тяжестью дисциркуляторной энцефалопатии и степенью поражения белого вещества. Однако эти результаты говорят о том, что ряд пациентов имели нарушения когнитивных функций и до развития инсульта, который в данном случае играл роль фактора, провоцирующего прогрессирование последних [20]. В профиле выявленных нами расстройств высших корковых функций значительное место играют нейродинамические нарушения. Они представлены прежде всего снижением концентрации внимания, его устойчивости, истощаемостью, замедлением скорости мыслительных процессов (брадифренией), неспособностью длительное время сосредоточиться на выполнении предъявленного задания. Нарушения памяти на стадии УКН носят незначительный характер. Прежде всего страдает вербальная память, в меньшей степени ухудшается зрительная, семантическая память, также наблюдается ухудшение способности отсроченного воспроизведения. При этом необходимо отметить, что при проведении тестов подсказки, как правило, оказываются эффективны. Таким образом, можно говорить о вторичном нарушении памяти, связанном не с поражением механизмов запоминания, а с недостаточностью активации отдельных структур головного мозга на фоне нарушения внимания [21]. При развитии деменции наблюдается углубление когнитивного дефицита во всех сферах. При этом к нейродинамическим нарушениям добавляется достаточно выраженное снижение памяти. Также наблюдаются зрительно-пространственные расстройства, формируются регуляторные нарушения, отражающие вторичную дисфункцию лобных долей, возникающую на фоне феномена «разобщения». В этом случае у пациентов обнаруживаются трудности инициации действий, ослабляется активность пациента к запланированной или необходимой работе, снижается способность переключения от одного вида деятельности к другому. Несомненно, большую роль играет и топическая локализация очага поражения, которая в ряде случаев может приводить к развитию операциональных нарушений, затрагивающих ту или иную когнитивную функцию. Так, у ряда пациентов при поражении лобных долей и надкраевой извилины возможно формирование идеаторной апраксии, приводящей к нарушению планирования и контроля моторных действий. Несколько реже встречаются идеомоторная и конструктивная апраксии, формирующиеся при поражении теменной доли доминантного полушария.

Также может возникать определенный тип агнозии, связанный с поражением тех или иных ассоциативных полей (зрительная — при поражении наружных отделов затылочных долей, тактильная — верхней теменной доли доминантного полушария, синдрома Герстмана–Шильдера — угловой извилины и так далее), различные виды афазий, связанные с поражением лобной, височной или теменной долей. Кроме этого, у некоторых пациентов наблюдается нарушение речевой функции, в основе которого лежит сочетание моторного компонента, нарушения внимания и скорости умственных процессов. Это приводит к ухудшению плавности, снижению темпа речи, словарному обеднению, нарушению номинативной функции. Однако в нашем случае, к сожалению, ввиду небольшой выборки значимые связи между анатомическим расположением очага и степенью когнитивных нарушений и их клиническими особенностями установить не удалось.

Заключение

Для клинической картины острого периода кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта является характерным развитие расстройства высших корковых функций, наиболее часто достигающих степени УКН. Деменция наблюдается лишь у незначительного числа больных, очаги поражения вещества головного мозга у которых имеют значительные размеры или локализованы в «стратегических» зонах, таких как медиобазальные отделы височных долей (гиппокамповый или височный вариант), базальные ганглии, хвостатое ядро (базальный вариант) и зрительные бугры (таламический вариант). Наличие предшествующей цереброваскулярной патологии является безусловным фактором, утяжеляющим течение когнитивной дисфункции. Кроме этого, факторами, значимо снижающими эффективность высших корковых функций, являются установленная в анамнезе сердечная недостаточность и дислипидемия. При этом наихудшие результаты отмечены в заданиях, отражающих внимание (концентрацию, устойчивость, истощаемость), память (с отсутствием значимой разницы между непосредственным и отсроченным воспроизведением и эффективностью семантической подсказки), речи, ориентировки во времени и пространстве. Это говорит о необходимости разработки методологии оценки состояния высших корковых функций до развития острой сосудистой мозговой катастрофы с целью точного определения вклада инсульта в развитие когнитивного дефицита. Профиль когнитивных нарушений складывается из нейродинамических расстройств и неглубокого ухудшения памяти вторичного характера. При развитии

деменции отмечаются более грубые мнестические нарушения, а также присоединяются регуляторные расстройства. Кроме того, у части пациентов определяются нарушения отдельных когнитивных функций (операциональные расстройства) на фоне поражения специфических корковых отделов. Учитывая актуальные диагностические критерии, окончательную оценку степени выраженности постинсультных когнитивных нарушений необходимо проводить спустя 3 месяца после перенесенного заболевания.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда, в соответствии с соглашением от 14.04.2022 № 42/2022, грант Российского научного фонда проект № 22–25–20155. / The study is supported by a grant from the St. Petersburg Science Foundation, in accordance with the agreement dated April 14, 2022 № 42/2022, grant of the Russian Science Foundation project № 22–25–20155.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SCO, Hankey GJ, Hachinski V. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(3):5–10. doi:10.25692/ACEN.2020.3.1 [Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SCO, Hankey GJ, Hachinski V. Declaration on the Global Primary Prevention of Stroke and Dementia of the World Stroke Organization. *Annals Clin Experiment Neurol*. 2020;14(3):5–10. doi:10.25692/ACEN.2020.3.1. In Russian].
- Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р., Ясаманова А. Н., Шукин И. А., Колесникова Т. И. Церебральный инсульт. *Consilium Medicum*. 2014;16(12):13–17 [Gusev EI, Martynov MY, Kamchatnov PR, Yasamanova AN, Shchukin IA, Kolesnikova TI. Cerebral stroke. *Consilium Medicum*. 2014;16(12):13–17. In Russian].
- Федин А. И., Бадалян К. Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(8/2):95–100. doi:10.17116/jnevro201911908295 [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical recommendations for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova*. 2019;119(8/2):95–100. doi:10.17116/jnevro201911908295. In Russian].
- Захаров В. В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. *Нервные болезни*. 2015;2:2–9 [Zakharov VV. Cognitive impairment after stroke: medical and social significance and approaches to therapy. *Nervous Diseases*. 2015;2:2–9. In Russian].
- Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, Bompairé F, Bonnin C, Varvat J et al. Prevalence of poststroke neurocognitive disorders using national institute of neurological disorders and stroke — Canadian stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and optimized criteria of cognitive deficit. *Stroke*. 2018;49(5):1141–1147. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018889
- Makin SD, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):893–900. doi:10.1136/jnnp-2012-303645
- Moliis H, Jokinen H, Parkkonen E, Kaste M, Erkinjuntti T, Melkas S. Post-stroke cognitive impairment is frequent after infarct-torial encephalopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(12):106108. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106108
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi:10.1097/WAD.0000000000000034
- Триумфов А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. М.: ТОО «Техлит», 1996. 248 с. [Triumfov AV. Topical diagnostics of diseases of the nervous system. Moscow: TOO Tekhlit, 1996. 248 p. In Russian].
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683–1689.
- Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. [Yahno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mhityan EA. Dementia. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 272 p. In Russian].
- Petersen RC, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS-ADCS Joint Meeting. 2005;10:24–32.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ. 1995;1(1):698 [International statistical classification of diseases and health-related problems. Tenth revision (ICD-10). Geneva: WHO. 1995;1(1):698. In Russian].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V). Arlington: American Psychiatric Association. 2013. 947 p.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136–1139.
- Román GC, Tatamichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250–260. doi:10.1212/wnl.43.2.250
- Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю. Модифицированные критерии диагностики сосудистых когнитивных расстройств. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; S3:25–28. doi:10.32863/1682-7392-2020-3-71-25-28 [Emelin AYU, Lobzin VYu. Modified criteria for the diagnosis of vascular cognitive disorders. *Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020; S3:25–28. doi:10.32863/1682-7392-2020-3-71-25-28. In Russian].
- Кулеш А. А., Шестаков В. В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68–75. doi:10.14412/2074-2711-2017-3-68-75 [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular non-dement cognitive disorders: diagnosis, prognosis, treatment and prevention. *Nevrologia, Nejpshichiatria, Psihosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;9(3):68–75. doi:10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. In Russian].

19. Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва: Т8 Издательские Технологии, 2019. 416 с. [Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'ev SV. Cognitive disorders: a guide for doctors. Moscow: T8 Izdatel'skie Tekhnologii, 2019. 416 s. In Russian].

20. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915–25. doi:10.1016/j.bbadis.2016.01.015

21. Rendon J, Zuluaga Y, Velilla L, Ochoa J, Arboleda-Velasquez JF, Budson A et al. Event-related potential correlates of recognition memory in asymptomatic individuals with CADASIL. *Brain Res*. 2019;1707:74–78. doi:10.1016/j.brainres.2018.11.016

Информация об авторах

Шубина Кристина Максимовна — клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7336-3860, e-mail: krisschubina@yandex.ru;

Воробьев Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4830-907X, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

Author information

Kristina M. Shubina, MD, Clinical Resident, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7336-3860, e-mail: krisschubina@yandex.ru;

Sergey V. Vorobyov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-4830-907X, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-079:616.12-008.46:616.12-008.331.1

Использование диагностического алгоритма HFA-PEFF для выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией

О. Е. Вилкова, Н. Ю. Григорьева,
М. О. Петрова, Д. В. Соловьева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

Контактная информация:

Григорьева Наталья Юрьевна,
ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина, д. 23, Нижний Новгород,
Россия, 603022.
E-mail: grigoreva28@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.09.22 и принята к печати 07.12.22.

Резюме

Основными причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Одним из способов ранней диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) может быть использование диагностического алгоритма HFA-PEFF, согласно которому пациентам с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (СН) показано проведение диастолического стресс-теста (ДСТ). **Цель исследования** — сравнить встречаемость СНсФВ у больных АГ с ИБС и АГ без ИБС с помощью метода трансторакальной ЭхоКГ с применением ДСТ согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF. **Материалы и методы.** В исследование включено 45 пациентов с АГ и симптомами СН. В зависимости от наличия ИБС, больные разделены на две группы: I группу составили пациенты АГ с ИБС, II группу — АГ без ИБС. Для установления диагноза СНсФВ оценивали большие и малые критерии диагностического алгоритма HFA-PEFF. ДСТ проводили с применением пробы с пассивным подъемом ног пациентам с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ. **Результаты.** В соответствии с большими и малыми критериями диагностического алгоритма HFA-PEFF в I группе не имели СНсФВ 7 (21,9%) пациентов, во II группе — 3 (23,1%) пациента. Подтвержденная СНсФВ в I группе выявлена у 2 (6,2%) пациентов, во II группе — отсутствовала. Остальные пациенты имели промежуточную вероятность СНсФВ. ДСТ с пассивным подъемом ног позволил дополнительно установить диагноз СНсФВ на ранних стадиях заболевания у 6 (26,1%) пациентов АГ с ИБС и у 1 (10%) пациента АГ без ИБС. **Заключение.** Диагностический алгоритм HFA-PEFF с использованием больших и малых критериев позволяет выявлять СНсФВ на ранних стадиях у больных АГ и симптомами СН, причем, по нашим данным, у больных АГ с ИБС, по сравнению с пациентами АГ без ИБС, СНсФВ с использованием указанного алгоритма выявляется чаще.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диагностический алгоритм HFA-PEFF, диастолический стресс-тест

Для цитирования: Вилкова О. Е., Григорьева Н. Ю., Петрова М. О., Соловьева Д. В. Использование диагностического алгоритма HFA-PEFF для выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):211–219. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-211-219

The HFA-PEFF diagnostic algorithm for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients

O. E. Vilkova, N. U. Grigoryeva,
M. O. Petrova, D. V. Solovyova
National Research Lobachevsky State University
of Nizhniy Novgorod (Lobachevsky University),
Nizhniy Novgorod, Russia

Corresponding author:
Natalia U. Grigoryeva,
National Research Lobachevsky
State University of Nizhniy
Novgorod (Lobachevsky University),
23 Gagarina Avenue, Nizhniy Novgorod,
603022 Russia.
E-mail: grigoreva28@mail.ru

Received 15 September 2022;
accepted 7 December 2022.

Abstract

The main causes of chronic heart failure (CHF) are hypertension (HTN) and coronary heart disease (CHD). One of the diagnostic methods for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) can be the HFA-PEFF diagnostic algorithm, according to which diastolic stress test (DST) is indicated for patients with an intermediate probability of heart failure (HF). **Objective.** The aim of the study was to compare the incidence of HFpEF in patients with HTN with CHD and hypertensive patients without CHD by transthoracic echocardiogram using a DST according to the diagnostic algorithm HFA-PEFF. **Design and methods.** The study enrolled 45 patients with HTN and symptoms of HF who were divided into two groups according to the presence of CHD: patients with HTN and CHD (group I), patients with HTN without CHD (group II). The major and minor criteria of the HFA-PEFF diagnostic algorithm were evaluated to make the diagnosis of HFpEF. The DST was performed applying a passive leg raising test in patients with an intermediate probability of HFpEF. **Results.** According to the major and minor criteria of the HFA-PEFF: 7 (21,9 %) patients in group I and 3 (23,1 %) patients in group II did not have HFpEF. The confirmed HFpEF in group I was detected in 2 (6,2 %) patients, and none patients demonstrated confirmed HFpEF in group II. The remaining patients had an intermediate probability of HFpEF. DST with passive leg raising allowed to additionally diagnose HFpEF at an early stage in 6 (26,1 %) patients with HTN and CHD and in 1 (10 %) patient with HTN without CHD. **Conclusions.** The HFA-PEFF diagnostic algorithm using major and minor criteria allows to make the diagnosis of HFpEF in patients with HTN and symptoms of HF and, according to this algorithm in patients with HTN and CHD was detected more often, compared to patients with HTN without CHD.

Key words: hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, HFA-PEFF diagnostic algorithm, diastolic stress test

For citation: Vilkova OE, Grigoryeva NU, Petrova MO, Solovyova DV. The HFA-PEFF diagnostic algorithm for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(2):211–219. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-211-219

Введение

В настоящее время во всем мире основными причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются артериальная гипертензия (АГ)

и ишемическая болезнь сердца (ИБС), комбинация которых встречается у половины пациентов ХСН [1, 2]. Распространенность АГ в различных странах составляет 30–45 %, в России — 41,6 % и по прогнозам

экспертов, число больных достигнет 1,5 миллиарда к 2025 году [3, 4]. АГ часто предшествует ИБС. ИБС, в свою очередь, занимает лидирующую позицию в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и составляет 1,2–2,4 % [5]. Длительный анамнез ИБС способствует прогрессированию диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) и развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [5]. Однако отсутствие четких диагностических критериев СНсФВ затрудняет ее своевременную диагностику. На ранних стадиях заболевания или у пациентов, получающих адекватную медикаментозную терапию, симптомы и признаки сердечной недостаточности (СН) могут отсутствовать, показатели натрийуретических пептидов нередко бывают низкими, а данные ЭхоКГ-исследования диастолической функции ЛЖ в покое сомнительными.

Основной причиной появления клинической симптоматики у больных СН, в первую очередь, одышки и низкой переносимости физической нагрузки, является повышенное давление наполнения ЛЖ. «Золотым стандартом» измерения давления наполнения ЛЖ является катетеризация правых отделов сердца, в том числе с применением инвазивного теста физической нагрузки, если в покое регистрируется нормальное внутрисердечное давление. Однако инвазивный характер исследования, определенные технические сложности, стоимость, риск развития осложнений, включая смерть, ограничивают использование данного метода в повседневной клинической практике [6, 7]. Альтернативным неинвазивным методом измерения давления наполнения ЛЖ является трансторакальная ЭхоКГ. По данным трансторакальной ЭхоКГ, одним из критериев СНсФВ у симптомных пациентов является соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A) $> 2,0$ [8, 9]. Однако многие пациенты на ранних стадиях заболевания имеют нормальное давление наполнения ЛЖ в покое, что затрудняет своевременную диагностику СНсФВ. Так, по данным Европейского регистра, проведенного в 2020 году, отношение пиковой скорости E/A трансмитрального потока позволяет установить диагноз СНсФВ только у 1/4 пациентов, госпитализированных по поводу острой СН [10].

В 2019 году Европейским обществом специалистов по сердечной недостаточности (HFA) и Европейским обществом кардиологов (ESC) был опубликован рекомендательный документ, в котором предлагается новый диагностический алгоритм HFA-PEFF, включающий клиническую оценку (шаг 1), ультразвуковое исследование сердца в покое и при

нагрузке, определение уровня натрийуретического пептида (шаг 2), инвазивную оценку гемодинамики и определение этиологии СН (шаг 3). Данный алгоритм на 2-м шаге позволяет оценить структурные и функциональные нарушения ЛЖ, что повышает вероятность диагностики СНсФВ [11].

Диастолический стресс-тест (ДСТ) у симптомных пациентов с нормальным давлением наполнения ЛЖ по ЭхоКГ покоя или промежуточной вероятностью СН по диагностическому алгоритму HFA-PEFF может увеличить чувствительность диагностики СНсФВ [8, 11], поскольку доплеровские показатели диастолической функции при нагрузке точнее отражают переносимость нагрузки по сравнению с их величинами, зарегистрированными в покое [12, 13]. Заболевания опорно-двигательного аппарата, неврологические нарушения, ожирение и пожилой возраст могут ограничивать выполнение ДСТ на велоэргометре, поэтому можно использовать методику с пассивным подъемом ног, при которой повышение давления ЛЖ происходит за счет оттока крови от нижних конечностей и увеличения притока венозной крови к сердцу [14]. Проба считается положительной при $E/e' \geq 15$ (2 балла) или при $E/e' \geq 15$ и увеличении скорости $TR_{max} > 3,4$ м/с (3 балла). Если у пациента определяется только увеличение TR_{max} , проба считается отрицательной, так как нарастание этого показателя отражает физиологический ответ на физическую нагрузку и связано с увеличением легочного кровотока [11].

Учитывая высокую распространенность СНсФВ и ее медико-социальную значимость [15, 16], своевременная диагностика СНсФВ на ранних этапах развития заболевания обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — сравнить встречаемость СНсФВ у больных АГ с ИБС и АГ без ИБС с помощью метода трансторакальной ЭхоКГ с применением ДСТ согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF.

Материалы и методы

В исследование включено 45 пациентов с АГ и симптомами СН. Длительность АГ в среднем составила 5 [4; 7] лет, средний возраст пациентов был 59 [54; 65] лет. У всех пациентов на момент обследования были одышка при нагрузке и снижение переносимости физической нагрузки. Ранее всем больным, в связи с впервые развившимся болевым синдромом в грудной клетке, проведена экстренная или ранняя коронарная ангиография. Диагноз ИБС подтвержден у 32 (71,1 %) пациентов, из них у 19 (59,4 %) диагностирован перенесенный инфаркт

миокарда без подъема сегмента ST. Этим больным по результатам коронарной ангиографии выполнена полная реваскуляризация одной коронарной артерии с имплантацией 1 стента у 27 (84,4%) пациентов и 2 стентов у 5 (15,6%) больных. По данным контрольной ангиографии, остаточный стеноз был менее 20%, других гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выявлено не было. Гемодинамически значимым (стенозирующим коронарным атеросклерозом) считали уменьшение диаметра просвета магистральных коронарных артерий на 50% и более [17]. На момент обследования стабильная стенокардия I функционального класса (ФК) была у 9 (28,1%) пациентов, II ФК — у 23 (71,9%) пациентов. Диагноз стабильной стенокардии устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с клиническими рекомендациями [18]. Уровень ХСН соответствовал II ФК у 23 (71,9%) пациентов и III ФК у 9 (28,1%) больных.

В зависимости от наличия ИБС пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили 32 (71,1%) пациента с АГ в сочетании с ИБС, II группу составили 13 (28,9%) пациентов с АГ без ИБС. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ и ИБС [18, 19].

ЭхоКГ-исследование проводилось по стандартной методике на ультразвуковом аппарате GEVID 7 Pro (США) с секторным датчиком 3,5 МГц с оценкой размеров камер сердца, массы миокарда ЛЖ, систолической и диастолической функции желудочков [20, 21]. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали с использованием метода дисков (метод Simpson) с определением объемов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях. Для установления диагноза СНсФВ использовали критерии, предложенные в Российских рекомендациях 2020 года по диагностике и лечению ХСН [22] и новый диагностический алгоритм HFA-PEFF у одних и тех же больных. В первом случае диагноз СНсФВ устанавливали, если пациенты имели повышенное давление наполнения ЛЖ или ДД 2-й стадии, то есть отношение E/A митрального кровотока было $\geq 2,0$. Нормальное давление наполнения ЛЖ или ДД 1-й стадии регистрировали при отношении $E/A \leq 0,8$ и пиковой скорости E-волны ≤ 50 см/с. Во всех остальных случаях для уточнения давления наполнения ЛЖ оценивали индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м², максимальную скорость трикуспидальной регургитации (ТР) $> 2,8$ м/с и соотношение пиковой скорости E-волны митрального кровотока по данным импульсно-волновой доплерографии к усредненной скорости движения сепальной и латеральной частей митрального фи-

брозного кольца, измеренные тканевым импульсно-волновым доплеровским методом, более 14 ($E/e' > 14$) [8]. Если положительным был один критерий, то давление наполнения ЛЖ расценивалось как нормальное, если два и более — как повышенное.

Согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF, на 2-м шаге большим и малым критериям присваивались баллы, которые не суммировались в пределах одной группы. При наличии 1 балла и менее диагноз СНсФВ считался маловероятным, 5 и более баллов — подтвержденным, от 2 до 4 баллов — вероятность СН была промежуточной [11]. Пациентам с промежуточной вероятностью СН, согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF, для дальнейшей оценки давления наполнения и установления диагноза СНсФВ проводили ДСТ.

ДСТ выполнялся по методике с пассивным подъемом ног [14]. Исходно, на протяжении всего теста, на пике нагрузки и в восстановительном периоде оценивалось клиническое состояние пациента, контролировалась гемодинамика, проводилось ЭКГ-мониторирование в 12 отведениях на электрокардиографе ЭК12 Т-01-«Р-Д». ЭхоКГ-показатели оценивались исходно, на высоте нагрузки, а также в течение первых двух минут восстановительного периода в зависимости от оптимальной трансмитральной визуализации волн А и Е в импульсно-волновом режиме. Проба считалась положительной при отношении $E/e' \geq 15$ (2 балла) или $E/e' \geq 15$ и увеличении скорости $TR_{max} > 3,4$ м/с (3 балла). Если у пациента определялось только увеличение TR_{max} , проба считалась отрицательной, так как нарастание этого показателя отражает физиологический ответ на физическую нагрузку и связано с увеличением легочного кровотока [11, 12].

В исследование не включали пациентов старше 75 лет, СН с низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, выраженным кальцинозом митрального кольца, блокадами ветвей ножек пучка Гиса, другими сопутствующими заболеваниями, которые имеют схожие симптомы с СН или могли быть причиной развития ХСН, такие как пороки клапанов сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, выраженное ожирение, анемия.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA 10,0. Характер распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро–Уилка. Если распределение было нормальным, то результаты представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — среднее квадратичное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского (протокол № 8 от 01.12.2021). У больных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных по группам приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, большинство больных I группы составили мужчины (28 пациентов (87,5 %)), II группы — женщины (8 больных (61,5 %)). Больные II группы имели более длительный гипертензивный анамнез по сравнению с больными I группы: 8 [6; 9] и 5 [3; 6] лет, и более выраженный индекс массы тела: 29,36 [28,73; 30,49] и 27,76 [24,88; 30,57] кг/м². Большинство больных I и II группы имели избыточную массу тела и ожирение I степени: 23 (71,9 %) и 12 (92,3 %) соответственно. У всех пациентов I группы анамнез АГ предшествовал ИБС, длительность ИБС составила 3,5 [2,6; 4,2] года. Пациенты I и II группы не отличались по основным показателям размеров полостей сердца, а также ФВ ЛЖ определенной по формуле Simpson. У пациентов I группы была более выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ по

сравнению с больными II группы. Так, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в I группе составил 119,5 г/м² [111,5; 136,0], относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ 0,45 [0,415; 0,475], во II группе ИММЛЖ был 107 г/м² [94; 134], ОТС ЛЖ — 0,42 [0,40; 0,43]. Учитывая наличие симптомов СН и нарушенную геометрию ЛЖ с нормальной ФВ ЛЖ, у обследуемых пациентов нельзя было исключить СНсФВ.

Результаты оценки наличия СНсФВ у отдельно обследованных больных с использованием диагностического алгоритма HFA-PEFF представлены на рисунке.

В I группе критерии СНсФВ не выявлены у 7 (21,9 %) пациентов, во II группе — у 3 (23,1 %) пациентов. Подтвержденная СНсФВ в I группе выявлена у 2 (6,2 %) пациентов, во II группе — отсутствовала. У больных с подтвержденной СНсФВ были зарегистрированы выраженные функциональные и структурные нарушения. У пациентов обеих групп выявлено снижение e' септальной < 7 см/с и e' латеральной < 10 см/с (2 балла) в сочетании с ИММЛЖ ≥ 149 г/м² и ОТС > 0,42 (2 балла) и мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP более 125 пг/мл (1 балл).

У остальных 23 (71,9 %) больных I группы и у 10 (76,9 %) больных II группы выявлена промежуточная вероятность СНсФВ. У этих паци-

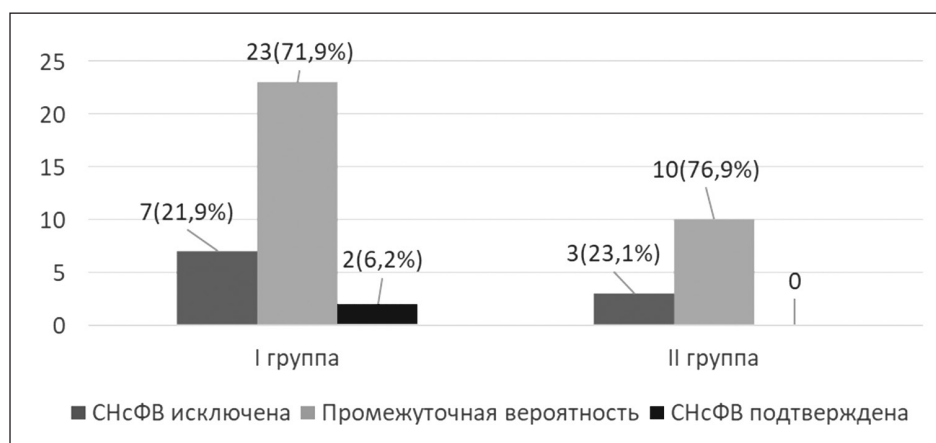
Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатель	I группа АГ с ИБС (n = 32)	II группа АГ без ИБС (n = 13)	p-значение
Мужчины, n (%)	28 (87,5 %)	5 (38,5 %)	0,004
Женщины, n (%)	4 (12,5 %)	8 (61,5 %)	0,006
Возраст, годы	60,5 [54,5; 65,5]	58 [52; 63]	0,07
Длительность АГ, годы	5 [3; 6]	8 [6; 9]	0,03
ИМТ, г/м ²	27,76 [24,88; 30,57]	29,36 [28,73; 30,49]	0,02
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	60,65 [57,55; 67,65]	62,81 [59,01; 67,81]	0,06
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	24,11 [21,95; 27,35]	24,61 [22,21; 28,01]	0,1
ФВ ЛЖ (по формуле Simpson), %	59 [54; 64]	58 [54; 64]	0,2
ИММЛЖ, г/м ²	119,5 [111,5; 136,0]	107,1 [94,1; 134,1]	0,04
ОТС ЛЖ	0,45 [0,41; 0,47]	0,42 [0,41; 0,43]	0,02
ИОЛП, мл/м ²	28,1 [25,1; 30,4]	26,4 [24,8; 28,2]	0,07
$E/A \leq 0,8 + E \leq 50$ см/с, n (%)	28 (87,5 %)	11 (84,6 %)	0,05
$E/A \leq 0,8 + E \geq 50$ см/с или $0,8 < E/A < 2,0$, n (%)	4 (12,5 %)	2 (15,4 %)	0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ИКДО ЛЖ — индекс конечного диастолического объема левого желудочка; ИКСО ЛЖ — индекс конечного систолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока.

Рисунок. Наличие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у обследованных больных с использованием диагностического алгоритма HFA-PEFF



Примечание: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЧЕТАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Критерии/группы	АГ с ИБС (n = 23)			АГ без ИБС (n = 10)		
Количество баллов	4 балла	3 балла	2 балла	4 балла	3 балла	2 балла
Количество больных (n)	7	13	3	2	5	3

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ентов установлено различное сочетание больших и малых критериев. Из таблицы 2 видно, что 4 балла набрали 7 больных из I группы. Так, у 2 больных I группы встречался такой диагностический критерий, как e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИОЛП > 34 мл/м² и ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² и ОТС $> 0,42$ (2 балла), что составило 4 балла. У 3 больных выявлялся такой критерий, как e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² и ОТС $> 0,42$ (2 балла), что также соответствовало 4 баллам, и у 2 больных — e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИОЛП > 34 мл/м² (2 балла), что также составило 4 балла. 13 больных I группы набрали 3 балла. Встречались следующие диагностические критерии — e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИОЛП — 29–34 мл/м² (1 балл) у 2 больных, e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м² и/или ОТС $> 0,42$ (1 балл) у 4 больных, e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИОЛП — 29–34 мл/м² (1 балл) у 3 больных, e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м² и/или ОТС $> 0,42$ (1 балл) у 4 больных. 2 балла набрали 3 больных I группы за счет e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла).

Во II группе больных отмечались принципиально другие диагностические критерии. Так, 2 больных набрали 4 балла: 1 больной — за счет e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла), и еще 1 больной за счет e' септальный < 7 см/с и e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² и ОТС $> 0,42$ (2 балла). 5 пациентов имели 3 балла, а именно: e' латеральный < 10 см/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м² и/или ОТС $> 0,42$ (1 балл) 2 больных, ТРmax $> 2,8$ м/с (2 балла) + ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м² (1 балл) 1 больной, Е/ e' 9–14 (1 балл) + 149/122 г/м² и ОТС $> 0,42$ (2 балла) 1 больной, Е/ e' 9–14 (1 балл) + ИОЛП > 34 мл/м² (2 балла) 1 больной. И, наконец, 3 больных II группы набрали 2 балла за счет Е/ e' 9–14 (1 балл) + ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м² и/или ОТС $> 0,42$ (1 балл).

В I группе у всех 23 (100%) пациентов выявлены выраженные функциональные нарушения, из них у 7 (30,4%) они сочетались с выраженной гипертрофией ЛЖ и/или дилатацией левого предсердия (ЛП), у 8 (34,8%) — с умеренной гипертрофией ЛЖ, у 5 (21,7%) — с умеренной дилатацией ЛП, у 3 (13,1%) были выявлены только функциональные нарушения, а именно — снижение скорости движения митрального фиброзного кольца септальной части ($e' < 7$ см/с) и латеральной части ($e' < 10$ см/с).

Во II группе у 5 (50%) пациентов выявлены выраженные функциональные нарушения, из них у 1 (10%) они сочетались с выраженной гипертрофией ЛЖ, у 3 (30%) — с умеренной гипертрофией ЛЖ, у 1 (10%) выявлены только функциональные нарушения. У 5 (50%) пациентов выявлены умеренные функциональные нарушения, из них у 3 (30%) они сочетались с умеренной гипертрофией ЛЖ, у 1 (10%) — с выраженной гипертрофией ЛЖ, у 1 (10%) — с умеренной дилатацией ЛП.

Распределение больных с вероятной и подтвержденной СНсФВ в зависимости от частоты структурных нарушений представлено в таблице 3, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Согласно диагностическому алгоритму HFA-PEFF, для подтверждения диагноза СНсФВ больным с промежуточной вероятностью проведен ДСТ с пассивным подъемом ног. Проба оказалась положительной в I группе у 6 (26,1%) пациентов, во II группе — у 1 (10%) пациента. У этих пациентов на пике нагрузки выявлено отношение $E/e' > 15$, из них у 2 пациентов I группы в сочетании с увеличением скорости ТР более 3,4 м/с.

Обсуждение

По нашим данным, у всех пациентов с АГ с ИБС и без ИБС при оценке диастолической функции ЛЖ выявлено повышенное давление наполнения ЛЖ или ДД 1-й стадии. В рутинной клинической практике такие пациенты могут быть расценены как больные, не имеющие СНсФВ. Проведенное нами комплексное обследование пациентов с оценкой структурных и функциональных нарушений с использованием диагностического алгоритма HFA-PEFF позволило уточнить наличие или отсутствие у них СНсФВ. Так, у 2 (6,2%) пациентов с АГ с ИБС СНсФВ ока-

залась подтвержденной, однако у 7 (21,9%) пациентов с АГ с ИБС и 3 (23,1%) пациентов с АГ без ИБС — маловероятной. При помощи диагностического алгоритма HFA-PEFF установлено, что все пациенты с АГ с ИБС и половина пациентов АГ без ИБС с установленной и промежуточной вероятностью СН имели выраженные функциональные нарушения. Большие критерии структурных нарушений выявлены лишь у 9 (36%) пациентов с АГ с ИБС и 3 (30%) пациентов с АГ без ИБС. Таким образом, у большинства больных выявлены малые критерии структурных нарушений или отсутствие структурных нарушений.

При проведении ДСТ мы использовали методику с пассивным подъемом ног, при которой повышение давления ЛЖ происходит за счет оттока крови от нижних конечностей и увеличения притока венозной крови к сердцу [14]. В качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа, начиная с 25 Вт при скорости педалирования 60 оборотов в минуту с последующим увеличением нагрузки на 25 Вт на каждой ступени до достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной частоты сердечных сокращений) или до появления симптомов, не позволяющих продолжить выполнение нагрузочного теста. Альтернативным методом нагрузочного тестирования может быть ДСТ с пассивным подъемом ног. Проведенное исследование в Швеции в 2018 году с участием 29 пациентов с симптомами СН показало, что данный метод нагрузочного тестирования у 41% больных значительно повышает давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), оценку которого проводили в покое и при нагрузке с пассивным подъемом ног по ЭхоКГ с применением тканевого доплера, а также катетеризируя правые камеры сердца [23]. ДЗЛА неинвазивным методом рассчитывается по

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВЕРОЯТНОЙ И ПОДТВЕРЖДЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Критерии/группы, n (%)	АГ с ИБС (n = 25)	АГ без ИБС (n = 10)
ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м ² и ОТС $> 0,42$	7 (28%)	2 (20%)
ИОЛП > 34 мл/м ²	4 (16%)	1 (10%)
ИОЛП — 29–34 мл/м ²	5 (20%)	0
ИММЛЖ $\geq 115 / \geq 95$ г/м ² и/или ОТС $> 0,42$ (1 балл)	8 (32%)	6 (60%)
Нет структурных нарушений	3 (12%)	1 (10%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок; ИОЛП — индекс объема левого предсердия. В I группе у 2 пациентов было сочетание выраженной гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка $\geq 149/122$ г/м² и относительная толщина стенок $> 0,42$) и выраженной дилатации левого предсердия (индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²).

формуле: $DZLA = 1,91 + (1,24 \times E/e')$, то есть зависит от давления наполнения ЛЖ (E/e'). В нашем исследовании проведение ДСТ с пассивным подъемом ног позволило дополнительно выявить повышенное давление наполнения ЛЖ у 6 (26,1 %) пациентов с АГ с ИБС и у 1 (10 %) пациента с АГ без ИБС и установить им диагноз СНсФВ на ранних стадиях заболевания. Наши результаты сопоставимы с результатами других исследований. Так, по данным исследования, проведенного Ж. Д. Кобалава с соавторами (2020), у 18,9 % пациентов с АГ высокого риска и симптомами СН отмечено увеличение $E/e' \geq 15$ при проведении ДСТ с пассивным подъемом ног [14].

Использование нового диагностического алгоритма HFA-PEFF и ДСТ с пассивным подъемом ног позволили нам четко диагностировать СНсФВ на ранних стадиях у 9 (20 %) пациентов с симптомами СН. У больных АГ с ИБС, по сравнению с пациентами с АГ без ИБС, СНсФВ встречалась чаще, что, вероятно, обусловлено фиброзом миокарда, который формируется у больных хроническими формами ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, что может способствовать более быстрому прогрессированию СНсФВ.

По сравнению с литературными данными, в нашем исследовании частота выявления СНсФВ с использованием нового диагностического алгоритма HFA-PEFF была ниже, что может быть связано с тем, что в исследование не включались больные старше 75 лет, в том числе с фибрилляцией предсердий.

Ограничением настоящего исследования явилась малая выборка пациентов. Однако полученные результаты позволяют говорить о ценности использования диагностического алгоритма HFA-PEFF, который выявляет СНсФВ на ранних стадиях, но, к сожалению, редко используется в клинической практике.

Заключение

Диагностический алгоритм HFA-PEFF с использованием больших и малых критериев позволяет выявлять СНсФВ на ранних стадиях у больных АГ и симптомами СН, причем, по нашим данным, у больных АГ с ИБС, по сравнению с пациентами с АГ без ИБС, СНсФВ с использованием указанного алгоритма выявляется чаще.

Пациентам, у которых при использовании диагностического алгоритма HFA-PEFF выявляется промежуточная вероятность СНсФВ, то есть встречаются как большие критерии функциональных нарушений, так и большие критерии структурных нарушений, показано проведение ДСТ с пассивным подъемом ног, что повышает точность диагностики СНсФВ у пациентов с АГ как с ИБС, так и без ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Vasyuk Yu. A. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–374. doi:10.15829/291560-4071-2020-4083 [Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 clinical practice guidelines for chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2020;25(11):311–374. doi:10.15829/291560-4071-2020-4083. In Russian].
2. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. J Am Med Assoc. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043
4. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Е., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. В. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF 2 Study). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. Rat Pharmacother Cardiol. 2019;15(4):450–466. In Russian].
5. Акчурин Р. С., Алекаян Б. Г., Аронов Д. М., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Болдуева С. А. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–250. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076 [Akchurin RS, Alekhan BG, Aronov DM, Belenkov YuN, Boytsov SA, Boldueva SA et al. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russ J Cardiol. 2020;25(11):201–250. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076. In Russian].
6. West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterization: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. Heart. 2006;92(6):810–814. doi:10.1136/hrt.2005.073890
7. Mori Y, Takahashi K, Nakanishi T. Complications of cardiac catheterization in adults and children with congenital heart disease in the current era. Heart Vessels. 2013;28(3):352–359. doi:10.1007/s00380-012-0241-x
8. Драпкина О. М., Джиоева О. Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):66–74. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454 [Drapkina OM, Dzhiioeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. Cardiovasc Ther Prev. 2020;19(2):66–74. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454. In Russian].

9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
10. Kaplon-Cieslicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, Filippatos G et al; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology — Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2098–2112. doi:10.1002/ehf2.12817. Epub 2020 Jul 2
11. Pieske B, Tschope C, de Boer R, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):391–412. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
12. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Алехин М. Н., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219 [Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48–63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219. In Russian].
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. doi:10.1002/ehf.592
14. Гудиева Х. М., Сафарова А. Ф., Кобалава Ж. Д. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):47–50. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-47-50 [Gudieva K, Safarova A, Kobalava Zh. Use of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):47–50. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-47-50. In Russian].
15. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
16. Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–28. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28 [Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, Tereschenko SN. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22–28. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28. In Russian].
17. Rosenthal RL. The 50% coronary stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1162–1165. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.553
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
19. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
20. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9): e006547. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006547
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
22. Henein M, Tossavainen E, Aroch R, Soderberg S, Lindqvist P. Can doppler echocardiography estimate raised pulmonary capillary wedge pressure provoked by passive leg lifting in suspected heart failure? *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(2):128–134. doi:10.1111/cpf.12547

Информация об авторах

Григорьева Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической медицины Института клинической медицины ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского, ORCID: 0000-0001-6795-7884, e-mail: grigoreva28@mail.ru;

Вилкова Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины Института клинической медицины ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского, ORCID: 0000-0002-1129-7511, e-mail: vilkann@yandex.ru;

Петрова Марина Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины Института клинической медицины ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского, ORCID: 0000-0001-9118-5327, e-mail: petrovamarina25@yandex.ru;

Соловьева Дарья Вячеславовна — ассистент кафедры клинической медицины Института клинической медицины ФГАОУ ВО НИНГУ им. Н. И. Лобачевского, ORCID: 0000-0001-5695-0433, e-mail: dsolow52@yandex.ru.

Author information

Natalia U. Grigoryeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Lobachevsky University), ORCID: 0000-0001-6795-7884, e-mail: grigoreva28@mail.ru;

Olga E. Vilkova, MD, PhD, Assistant, Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Lobachevsky University), ORCID: 0000-0002-1129-7511, e-mail: vilkann@yandex.ru;

Marina O. Petrova, MD, PhD, Assistant, Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Lobachevsky University), ORCID: 0000-0001-9118-5327, e-mail: petrovamarina25@yandex.ru;

Darya V. Solovyova, MD, Assistant, Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Lobachevsky University), ORCID: 0000-0001-5695-0433, e-mail: dsolow52@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [618.2+616-006.488]:616.12-008.331

Ведение беременных с феохромоцитомой: клинические случаи и обзор литературы

Е. С. Шелепова, Н. А. Осипова,
А. А. Кузнецова, А. С. Айткулова,
Р. А. Баирова, У. А. Цой, И. Е. Зазерская

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

Контактная информация:

Шелепова Екатерина Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–16.
E-mail: garbunchik@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.10.22 и принята к печати 30.01.23.

Резюме

Цель исследования — представить клинические случаи ведения пациенток с феохромоцитомой (ФХЦ) во время беременности, акцентировать внимание на диагностике, выборе тактики лечения и способа родоразрешения. **Материалы и методы.** При написании статьи проанализированы как отечественные, так и зарубежные научно-медицинские публикации, посвященные проблеме артериальной гипертензии и ФХЦ. Проведен ретроспективный анализ историй родов 4 пациенток с выявленной ФХЦ, наблюдавшихся и получавших лечение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Результаты.** В 3 случаях пациентки отмечали повышение артериального давления (АД) до родов, у 2 из них состояние трактовалось как эссенциальная гипертензия. В одном случае ФХЦ манифестировала во время беременности. Три пациентки отмечали кризовое течение заболевания, одна — бескризовое. В 2 случаях проведено родоразрешение путем кесарева сечения в связи с нарушением плодово-плацентарного кровотока и высокими рисками антенатальной гибели плода. В 2 случаях роды протекали через естественные родовые пути: в доношенном сроке и в 34 недели в связи с развитием спонтанной родовой деятельности. Во всех случаях диагноз ФХЦ установлен во время беременности, подтвержден гистологически и иммуногистохимически после выполнения адреналэктомии в послеродовом периоде. **Заключение.** Ведение пациенток, имеющих ФХЦ/параганглиомы (ПГ) на фоне беременности, должно быть мультидисциплинарным совместно с акушером-гинекологом, кардиологом, эндокринологом, хирургом, анестезиологом, неонатологом. Своевременная постановка диагноза и корректное лечение улучшают исход беременности для матери и плода. Любая неотложная кардиоваскулярная ситуация, развившаяся у беременной, в том числе при впервые выявленном повышении АД, требует исключения ФХЦ/ПГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, феохромоцитома, беременность, клинический случай

Для цитирования: Шелепова Е. С., Осипова Н. А., Кузнецова А. А., Айткулова А. С., Баирова Р. А., Цой У. А., Зазерская И. Е. Ведение беременных с феохромоцитомой: клинические случаи и обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):220–230. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-220-230

Management of pregnant women with pheochromocytoma: clinical cases and literature review

E. S. Shelepova, N. A. Osipova,
A. A. Kuznetcova, A. S. Aitkulova,
R. A. Bairova, U. A. Tsoy, I. E. Zazerskaya
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ekatherina S. Shelepova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-16.
E-mail: garbunchik@mail.ru

Received 10 October 2022;
accepted 30 January 2023.

Abstract

Objective. To represent clinical cases of pheochromocytoma (PCC) during pregnancy and to draw attention to diagnostics, choice of proper treatment and delivery method. **Design and methods.** Both domestic and forensic scientific and medical publications about hypertension and PCC were analyzed. We also represent four clinical cases of the patients with PCC, who were observed and treated in Perinatal Centre of Almazov National Medical Research Centre. **Results.** In three cases hypertension had been diagnosed before present pregnancy, and in two cases it had been treated as essential hypertension. One woman registered increased blood pressure (BP) during pregnancy for the first time. In three cases hypertensive crises were registered. Two caesarian sections were performed because of fetoplacental circulation disorders and high risks of antenatal fetal death, both before full term. Two natural births occurred at full term and at 34 weeks due to the development of spontaneous labor. In all cases PCC was diagnosed during pregnancy, confirmed by histology and immunohistochemistry after adrenalectomy in the postpartum period. **Conclusions.** All patients with PCC during pregnancy must be followed by a multidisciplinary team including obstetricians, cardiologists, endocrinologists, surgeons, anesthesiologists and neonathologists. Early diagnosis and proper treatment significantly improve prognosis during pregnancy for both mother and fetus. Specialists must exclude PCC if any urgent cardiovascular situation developed during pregnancy, including first detection of increased BP.

Key words: hypertension, pheochromocytoma, pregnancy, clinical case

For citation: Shelepova ES, Osipova NA, Kuznetcova AA, Aitkulova AS, Bairova RA, Tsoy UA, Zazerskaya IE. Management of pregnant women with pheochromocytoma: clinical cases and literature review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):220–230. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-220-230

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным неинфекционным заболеванием в мире и ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний. При этом смертность от болезней системы кровообращения занимает первое место не только в России, но и в других странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные нарушения в период гестации занимают

второе место в структуре материнской смертности в мире, составляя 14 %, а в России занимают четвертое место, составляя 15,7 % [2]. АГ может быть непосредственно связанной с беременностью, к ней относят гестационную АГ, а также повышение артериального давления (АД) на фоне преэклампсии или эклампсии. Кроме этого, АГ во время беременности может быть проявлением эссенциальной гипертензии, а также других соматических заболеваний, сопровождающихся повышением АД. В этих

случаях о повышении АД может быть известно до гестации, но нередко впервые АГ диагностируется при обследовании после наступления беременности. Это может быть связано с тем, что до беременности женщины не всегда контролируют АД или не придают большого значения эпизодам его повышения. Одной из причин такой АГ может являться феохромоцитома или параганглиома (ФХЦ/ПГ).

ФХЦ — опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток и продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Также опухоли, продуцирующие катехоламины, могут быть вненадпочечниковой локализации, тогда их называют ПГ. Они состоят из хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза. По данным литературы, встречаемость ФХЦ в общей популяции составляет 0,2–0,6%, а среди беременных женщин — 0,002% [3]. В 18–40% случаев ФХЦ носит наследственный характер. В настоящее время обнаружено более 30 генов, варианты которых приводят к развитию ФХЦ/ПГ [4].

Ведущими симптомами ФХЦ/ПГ являются АГ, головная боль, тахикардия, профузное потоотделение [5]. АГ при ФХЦ/ПГ в 87% случаев встречается до 20-й недели беременности, чаще всего носит пароксизмальный характер и может сопровождаться ортостатической гипотонией [5]. Данная патология при беременности увеличивает риски развития гипертонического криза, преэклампсии, ДВС-синдрома, инсульта, венозных и артериальных тромбозов, синдрома задержки развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [4, 6].

Несмотря на накопленные знания и диагностические возможности, почти 20% случаев ФХЦ при беременности остаются недиагностированными [4, 6].

По данным литературы в настоящее время нет единых рекомендаций по ведению беременных с ФХЦ/ПГ [7]. Наблюдение и лечение таких женщин должно осуществляться индивидуально, мультидисциплинарной командой.

В нашей статье мы приводим четыре клинических случая ведения и родоразрешения беременных с ФХЦ в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Описание клинических случаев

Клинический случай № 1

Пациентка П., 26 лет поступила в Перинатальный центр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России на сроке беременности 27 недель 6 дней, беременность первая. За 4 года до настоящей

беременности впервые было зафиксировано повышение АД до 160/110 мм рт. ст. на фоне стресса, приступ был купирован бригадой скорой медицинской помощи. Впоследствии пациентка не обследовалась, АД не контролировала, антигипертензивную терапию не получала. АГ была выявлена на 12-й неделе беременности, когда на приеме у гинеколога было измерено АД и зафиксированы показатели АД 170/110 мм рт. ст. Пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение городской больницы, где ее обследовали с целью исключения вторичного генеза АГ. По результатам планового ультразвукового исследования (УЗИ), в 12 3/7 недель выявлено образование левого надпочечника размерами 55 × 41 мм. По данным повторного гормонального обследования, на 14-й и 18-й неделях гестации было выявлено повышение экскреции норметанефрина в суточной моче 1638 и 1344 мкг/сут (норма < 390 мкг/сут), экскреция метанефрина была в пределах нормы 51,8 и 21,5 мкг/сут (норма < 320 мкг/сут). С целью коррекции АГ был рекомендован прием метилдопы, доза препарата была увеличена до максимальной суточной 3000 мг, но целевые значения АД достигнуты не были. На сроке беременности 20 0/7 недель при выполнении магнитной резонансной томографии (МРТ) забрюшинного пространства было выявлено объемное образование левого надпочечника размерами 35 × 49 × 54 мм. Таким образом, по результатам обследования был установлен диагноз ФХЦ левого надпочечника. К терапии был добавлен доксазозин в дозе 3 мг на ночь. На сроке беременности 22 недели пациентку проконсультировал эндокринный хирург, были даны следующие рекомендации: продолжить консервативное лечение до завершения гестации, родоразрешение путем операции кесарева сечения и одномоментное удаление ФХЦ, отмена приема метилдопы, увеличение дозы доксазозина до 8 мг в день (4 мг утром и вечером). При УЗИ на сроке беременности 24 недели зафиксировано нарушение маточно-плацентарного кровотока 1-й степени. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась АГ до 140/100 мм рт. ст. и выше, измерения АД проводились только в дневные часы один-два раза в день. На 25-й неделе беременности повторная консультация эндокринного хирурга: рекомендовано пролонгирование беременности, оперативное лечение ФХЦ после родоразрешения. Через неделю при контрольном УЗИ выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока 3-й степени. В связи с этим для дальнейшего ведения пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России при сроке беременности 26 6/7 недель. При поступлении, по данным доплерометрии, зафиксировано нарушение

ние плодово-плацентарного кровотока 3-й степени. Пациентке предложено родоразрешение путем операции кесарева сечения, от которого она отказалась. АД при поступлении 135/100 мм рт. ст. Доза доксазозина увеличена до 4,5 мг два раза в день. С целью контроля адекватности антигипертензивной терапии было выполнено суточное мониторирование АД (СМАД), которое выявило значимое повышение АД в ночные часы до 201/136 мм рт. ст., в дневное время до 186/122 мм рт. ст. В связи с этим были увеличены доза и кратность приема доксазозина: 3 мг в 8:00, 3 мг в 16:00 и 4 мг в 22:00 (суммарно 10 мг в сутки). Также с целью усиления антигипертензивной терапии в ночные часы был добавлен нифедипин 30 мг в 18:00. При повторном СМАД через три дня отмечалось снижение АД, однако оно оставалось высоким: в ночное время до 181/119 мм рт. ст., в дневное время до 161/110 мм рт. ст. Через неделю на сроке 29 0/7 недель выполнена контрольная доплерометрия сосудов системы «мать-плод» — сохранялось нарушение плодово-плацентарного кровотока III степени. По данным фетометрии, предполагаемая масса плода оказалась 900 г, что свидетельствовало о задержке его развития. Учитывая это, мультидисциплинарный консилиум определил показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения в связи с высоким риском антенатальной гибели плода. Было получено согласие пациентки на операцию. Пациентка родоразрешена путем операции кесарева сечения при сроке беременности 29 0/7 недель. Родился живой недоношенный мальчик весом 940 г, 31 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Послеродовый период протекал без особенностей. На 5-е сутки после родов пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования, коррекции терапии и подготовки к оперативному лечению. Пациентка продолжала прием назначенной ранее антигипертензивной терапии, кроме этого, в связи с тахикардией до 119 уд/мин была назначена терапия бисопрололом в дозе 5 мг в сутки. На этом фоне, по данным СМАД, среднее АД днем было 116/77 мм рт. ст., ночью 106/71 мм рт. ст. Через 6 недель после родов была выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. Диагноз ФХЦ был подтвержден по данным иммуногистохимического исследования. Генетическое тестирование не выявило вариантов генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ.

Клинический случай № 2

Пациентка С., 35 лет, настоящая беременность вторая, предстоят первые роды. Первая беременность закончилась аборт по социальным показаниям

с выскабливанием полости матки в 20/21 недели. Считала себя больной в течение 3 лет до наступления настоящей беременности, когда впервые появились пресинкопальные состояния, головные боли и повышение АД до 180/130 мм рт. ст. Повышение АД трактовалось в рамках эссенциальной гипертензии, пациентка получала бисопролол 10 мг в сутки, контроль АД осуществляла нерегулярно, приверженности к терапии не было. При постановке на учет по беременности уровень АД 160/110 мм рт. ст. Проведена замена антигипертензивной терапии на метилдопу, при титровании дозы препарата до максимальной суточной дозы 3000 мг целевые значения АД достигнуты не были. Учитывая характер АГ, была заподозрена ФХЦ. Пациентке на сроке 25 0/7 недель была выполнена МРТ забрюшинного пространства без контраста, по результатам которой в проекции левого надпочечника выявлено объемное образование овальной формы 43 × 49 × 59 мм. Кпереди от данного образования парааортально определялось аналогичное по сигнальным характеристикам многоузловое образование неправильной формы размером 38 × 47 × 48 мм. Пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России при сроке беременности 26 0/7 недель. При поступлении был исследован уровень метаболитов катехоламинов в моче, он оказался повышенным (метанефрин — 519,8 мкг/сут (норма 18–277 мкг/сут), норметанефрин — 4635 мкг/сут (норма 42–423 мкг/сут)). По результатам обследования был установлен диагноз ФХЦ левого надпочечника и инициирована терапия α-адреноблокаторами (доксазозин 2 мг, на ночь с последующей титрацией дозы до 8 мг в сутки). На фоне проводимой терапии показатели АД стабилизировались на уровне 120/70–125/80 мм рт. ст. по данным офисных измерений, контроля СМАД не было. Однако при сроке беременности 30 6/7 недель по данным доплерометрии выявлено нарушение маточно-плодового кровотока 4-й степени, что явилось показанием для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик массой 1170 г, длиной 38 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. В послеоперационном периоде отмечался подъем АД до 175/100 мм рт. ст., что потребовало усиления антигипертензивной терапии (нифедипин по 40 мг — 3 р/с, бисопролол 7,5 мг утром). На 5-е сутки послеродового периода пациентка была переведена в эндокринологическое отделение для дообследования и подготовки к хирургическому лечению. Через три месяца после родоразрешения были выполнены робот-ассистированная левосторонняя адреналэктомия и удаление парааортального образования. В послеоперационном периоде отме-

чалась гипотония, купированная консервативно на 2-е сутки. В дальнейшем показатели АД в пределах нормы 110–120/70–80 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. На 8-е сутки после хирургического лечения в удовлетворительном состоянии пациентка выписана на амбулаторное наблюдение. При гистологическом исследовании удаленного материала выявлена картина злокачественной ФХЦ с метастазами в парааортальные мягкие ткани и лимфатический узел. При контрольном обследовании через 6 лет данных за рецидив заболевания не получено. Генетическое тестирование не выявило вариантов генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ.

Клинический случай № 3

Пациентка Я., 40 лет, настоящая беременность четвертая, двое родов, третья беременность — замершая, завершена выскабливанием полости матки. До настоящей беременности наличие АГ отрицала. Со 2-го триместра беременности отмечала стабильное повышение АД до 130–145/80–90 мм рт. ст., кризового течения АГ не было. Антигипертензивную терапию не получала. При сроке беременности 20/21 недель при плановом УЗИ выявлено образование правого надпочечника 60 мм в диаметре; в 25/26 недель была выполнена МРТ забрюшинного пространства без контраста, подтверждено образование правого надпочечника 50 × 60 мм. Была исследована суточная экскреция метаболитов катехоламинов с мочой, она оказалась повышенной: метанефрины мочи 378 мкг/сут (норма 18–277 мкг/сут), норметанефрины мочи 2713 мкг/сут (норма 42–423 мкг/сут). Установлен диагноз ФХЦ правого надпочечника. В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России поступила при сроке беременности 38 4/7 недель. АД при поступлении 125/90 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. По данным УЗИ почек/надпочечников: в проекции правого надпочечника определяется изоэхогенное образование 65 × 55 × 63 мм с четкими контурами. Иницирована монотерапия α1-адреноблокаторами (доксазозин 2 мг в сутки, с последующей титрацией дозы до 8 мг в сутки). Уровень АД на фоне проводимой терапии был 110/70–125/75 мм рт. ст. Учитывая хороший контроль АГ на фоне проводимой терапии доксазозином, роды через естественные родовые пути в анамнезе, мультидисциплинарным консилиумом было решено родоразрешить беременную через естественные родовые пути. Роды протекали в умеренном темпе на фоне длительной эпидуральной анестезии. С целью укорочения потужного периода была выполнена перинеотомия. На фоне плановой терапии доксазозином уровень АД в родах: 140/90–145/90–135/80–120/80–135/85 мм рт. ст. Родился

живой доношенный мальчик массой 3430 г, ростом 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послеродовой период протекал без особенностей. На 5-е сутки послеродового периода пациентка переведена в хирургическое отделение в удовлетворительном состоянии. На 6-е сутки после родов пациентке была выполнена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия. На третьи сутки после оперативного лечения выписана на амбулаторный этап ведения, уровень АД 120–125/60–70 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. Диагноз был подтвержден по данным гистологического и иммуногистохимического исследований. Генетическое тестирование не выявило вариантов генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ.

Клинический случай № 4

Пациентка С., 40 лет. Настоящая беременность 9-я, предстояли 4-е роды. За год до настоящей беременности впервые была выявлена АГ с кризовыми подъемами АД до 160/110 мм рт. ст., сопровождавшимися головной болью, потливостью, бледностью кожных покровов, сердцебиением, которые купировались самостоятельно в покое. Пациентка обратилась к терапевту, повышение АД трактовали в рамках эссенциальной АГ, обследование с целью исключения вторичного характера АГ не проводили. Пациентке был рекомендован прием телмисартана в дозе 80 мг в день, пациентка принимала препарат нерегулярно, показатели АД оставались высокими. С 8-й недели беременности повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сопровождавшееся одышкой, ощущением сердцебиения. Была рекомендована терапия метилдопой в дозе 250 мг в сутки. На фоне терапии отметила улучшение состояния, кризы АГ не рецидивировали. Однако с 24-й недели вновь отмечала кризовое повышение АД, которое сохранялось, несмотря на увеличение дозы метилдопы до 500 мг в день на 28-й неделе беременности. Несмотря на проводимую терапию, сохранялось повышение АД в ночное время до 200/100 мм рт. ст. с последующим снижением до 70/50 мм рт. ст. Впоследствии стала отмечать эпизоды затрудненного дыхания, которые купировались самостоятельно. На сроке 30 недель в связи с развитием на фоне подъема АД до 200/110 мм рт. ст. приступа одышки в покое, сопровождавшегося чувством нехватки воздуха, общей слабостью, ощущением сердцебиения, синкопальным состоянием длительностью 3 минуты, была госпитализирована с подозрением на тромбоэмболию ветвей легочной артерии. При обследовании этот диагноз не был подтвержден. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено образование в проек-

ции левого надпочечника 40×30 мм. Также была выполнена МРТ забрюшинного пространства без контраста. По ее результатам в проекции левого надпочечника выявлено объемное образование неправильной овальной формы $40 \times 30 \times 25$ мм. При гормональном обследовании было выявлено повышение суточной экскреции фракций метанефринов с мочой: метанефрин — 519,8 мкг/сут (норма 18–277 мкг/сут), норметанефрин — 4635 мкг/сут (норма 42–423 мкг/сут). Был установлен диагноз: ФХЦ левого надпочечника. Проведена коррекция антигипертензивной терапии: добавлен доксазозин с титрацией дозы до 12 мг в сутки, доза метилдопы увеличена до 4 таблеток, а также добавлен метопролол в дозе 25 мг $\times$ 2 раза в день. На этом фоне сохранялась АГ с кризовым течением. Для дальнейшего ведения пациентка переведена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России на сроке 33 0/7 недель. По данным доплерометрии сосудов системы «мать-плод» нарушений плодово-плацентарного кровотока не выявлено. При поступлении показатели АД до 150/90–220/110 мм рт. ст. Выполнена коррекция антигипертензивной терапии — метилдопа отменена, доза доксазозина увеличена до 16 мг в день, распределена на три приема, доза метопролола увеличена до 50 мг 2 раза в день, добавлен нифедипин-ретард 10 мг 2 раза в день. На этом фоне показатели АД стабилизировались на уровне 120–130/60–70 мм рт. ст. На сроке гестации 34 6/7 недель спонтанно развилась регулярная родовая деятельность. Учитывая стабилизацию АД на фоне антигипертензивной терапии, спонтанное развитие родовой деятельности, наличие родов через естественные родовые пути в анамнезе, мультидисциплинарным консилиумом было решено продолжить ведение родов через естественные родовые пути. Роды протекали в умеренном темпе на фоне эпидуральной анестезии. Динамика АД в родах (инвазивное): 150/95–150/90–125/80–135/85–140/85 мм рт. ст. Послеродовый период без особенностей. На 5-е сутки после родов пациентка была переведена в эндокринологическое отделение для подготовки к хирургическому лечению. На этапе подготовки к хирургическому лечению пациентка получала доксазозин 16 мг в сутки в 3 приема, метопролол 25 мг 2 раза в день, нифедипин по 10 мг 2 раза в день. Пациентке было противопоказано грудное вскармливание, однако после обсуждения с ней лактацию было решено не прекращать. Пациентка сцеживалась с целью ее поддержания. Показатели АД стабилизировались на уровне 125/70–145/90 мм рт. ст. Лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия выполнена на 19-е сутки после родов. Женщина была выписана на третьи сутки после хирургического лечения,

уровень АД был 115–120/60–70 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. Грудное вскармливание было разрешено. Диагноз ФХЦ был подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований.

Обсуждение

Сочетание ФХЦ/ПГ и беременности встречается в 1 случае на 54 000–100 000 беременностей. Материнская и фетальная смертность при отсутствии ранней диагностики ФХЦ/ПГ — 50 %, при своевременной диагностике — уровень материнской смертности — < 5 %, фетальной смертности — < 15 % [3, 8–12]. Одним из важнейших способов профилактики грозных осложнений беременности, связанных с ФХЦ/ПГ, являются своевременная диагностика и лечение заболевания, желательны на прегравидарном этапе. Известно, что ФХЦ/ПГ не развивается в течение нескольких недель или месяцев, женщина уже имеет это заболевание в момент наступления беременности. К этому времени у пациентки часто уже есть симптомы, характерные для катехоламин-секретирующих опухолей, а именно: АГ с кризовым течением, сопровождающаяся сердцебиениями, головной болью и потливостью [4]. Так, из четырех представленных случаев у трех пациенток АГ с течением, подозрительным на ФХЦ/ПГ, была уже до беременности, однако диагноз не был установлен своевременно. Это привело к необходимости досрочного родоразрешения путем операции кесарева сечения в двух из представленных случаев (1 и 2). Следует отметить, что обследование молодой женщины с АГ с кризовым течением и необычно высокими показателями АД с целью исключения вторичного характера гипертензии позволяет обнаружить ФХЦ/ПГ и пролечить ее до наступления беременности и тем самым предотвратить все риски, связанные с этой патологией. Однако, учитывая нейроэндокринное происхождение ФХЦ/ПГ, длительное время опухоль может протекать бессимптомно и впервые проявить себя во время беременности. Особенно часто это происходит во второй половине беременности, когда увеличивается матка, появляются шевеления плода, что может провоцировать выброс катехоламинов ранее «молчащей» опухолью надпочечника [13]. Подобная ситуация могла иметь место в случае 3, когда АГ впервые появилась во 2-м триместре беременности. Сложность диагностики ФХЦ/ПГ связана с тем, что повышение АД является как симптомом ФХЦ/ПГ, так и гестационной АГ и преэклампсии, что приводит к задержке постановки диагноза и ухудшает прогноз. Клиническими особенностями, позволяющими заподозрить ФХЦ/ПГ у беременной с АГ, помимо классической

картины криза, описанной выше, являются развитие АГ на сроке беременности до 20 недель, появление спонтанной гипотонии, в том числе ортостатической, наличие жалоб на тремор, бледность кожных покровов во время криза [14]. Также следует помнить о возможных тяжелых осложнениях, связанных с гиперпродукцией катехоламинов, а именно острой сердечной недостаточности, кардиогенном шоке или остром коронарном синдроме [15]. Любая неотложная кардиоваскулярная ситуация, развившаяся у беременной даже при отсутствии в анамнезе АГ, требует исключения ФХЦ/ПГ [14]. Развитие АГ на более поздних сроках беременности, наличие отеков, протеинурии, повышение уровней мочевой кислоты и печеночных ферментов, появление признаков гемолиза и тромбоцитопении свидетельствуют о гестационной АГ, пре- или эклампсии [14].

В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ [7].

Согласно современным клиническим рекомендациям, топическую диагностику ФХЦ/ПГ следует проводить только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов [7]. Вместе с тем, учитывая широкое применение различных методов визуализации органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нередко поводом для обследования пациентов с целью исключения ФХЦ является именно выявление образования надпочечника [16]. Во всех описанных нами случаях именно диагностика образования надпочечника, а не характерная картина АГ стала поводом для дальнейшего обследования с целью исключения ФХЦ. Более того, в двух из четырех описанных случаев объемные образования надпочечников были обнаружены случайно во время планового УЗИ в связи с беременностью. Это еще раз подтверждает необходимость увеличения информированности медицинских работников о ФХЦ, как о причине вторичной АГ при беременности. Основным методом визуализации при беременности является УЗИ, и, учитывая, что на момент диагностики ФХЦ часто представлена опухолью довольно большого размера, применение его в качестве скрининга оправданно. Вместе с тем следует помнить, что при небольших размерах образования, а также

при вненадпочечниковой локализации образования чувствительность этого метода существенно снижается, особенно в третьем триместре [13]. Компьютерная томография и другие методы диагностики (сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), широко применяемые при диагностике ФХЦ/ПГ у небеременных, противопоказаны во время гестации. Безопасным методом топической диагностики опухолей, продуцирующих катехоламины, во время беременности является МРТ. Исследование выполняют начиная со второго триместра беременности, не рекомендуют рутинное применение контраста (гадолиния) ввиду отсутствия данных о его безопасности для плода [14]. Чувствительность МРТ в диагностике ФХЦ сопоставима с компьютерной томографией и составляет 90–100%, что касается специфичности, то она уступает компьютерной томографии, снижаясь до 70–80% [17]. Однако сочетание данных МРТ с результатами биохимического исследования и клинической картиной гиперпродукции катехоламинов позволяет точно поставить диагноз в большинстве случаев. С другой стороны, при выявлении образования надпочечника следует помнить, что 13% больных ФХЦ могут быть нормотензивными [16], и первый гипертензивный криз может быть спровоцирован родовой деятельностью.

До настоящего времени отсутствует единое представление об оптимальной лечебной тактике после подтверждения диагноза ФХЦ/ПГ у беременной. ФХЦ/ПГ при беременности не является показанием к прерыванию беременности, однако тактика ведения зависит от конкретной клинической ситуации, состояния беременной женщины и ребенка. Для случаев, когда заболевание диагностировано на ранних сроках гестации, наиболее распространенной является рекомендация: удаление опухоли до 23–24-й недели беременности [17–21]. Вместе с тем в течение последних лет появились новые данные, позволившие пересмотреть такой подход. По данным, полученным в ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем анализ 249 беременностей у 232 женщин с ФХЦ/ПГ, хирургическое лечение опухоли во время беременности не улучшало исходы со стороны матери или плода [8]. Действительно, катехоламины, избыточно продуцируемые опухолью, не проникают через плацентарный барьер и непосредственно не воздействуют на плод, так как клетки плаценты содержат ферменты тираминазу и катехол-О-метилтрансферазу, которые разрушают эти гормоны [22]. Именно поэтому при надежной медикаментозной блокаде α 1-адренорецепторов, являющихся основной мишенью катехоламинов, негативное воздействие избытка

гормонов оказывается минимальным. Эти данные позволили некоторым авторам предложить консервативное ведение беременных с ФХЦ/ПГ независимо от срока постановки диагноза при условии хорошего контроля АД и переносимости терапии [23]. Однако высокие концентрации катехоламинов, отсутствие адекватной блокады рецепторов и персистенция АГ могут привести к развитию микроангиопатий и нарушению маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровообращения [24]. Это в свою очередь способствует возникновению таких осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития плода и критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока. Любое из них может стать показанием к досрочному оперативному родоразрешению [25]. В связи с этим, принимая решение о ведении пациентки с ФХЦ/ПГ на ранних сроках беременности, следует учитывать, насколько достижимы адекватная блокада α 1-адренорецепторов и контроль АД. При отсутствии возможности реализации этих целей следует отдать предпочтение хирургическому лечению ФХЦ/ПГ до 24-й недели гестации. Ошибочная оценка ситуации и выбор неверной тактики ведения могут привести к развитию осложнений беременности и необходимости досрочного родоразрешения путем операции кесарева сечения, что и произошло в случае 1. Если ФХЦ/ПГ выявлена в третьем триместре, оптимальным считается ее удаление после родов [17–21]. Как во время беременности, так и после нее предпочтительным методом резекции опухоли является лапароскопическая хирургия [4, 18].

Быстрая и адекватная коррекция АГ является основной задачей при ведении беременных с ФХЦ/ПГ. При выборе антигипертензивного препарата следует учитывать его безопасность для беременной и плода. Метилдопа, являющаяся препаратом выбора для коррекции АГ у беременных [26], противопоказана при ФХЦ/ПГ, ее назначение может приводить к ухудшению течения АГ. К сожалению, как показали все описанные нами клинические примеры, осведомленность врачей о противопоказании к применению метилдопы у больных с ФХЦ/ПГ низкая. В трех случаях (1, 2 и 4) препарат не был отменен врачами первичного звена после получения данных за катехоламин-продуцирующую опухоль, более того, доза препарата наращивалась из-за сохранения АГ.

Всем пациенткам с ФХЦ/ПГ с целью контроля АГ показана инициация терапии α -адреноблокаторами [20, 23, 27]. Целевые значения АД соответствуют рекомендованным для беременных с хронической АГ, не связанной с гиперпродукцией катехоламинов. А именно при отсутствии поражения органов-ми-

шеней АД должно быть меньше 150/100 мм рт. ст., а при наличии признаков поражения органов-мишеней — меньше 140/90 мм рт. ст. [28]. Следует избегать гипотензии, так как она может приводить к нарушению микроциркуляции в плаценте [27]. Препаратом выбора является селективный α 1-адреноблокатор доксазозин, который относится к категории С препаратов, назначаемых при беременности [27]. Несмотря на то, что доксазозин может проникать через плаценту, отсутствуют данные о его неблагоприятном влиянии на плод и течение беременности [29]. Стартовая доза препарата 1 мг в день, при необходимости дозу препарата увеличивают до 16–32 мг в день в один-два приема [14, 24, 25]. Однако в тяжелых случаях, когда активность опухоли высокая, двукратного приема бывает недостаточно и возможно увеличение кратности приема до 3 раз в день, как было сделано в случаях 1 и 4. При оценке эффективности терапии очень важно использовать не только офисные измерения и самоконтроль АД, но и СМАД. Именно этот инструмент позволяет оценить колебания АД в ночное время и правильно скорректировать лечение при необходимости, что было продемонстрировано в первом клиническом случае. При сохранении тахикардий на фоне назначения доксазозина к терапии могут быть добавлены β -адреноблокаторы, эти препараты относят к группе С при назначении беременным [27]. Назначение препаратов этой группы возможно только после адекватной блокады α -адренорецепторов, в противном случае возможно ухудшение течения АГ. Предпочтение следует отдавать селективным β 1-адреноблокаторам, которые в меньшей степени взаимодействуют с β 2-адренорецепторами миометрия. Препаратом выбора по рекомендациям ряда авторов является метопролола сукцинат [23]. Атенолол не рекомендуется при беременности, так как его назначение может быть причиной низкой массы плода при рождении. [30] Пропранолол является неселективным β -адреноблокатором и его применение ассоциировано с гипогликемией, гипотензией и брадикардией в неонатальном периоде, поэтому использование этого препарата в период гестации также нежелательно [30]. Подобные эффекты могут развиваться на фоне приема и других β -адреноблокаторов, поэтому необходим неонатальный мониторинг в течение 48–72 часов после рождения [23]. Назначение α - и β -адреноблокаторов не всегда позволяет достичь целевых значений АД, как это произошло в случаях 1, 2 и 4. У таких пациенток дополнительно возможно назначение блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, которые также отнесены к категории С при беременности [27]. Препаратом выбора является нифедипин,

безопасность которого была изучена при лечении хронической АГ беременных и преэклампсии [30, 31]. Предпочтение следует отдавать формам с замедленным высвобождением препарата, которые позволяют уменьшить кратность приема препарата, снизить колебания его концентрации и обеспечить более равномерный контроль АД [23].

Выбор способа родоразрешения беременных с ФХЦ/ПГ сегодня является предметом дискуссии. Не вызывает сомнения, что если опухоль, продуцирующая катехоламины, была удалена во втором триместре, способ родоразрешения определяется согласно рекомендациям для женщин без ФХЦ/ПГ. Трудности возникают в тех случаях, когда опухоль не удалена. Считается, что сокращения матки и движение плода во время родов через естественные родовые пути могут увеличить внутрибрюшное давление и приводить к выбросу катехоламинов и развитию криза, особенно в тех случаях, когда опухоль находится в забрюшинном пространстве или в малом тазу. Поэтому в течение многих лет общепринятой тактикой при ФХЦ/ПГ было родоразрешение путем операции кесарева сечения [3, 14, 32–35]. Однако появление современных препаратов, позволяющих адекватно контролировать АД у беременных ФХЦ/ПГ, внедрение новых методов обезболивания во время родов позволило пересмотреть в ряде случаев подходы к ведению родов у женщин с этим заболеванием. В ситуации, когда женщине предстоят повторные роды, что предполагает меньшее время родовой деятельности, когда достигнут адекватный контроль АГ и активность опухоли невысокая, а состояние плода удовлетворительное, возможно родоразрешение через естественные родовые пути. Как правило, выбор такой тактики согласуется мультидисциплинарным консилиумом, включающим акушеров-гинекологов, эндокринологов, неонатологов, анестезиологов. Такой подход применяется в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в течение нескольких лет. Оправданность его применения подтверждают успешные исходы родов в описанных случаях 3 и 4, а также данные литературы. В представленном ранее ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем анализ 249 беременностей у 232 женщин с ФХЦ/ПГ, было показано, что вагинальное родоразрешение не увеличивало количество неблагоприятных исходов со стороны матери и плода по сравнению с операцией кесарева сечения [8].

Учитывая то, что удаление ФХЦ/ПГ происходит как минимум через 2 недели после родов, женщина продолжает получать антигипертензивную терапию, назначенную ранее. Вместе с тем грудное вскармливание невозможно на фоне приема большинства

препаратов и в первую очередь доксazosина. В той связи вопрос о подавлении лактации решается с каждой пациенткой индивидуально и зависит от сроков проведения хирургического лечения и готовности самой женщины сохранять лактацию в периперационном периоде.

Заключение

Исходя из представленных клинических случаев и анализа литературы можно заключить, что для предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов беременности на фоне ФХЦ/ПГ необходима прегравидарная диагностика заболевания, которая возможна в большинстве случаев. Для решения этой задачи необходимо увеличение осведомленности врачей первичного звена об этом заболевании. В настоящее время ФХЦ не является показанием к прерыванию беременности. Тактика ведения беременной с ФХЦ/ПГ зависит от срока гестации и индивидуальных показаний. Своевременная диагностика заболевания, быстрый и адекватный контроль АД позволяют предотвратить осложнения заболевания и избежать преждевременных хирургических вмешательств. Вместе с тем при отсутствии возможности достижения контроля АГ в первой половине беременности необходимо проведение эндоскопической операции для удаления опухоли и дальнейшего пролонгирования беременности. Ведение пациенток, имеющих ФХЦ/ПГ на фоне беременности, должно быть мультидисциплинарным совместно с акушером-гинекологом, кардиологом, эндокринологом, хирургом, анестезиологом, неонатологом, что позволит своевременно определить тактику ведения такой беременной, а также сроки и способ родоразрешения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358 [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):351–358. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358. In Russian].
2. Запорожец Э. Е., Шувалова М. П., Цымлякова Л. М. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год. Российское общество акушеров-гинекологов; ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России; ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России. Москва. 2013;48–

- 50:59–61 [Zaporozhets EE, Shuvalova MP, Tsymlyakova LM. Key performance indicators of services for maternal and child health in the Russian Federation. Statistical Form 32 for the year 2012. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; FGBU "NTsAGiP im. V.I. Kulakova" Minzdrava Rossii. Moscow. 2013;48–50:59–61. In Russian].
3. Santos DR, Barbisan CC, Marcellini C, dos Santos RM. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review. *J Bras Nefrol.* 2015;37(4):496–500. doi:10.5935/0101-2800.20150078. PMID: 26648500
4. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2019;53(3):191–212. doi:10.2478/enr-2019-0020. PMID: 31517632
5. Лукьянов С.А., Сергийко С.В. Феохромоцитома у беременных: обзор литературы, анализ собственных клинических наблюдений. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;3(20):233–239 [Lukyanov SA, Sergiyko SV. Pheochromocytoma in Pregnancy: a literature review, analysis of own clinical observations. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2017;3(20):233–239. In Russian].
6. Касы С, Басина М. Пheochromocytoma in pregnancy. *J Women's Health Care.* 2016;5(5):1–2. doi:10.4172/2167-0420.1000e125
7. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия.* 2015;9(3):15–33. doi:10.14341/serg2015315-33 [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevidh DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endokrinnaya Khirurgiya = Endocrine Surgery.* 2015;9(3):15–33. doi:10.14341/serg2015315-33. In Russian].
8. Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF Jr, Neumann HPH; International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):13–21. doi:10.1016/S2213-8587(20)30363-6
9. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24(12):2331–2339. doi:10.1097/01.hjh.0000251887.01885.54
10. Dugas G, Fuller J, Singh S, Watson J. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can J Anaesth.* 2004;51(2):134–138. doi:10.1007/BF03018772. PMID: 14766689
11. Junglee N, Harries SE, Davies N, Scott-Coombes D, Scanlon MF, Rees DA. Pheochromocytoma in pregnancy: when is operative intervention indicated? *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(9):1362–1365. doi:10.1089/jwh.2007.0382
12. Гурьева В., Бритвин Т., Бурумкулова Ф., Петрухин В., Давыдова Т., Сидорова А. Параганглиома и беременность: клинический случай, тактика ведения. *Врач.* 2013;1:2–5 [Guryeva V, Britvin T, Burumkulova F, Petrukhin V, Davydova T, Sidorova A. Paraganglioma and pregnancy: clinical case, maintaining tactics. *Vrach = The Physician.* 2013;1:2–5. In Russian].
13. Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract.* 2010;16(2):300–309. doi:10.4158/EP09191.RA
14. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):605–617. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.006
15. Corsello SM, Paragliola RM. Evaluation and management of endocrine hypertension during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):829–842. doi:10.1016/j.ecl.2019.08.011
16. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas.* 2014;77(3):229–238. doi:10.1016/j.maturitas.2013.12.009
17. Biggar MA, Lennard TW. Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg.* 2013;100(2):182–190. doi:10.1002/bjs.8976
18. van der Weerd K, van Noord C, Loeve M, Knapen MFCM, Visser W, de Herder WW et al. Endocrinology in pregnancy: pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):49–58. doi:10.1530/EJE-16-0920
19. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum — an overview. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(6):749–758. doi:10.1080/01443615.2019.1648395
20. Pacu I, Zygouropoulos N, Furau CG, Navolan D, Tit DM, Ionescu CA et al. Pheochromocytoma as a rare hypertensive complication rarely associated with pregnancy: diagnostic difficulties (review). *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1345. doi:10.3892/etm.2021.10780
21. Marušić R, Olujić M, Bačun T. Pheochromocytoma in pregnancy — a rare but dangerous diagnosis. *Med Glas (Zenica).* 2022;19(2). doi:10.17392/1474-22
22. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):1–20. doi:10.1016/j.ecl.2005.09.010
23. Gruber LM, Young WF Jr, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in pregnancy: a new era. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(6):60. doi:10.1007/s11886-021-01485-4
24. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;3(155):91–134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134 [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018;3(155):91–134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134. In Russian].
25. Колеватов А.П., Шевчук Е.В., Заривчацкий М.Ф. Феохромоцитома, ассоциированная с беременностью: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал.* 2013;30(1):121–127. doi:10.17816/pmj301121-127 [Kolevatov AP, Shevchuk EV, Zarivchatsky MF. Pregnancy associated pheochromocytoma: review of literature. *Perm Med J.* 2013;30(1):121–127. doi:10.17816/pmj301121-127. In Russian].
26. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Москва, 2021. 79 с. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, labor and the postpartum period. Clinical guidelines. Moscow, 2021. 79 p. In Russian].
27. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: a review. *Endocr Pract.* 2016;22(3):357–370. doi:10.4158/EP151009.RA
28. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. [Internet] London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
29. Versmissen J, Koch BC, Roofthoof DW, Ten Bosch-Dijksman W, van den Meiracker AH, Hanff LM et al. Doxazosin treatment of phaeochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):568–569. doi:10.1111/bcp.12981
30. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihyper-

tensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):525–537. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.016

31. Leavitt K, Običan S, Yankowitz J. Treatment and prevention of hypertensive disorders during pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):173–185. doi:10.1016/j.clp.2019.02.002

32. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth.* 2004;92(4):512–517. doi:10.1093/bja/ae083

33. Alvarado M, Ramirez-Vick M, Allende-Vigo M, Mendez-Latalladi W, Agosto M, Gonzalez R et al. Pheochromocytoma in pregnancy: a case report. *Bol Asoc Med P R.* 2016;108(1):95–98.

34. Ghalandarpour-Attar SN, Ghalandarpour-Attar SM, Borna S, Ghotbizadeh F. A rare presentation of pheochromocytoma in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):37. doi:10.1186/s13256-017-1549-z

35. Yasui M, Hattori Y, Uemura K, Ishida H, Teranishi JI, Yumura Y et al. Pheochromocytoma during pregnancy—2 case reports. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2016;107(4):245–250. doi:10.5980/jpnjurol.107.245

Информация об авторах

Шелепова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3233-8239, e-mail: shelepova@almazovcentre.ru;

Осипова Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, заведующая акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: osipova@almazovcentre.ru;

Кузнецова Анна Андреевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5078-2640, e-mail: xannakuzx@gmail.com;

Айткулова Александра Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kaskoskusfairy@mail.ru;

Байрова Реяна Анатольевна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: bairova99@mail.ru;

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, заведующая НИЛ нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4013-4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4431-3917, e-mail: zazera@mail.ru.

Author information

Ekatherina S. Shelepova, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3233-8239, e-mail: shelepova@almazovcentre.ru;

Natalya A. Osipova, MD, PhD, DSci (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Head, Obstetrics Department of Pregnancy Pathology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: osipova@almazovcentre.ru;

Anna A. Kuznetcova, MD, Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research

Centre, ORCID: 0000-0002-5078-2640, e-mail: xannakuzx@gmail.com;

Aleksandra S. Aitkulova, MD, Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kaskoskusfairy@mail.ru;

Reyana A. Bairova, MD, Resident Physician, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University, e-mail: bairova99@mail.ru;

Ulyana A. Tsoy, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Endocrinology, Head, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, National Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4013-4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4431-3917, e-mail: zazera@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик — три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация?

А. О. Конради

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

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
16.04.23 и принята к печати 17.04.23.

Резюме

Статья описывает текущую ситуацию в мире и в России в отношении информированности пациентов о наличии у них артериальной гипертензии и приверженности к лечению. Рассматривается роль тройных фиксированных комбинаций, в частности комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла, для повышения комплаентности пациентов и улучшения прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации препаратов, амлодипин, индапамид, периндоприл

Для цитирования: Конради А. О. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик — три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация? Артериальная гипертензия. 2023;29(2):231–240. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-231-240

ACE-inhibitor, calcium antagonist and diuretic as three major components of antihypertensive therapy. Potential advantages of fixed triple combinations

A. O. Konradi

Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Received 16 April 2023;
accepted 17 April 2023.*

Abstract

The article describes the current situation in hypertension awareness and treatment, the role of treatment adherence and fixed-dose combinations in its improvement. The real world data from recent studies concerning adherence and outcome on the triple combination of amlodipine/indapamide/perindopril are demonstrated.

Key words: hypertension, fixed combinations, amlodipine, perindopril, indapamide

For citation: Konradi AO. ACE-inhibitor, calcium antagonist and diuretic as three major components of antihypertensive therapy. Potential advantages of fixed triple combinations. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):231–240. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-231-240

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается лидирующим фактором, ассоциированным со смертностью от болезней системы кровообращения во всем мире. Так, по данным 2019 года, АГ ответственна за 19,2% всех смертей в мире [1], а число больных с АГ по приблизительным оценкам достигло 652 миллионов мужчин и 626 миллионов женщин [2]. Положительный эффект от снижения артериального давления (АД) на риск всех сердечно-сосудистых событий (ССС) доказан в многочисленных исследованиях. Самый большой метаанализ таких исследований, в который было включено 42 324 пациента, показал, что каждые 5 мм рт. ст. снижения АД сопровождаются снижением риска СССР примерно на 10% [3].

В лечении АГ, наряду с модификацией образа жизни, клинические рекомендации по-прежнему

ориентируются на 5 основных классов препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторы, антагонисты кальция и тиазидные (тиазидоподобные) диуретики [4, 5]. Известно, что степень снижения АД на монотерапии несущественно зависит от класса препарата и составляет приблизительно 10–15 мм рт. ст. для систолического и 5–10 мм для диастолического АД [5]. При этом целевой уровень АД, рекомендуемый в большинстве последних документов, становится все ниже. Так, согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 года и Российским рекомендациям 2020 года для пациентов моложе 65 лет, он должен составлять < 130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости [4, 5]. При этом в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года [6] возраст, при котором

необходим более строгий контроль АД, повышен до 70 лет, что, по-видимому, войдет в Российские рекомендации 2023 года, проект которых уже представлен на рассмотрение в Министерство здравоохранения Российской Федерации. Столь строгие целевые значения АД предполагают возрастающую роль многокомпонентной терапии для большинства пациентов с АГ, в том числе увеличение доли пациентов, которые требуют назначения трех и более антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство привело к тому, что сегодня активно развиваются лекарственные формы, являющиеся по сути «политаблеткой», содержащие три антигипертензивных препарата, а также, в ряде случаев, представляют собой фиксированную комбинацию со статинами для одновременной коррекции двух факторов риска.

В российской популяции, по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в 2012–2013 годах (12 регионов Российской Федерации) распространенность АГ составила 44 %, доля лиц, достигающих уровня АД < 140/90 мм рт. ст. — 22,7 % (30,9 % женщин и 14,4 % мужчин) [7]. В 2021 году были впервые опубликованы результаты 6-летнего проспективного наблюдения за участниками когорты ЭССЕ-РФ из 11 регионов: была продемонстрирована самая низкая выживаемость у лиц с АГ, принимающих антигипертензивную терапию, но не достигающих целевого АД, по сравнению с эффективно лечеными участниками [8–9].

С 2017 года по инициативе Международного общества по артериальной гипертензии/Мировой антигипертензивной лиги и при поддержке Российского кардиологического общества (РКО) была реализована уникальная возможность изучить контроль АД на широкой группе пациентов. Россия приняла участие в большой скрининговой программе MMM — MAY MEASUREMENT MONTH. Благодаря этой программе во всем мире выполнен скрининг 4,2 миллиона человек из более чем 100 стран, при этом более чем у 1 миллиона человек повышенное АД оставалось без лечения, либо они получали недостаточную терапию и не достигали целевых показателей АД [10].

Первый такой проект, реализованный в России в 2017 году, показал низкую осведомленность об уровне АД, недостаточную приверженность к лечению и достижение целевого уровня АД лишь у 55,9 % участников, 20,3 % вообще не были осведомлены об АГ и не получали лечения [11]. В 2019 году по результатам повторного скрининга MMM в России сохранялись низкий контроль АД и низкая приверженность к приему антигипертензивной терапии (получали медикаментозную терапию 62,5 % больных АГ, недостаточный контроль

АГ (20–30 %) наблюдался даже при использовании 4–5 препаратов) [12]. В 2021 году данную акцию удалось провести в период пандемии, что было связано с определенными трудностями. Данные последнего скрининга подтвердили низкий охват лиц с АГ антигипертензивной терапией и недостаточную ее эффективность. Монотерапию получали 44,7 % пациентов с АГ, двойную комбинированную терапию — 30,9 %, тройную комбинированную терапию — 14,1 %. Более того, у большей части респондентов не проводилось коррекции антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19 [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение комбинированной терапии по-прежнему отстает от требуемого, что, безусловно, сказывается на сохраняющейся высокой смертности от болезней системы кровообращения, а также частоте инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений.

Современные алгоритмы назначения антигипертензивной терапии. Место тройных комбинаций

Как Европейские, так и Российские рекомендации по АГ однозначно рекомендуют начало терапии для большинства пациентов с двойной фиксированной комбинации, тогда как при неэффективности предполагается переход на тройную комбинацию, где также рекомендовано использовать фиксированные комбинации в виде одной таблетки [4–5]. При этом выбор групп препаратов для такого алгоритма в современной редакции клинических рекомендаций крайне прост: в качестве старта терапии может быть использована на основании решения врача блокада ренин-ангиотензиновой системы с диуретиком или с антагонистом кальция, в качестве тройной терапии при отсутствии специальных показаний или противопоказаний, — тройная терапия в виде блокады ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика в одной таблетке. Предполагается, что назначение терапии по такому алгоритму позволяет достичь целевого АД у 80 % пациентов. Отсутствие достижения целевого АД на подобной тройной терапии уже может рассматриваться как резистентная АГ и предполагает назначение иных антигипертензивных препаратов, в первую очередь спиронолактона, а также бета-блокаторов, альфа-блокаторов, центральных препаратов, альтернативных диуретиков и других.

Тем не менее назначение фиксированных лекарственных комбинаций по-прежнему в практическом здравоохранении происходит не так часто, как это рекомендовано. Для этого существует несколько объяснений, среди которых важным фактором может быть врачебная инертность, основанная на при-

вычке начинать лечение с монотерапии и использовать свободные комбинации известных препаратов, отсутствие фиксированных комбинаций в льготном лекарственном обеспечении, желание врача убедиться в действенности и безопасности каждого компонента назначаемого лечения. К сожалению, не только переход на фиксированные комбинации, но и в целом интенсификация терапии и добавление третьего препарата для контроля АД не всегда приходят своевременно, что приводит к увеличению длительности периода достижения целевого АД или в итоге сопровождается отсутствием достижения конечной цели. Критерии качества лечения АГ, согласно рекомендациям, предполагают достижение целевого АД в течение первых трех месяцев терапии всем пациентам, если иное не связано с особенностями переносимости лечения [5]. Именно этот критерий становится сегодня самым сложным для выполнения по причине низкой приверженности пациентов и, опять же, инертности врачей в отношении более агрессивной тактики и использования арсенала современных препаратов.

При поддержке РКО нами был проведен онлайн-опрос врачей-кардиологов, оценивающий их отношение к тройным фиксированным комбинациям и соответствие их реальной практике действующим рекомендациям. Всего опрос прошли 178 врачей-кардиологов. Опрос состоял из 5 вопросов, каждый из которых предполагал один ответ по выбору. При ответе на вопрос о том, как часто врач использует тройные фиксированные комбинации в своей работе, были получены диаметрально противоположные

ответы. 22,5 % респондентов ответили, что используют такой подход менее чем у 5 % пациентов, тогда как 17 % указали, что такая терапия применяется ими в 50 % случаев (рис. 1). Данный результат опроса может отражать, с одной стороны, разный контингент пациентов у различных врачей. Кто-то чаще встречается с пациентами с тяжелой АГ, кто-то реже за счет условий оказания помощи. Однако такие различия могут быть связаны и с субъективным отношением врача к данному варианту терапии. Соответственно, есть врачи, которые полностью согласны с тезисом, что фиксированные комбинации повышают приверженность к лечению, а таковых оказалось больше 49 %, они же чаще и используют фиксированные комбинации в своей работе.

Следующим вопросом была оценка выбора врача в отношении тактики, когда часто назначаемая любая фиксированная комбинация ИАПФ с диуретиком недостаточно эффективна. Предлагаемые варианты ответа включали переход на тройную комбинацию ИАПФ, антагониста кальция и диуретика, добавление амлодипина на ночь, переход на другую двойную комбинацию, включение в терапию центрального препарата. Данные варианты ответов были предложены исходя из предварительных данных о наиболее частых действиях врача на практике в подобной ситуации. Результаты полученных ответов приведены на рисунке 2. Отрадно, что почти половина респондентов выбрала ответ с тактикой перехода на тройную фиксированную комбинацию, но при этом существенная доля (42,5 %) респондентов предпочли тактику с назначением амлодипина

Рисунок 1. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества.
Вопрос «Как часто Вы используете тройные фиксированные комбинации в лечении пациентов с АГ?»

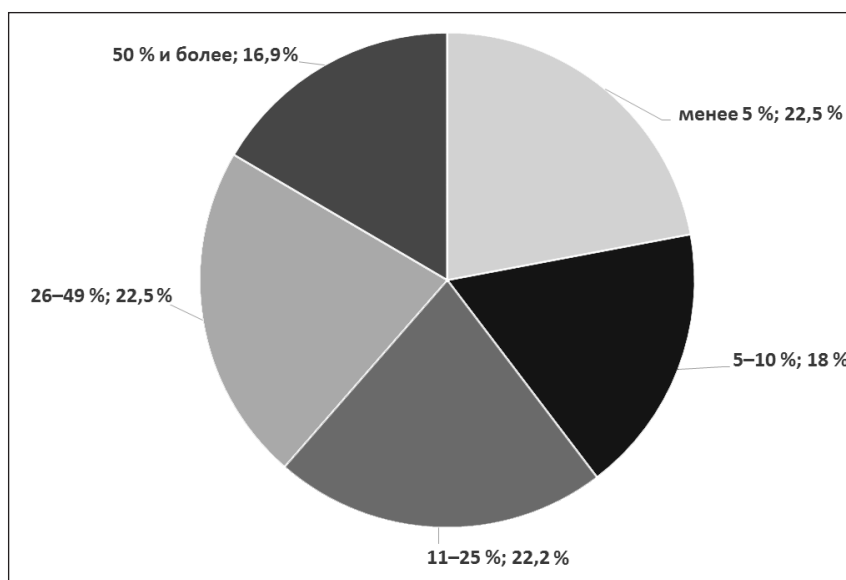
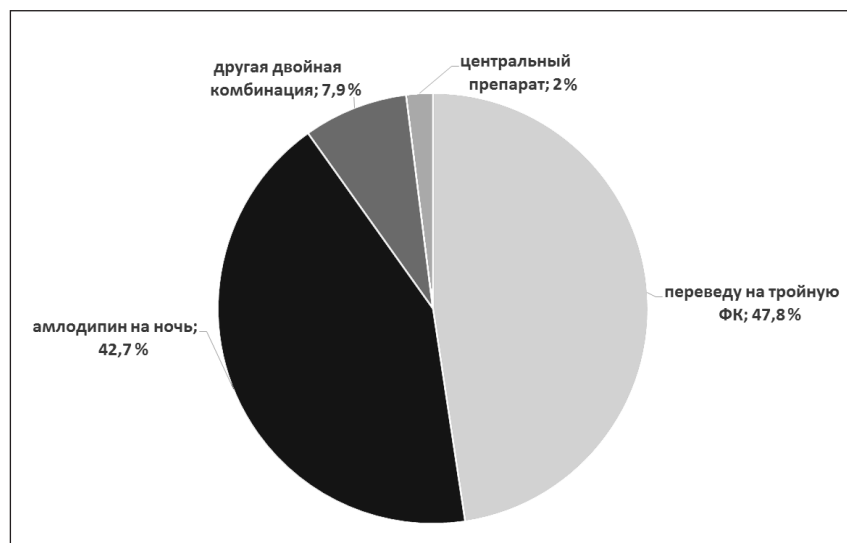


Рисунок 2. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества.
Ваша тактика на приеме, если у пациента на двойной терапии АПФ + диуретрик не достигнуто целевое АД?



Примечание: ФК — фиксированная комбинация.

на ночь. К сожалению, данная практика достаточно широко закрепились среди некоторых российских врачей, тогда как она не имеет под собой никакого теоретического обоснования, а также никаких доказательных данных. Все исследования и рекомендации указывают на целесообразность назначения антигипертензивной терапии один раз в сутки для повышения приверженности. В 2022 году на Европейском конгрессе кардиологов было впервые доложено исследование TIME, которое показало отсутствие различий между утренним и вечерним приемом препаратов по степени снижения АД и по влиянию на сердечно-сосудистые исходы при лучшей приверженности пациентов в случае утреннего приема [14]. Это ключевое исследование, которое помогло впервые доказать, что назначение препаратов однократно утром является корректной стратегией для большинства пациентов и ассоциировано с хорошим прогнозом.

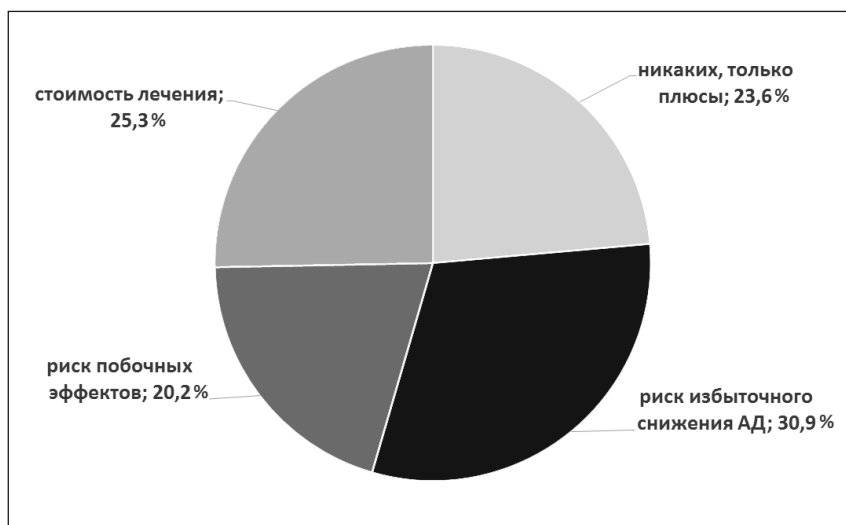
Полученные в ходе проведенного опроса данные свидетельствуют о том, что необходимо усилить образовательную составляющую среди врачей в отношении важности уменьшения числа и кратности назначения препаратов для повышения приверженности пациентов к лечению и его эффективности. 19,7% респондентов указали на то, что опасаются использовать тройные комбинации в связи с риском избыточного снижения АД и более половины в целом оценивают риски такой терапии существенными из-за риска побочных эффектов (рис. 3). Эти ответы также указывают на необходимость более широкого внедрения образовательных стратегий

с целью устранения необоснованных опасений, стимулирования получения врачами личного опыта с целью более точного выбора пациентов для тройной терапии и минимизации каких-либо рисков.

Фиксированные комбинации и приверженность к лечению

С практической точки зрения любая хронически назначенная терапия должна стремиться к минимизации числа таблеток, которые требуется принимать ежедневно. Это связано с существенным влиянием числа принимаемых лекарств на соблюдение рекомендаций (приверженность к лечению). Именно по этой причине стремительный переход к фиксированным комбинациям наблюдается во всех областях медицины, которая занимается терапией хронических заболеваний, — сахарный диабет, бронхиальная астма, дислипидемия и другие. АГ стала первой патологией, где такой подход был использован и введен в ранг клинической рекомендации. Низкая приверженность к лечению является ведущим фактором, препятствующим хорошему контролю АД, как у конкретного пациента, так и в целом в масштабе популяции [15]. Хорошо известно также, что каждый новый препарат, добавленный к лечению, ухудшает итоговую приверженность [15]. Уменьшение числа препаратов, независимо от характера терапии и ее состава, повышает приверженность к лечению [16, 17]. Именно поэтому использование фиксированных комбинаций препаратов, как самый простой и понятный подход к упрощению лечения и снижению бремени хронической терапии, являет-

Рисунок 3. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества. Ответ на вопрос «Какие Вы видите недостатки в лечении тройными фиксированными комбинациями?»



Примечание: АД — альтернативное давление.

ся эффективным способом повышения приверженности к лечению, в том числе у пожилых пациентов. Фиксированные лекарственные комбинации рекомендуются к активному использованию не только в рекомендациях профильных обществ по АГ, но также и в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения для более быстрого и эффективного снижения АД [18].

Согласно проведенному нами опросу, подавляющее большинство врачей считает проблему приверженности важной с точки зрения влияния на результат лечения. При этом почти половина использует стратегию перехода на фиксированные комбинации с целью повышения приверженности к лечению, считает данную стратегию эффективной и не требующей больших временных затрат от врача.

Амлодипин/индапамид/периндоприл как первая и наиболее изученная в исследованиях фиксированная комбинация

Комбинация ИАПФ периндоприла, тиазидоподобного диуретика индапамида и антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина стала первой и долго оставалась единственной комбинацией такого рода на европейском и российском рынках [19]. Эффективность и безопасность этой комбинации были показаны в многочисленных исследованиях [20–25]. Эффективность перехода с любой другой терапии на тройную фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл была показана в исследованиях в рамках реальной клинической практики [26–27]. Для России одним из определяющих исследований было исследование

ТРИКОЛОР, в котором перевод на амлодипин/индапамид/периндоприл (препарат Трипликсам, Servier, Франция) привел к достижению целевого уровня АД у 93 % пациентов через 3 месяца терапии [27].

Следует иметь в виду, что в настоящее время не следует ожидать клинических исследований, которые были бы нацелены на сопоставление частоты ССС при применении фиксированных и свободных комбинаций, поскольку данные об этом могут быть получены из реальной клинической практики, что намного дешевле и в большей степени отражает популяцию больных АГ и существующие реалии. Недавно было опубликовано два таких исследования, которые отражают данные реальной практики, оценивают эффекты терапии на достаточно длительном промежутке времени и становятся источником данных для формулировки выводов, важных для клинической практики. Сегодня в мире наблюдается тенденция повышения доверия и стандартов использования данных реальной практики в том числе для включения в рекомендации и даже учета при регистрации новых препаратов.

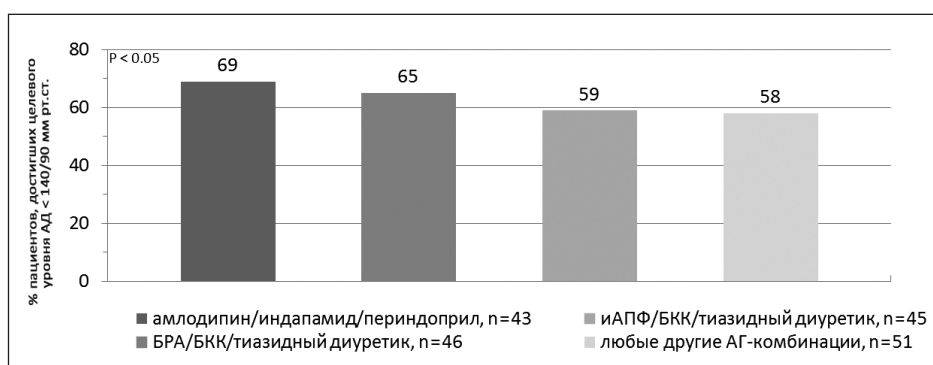
Важной публикацией в этом аспекте стали результаты по оценке эффектов различного рода тройной терапии в исследовании Brisighella Heart Study (BHS) [28]. Это исследование началось еще в 1972 году и представляет собой эпидемиологическое когортное исследование, в которое было включено 2939 лиц в возрасте 14–84 лет с последующим длительным наблюдением и регистрацией исходов. Среди этой когорты были выбраны пациенты, получающие 3 антигипертензивных препарата, и разделены на три группы. Первая группа получала

комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл (43 пациента), вторая группа — ИАПФ (не периндоприл)/антагонист кальция/диуретик (45 пациентов), третья группа — блокатор рецепторов к ангиотензину II/антагонист кальция/диуретик (46 пациентов). Контрольную группу составил 51 человек, получающий иную тройную терапию. Наблюдение за пациентами составило 8 лет. По итогу было отмечено, что в первой группе была существенно большая доля пациентов, достигших целевого АД (рис. 4). Более того, ни одному из пациентов данной группы не потребовалась интенсификация терапии, тогда как в других группах от 3 до 10 процентов пациентов требовали назначения 4-го препарата (рис. 5). В 1-й группе также была меньше частота развития гипертрофии левого желудочка, а также через 12 лет наблюдения ни у одного пациента не отмечено развитие сахарного диабета (тогда как в других группах частота диабета составила около 4%). Наконец, огромный интерес представляют данные о развитии ССС. Оценивались сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляриза-

ция, инсульт, перемежающаяся хромота или острая ишемия конечностей, или их рецидивы, внезапная смерть. Частота ССС составила 4,6% (всего 2 пациента) в группе амлодипин/индапамид/периндоприл. Во второй и третьей группе это было по 4 пациента (8,8 и 8,6% соответственно) и 5 случаев сердечно-сосудистых заболеваний отмечено в контрольной группе (9,8%). В данном исследовании также было задокументировано отсутствие в 1-й группе лечения негативных метаболических изменений уровня липидов, глюкозы и мочевой кислоты в отличие от других групп. Данное исследование стало первым, которое в условиях реальной практики и длительного наблюдения показало преимущества тройной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в отношении снижения АД, влияния на уровень липидов и отсутствия риска развития сахарного диабета.

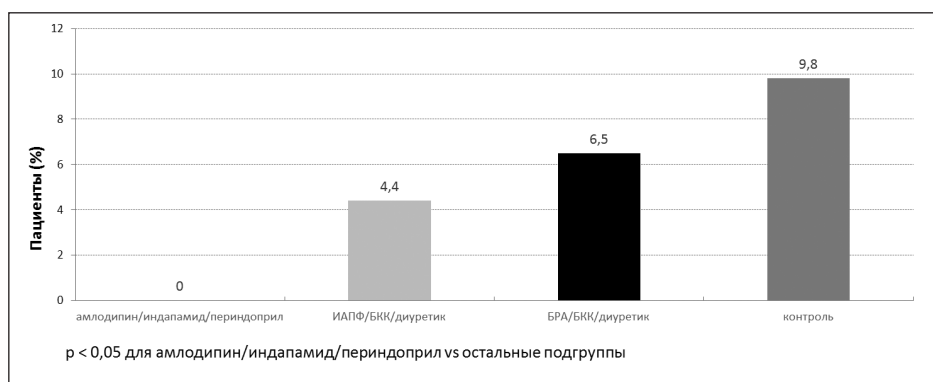
Для ответа на вопрос о частоте осложнений закономерно нужны большие группы наблюдения. В этом аспекте важной публикацией стала также итальянская программа CLICON, в которой проведено сопоставление терапии тройной фиксирован-

Рисунок 4. Количество пациентов с целевым уровнем АД < 140/90 мм рт.ст. (%) через 8 лет терапии



Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БКК — блокатор кальциевых каналов; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; АД — артериальное давление.

Рисунок 5. Доля пациентов, которым потребовалось усиление терапии в течение 8 лет наблюдения



Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БКК — блокатор кальциевых каналов; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина.

ной комбинации со свободными и оценены в реальной практике число событий и отдаленные эффекты. Исследование было выполнено на основе агрегации медицинских записей в базе данных Италии [29].

Первая публикация исследования касалась приверженности к терапии. Был проведен ретроспективный анализ базы данных медицинских записей больниц и поликлиник, покрывающих 11 % территории страны для получения представительных данных. В анализ были включены все взрослые пациенты от 18 лет, которые получали сочетание периндоприла, амлодипина и индапамида в качестве лечения АГ. Приверженность к лечению рассчитывалась как число дней, в которые все назначенные препараты были приняты. По данным анализа в течение года было выявлено, что приверженность к терапии при трехкомпонентной фиксированной комбинации была выше и составила 75,3 % против 44,3 % при использовании тех же препаратов в свободной комбинации (чаще в виде двойной фиксированной плюс третий компонент), $p < 0,05$. Частично неприверженные пациенты наблюдались в 38,0 % случаев на свободной комбинации с сравнением с 10,1 % при фиксированной ($p < 0,001$), наконец, неприверженные пациенты встречались в 14,6 % при приеме тройной фиксированной комбинации в сравнении с 17,7 % на свободной ($p < 0,001$). На Конгрессе международного общества по артериальной гипертензии в Киото в 2022 году (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) был представлен постерный доклад, касающийся прогностической части исследований, полная публикация этих данных ожидается в 2023 году. Было продемонстрировано снижение частоты ССС и смерти в группе пациентов на фиксированной комбинации [30].

Заключение

Таким образом, лечение АГ, несмотря на большое число доступных и эффективных антигипертензивных препаратов, по-прежнему остается недостаточным в масштабе популяции. К сожалению, популяционные стратегии, направленные на повышение информированности пациентов и мотивации к лечению, не дают очевидного и быстрого результата. С точки зрения практики, использование фиксированных лекарственных комбинаций является наиболее действенным подходом в повышении приверженности к лечению и эффективности лечения, что разделяется большинством врачей-кардиологов. Применение тройной фиксированной комбинации существенно повышает приверженность, а также, согласно последним данным реальной клинической практики, улучшает прогноз пациентов, что требует

более активного внедрения этого подхода и образовательных стратегий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение автора и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the author and the presented data.

Список литературы / References

1. GBD 2019 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. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397(10285):1625–1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. 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. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
7. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Де-ев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
8. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные observa-

- тельного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
9. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. In Russian].
 10. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al.; MMM Investigators. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. Hypertension. 2020;76(2):333–341. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874
 11. Rotar OP, Konradi AO, Tanicheva AA, Nakonechnikov SN, Blinova NV, Beaney T et al. May Measurement Month 2019 in Russia: hypertension treatment and control-Europe. Eur Heart J Suppl. 2019;21(Suppl D): D101-D103. doi:10.1093/eurheartj/suz068
 12. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745 [Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA, Alieva AS et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. In Russian].
 13. Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014 [Rotar OP, Erina AM, Boiarinova MA, Moguchaia EV, Kolesova EP, Tolkunova KM et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014. In Russian].
 14. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400(10361):1417–1425. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X
 15. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: A Population-Based Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e006056. doi:10.1161/JAHA.117.006056
 16. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. Medicine (Baltimore). 2016;95(30):e4071. doi:10.1097/MD.0000000000004071
 17. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, Agabiti Rosei E. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: An Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension by Senior Italia Feder Anziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(5):457–466. doi:10.1007/s40292-021-00465-7
 18. WHO expert committee on the 2019 selection and use of essential medicines, the selection and use of essential medicines. 2019.
 19. Syed YY. Perindopril/indapamide/amlodipine in hypertension: a profile of its use. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(2):219–230. doi:10.1007/s40256-022-00521-0
 20. Nedogoda SV, Stojanov VJ. Single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine in patients with uncontrolled hypertension: A Randomized Controlled Trial. Cardiol Ther. 2017;6(1):91–104. doi:10.1007/s40119-017-0085-7
 21. Sarzani R, Giulietti F, Filipponi A, Marziali S, Ristori L, Buscarini S et al. The number of pills, rather than the type of renin-angiotensin system inhibitor, predicts ambulatory blood pressure control in essential hypertensives on triple therapy: A Real-Life Cross-Sectional Study. Adv Ther. 2021;38(7):4013–4025. doi:10.1007/s12325-021-01799-3
 22. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2021;10:200102. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200102
 23. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. J Hum Hypertens. 2017;31(8):501–510. doi:10.1038/jhh.2017.5
 24. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in a Greek population with hypertension. Clin Drug Investig. 2019;39(4):385–393. doi:10.1007/s40261-019-00761-0
 25. Kim SJ, Kwon OD, Cho B, Oh SW, Lee CM, Choi HC. Effects of combination drugs on antihypertensive medication adherence in a real-world setting: a Korean Nationwide Study. BMJ Open. 2019;9(6):e029862. doi:10.1136/bmjopen-2019-029862
 26. Putignano D, Orlando V, Monetti VM, Piccinocchi G, Musazzi UM, Piccinocchi R et al. Fixed versus free combinations of antihypertensive drugs: analyses of real-world data of persistence with therapy in Italy. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1961–1969. doi:10.2147/PPA.S225444
 27. Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130 [Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130. In Russian].
 28. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, D'Addato S, Borghi C. Long-term impact of different triple combination antihypertensive medications on blood pressure control, metabolic pattern and incident events: data from the Brisighella Heart Study. J Clin Med. 2021;10(24):5921. doi:10.3390/jcm10245921
 29. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi AO, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. Adv Ther. 2023;40(4):1765–1772. doi:10.1007/s12325-023-02451-y

30. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi AO et al. A real-world analysis of pharmaco-utilization and outcomes of patients on perindopril/amlodipine/indapamide free vs single-pill combination in Italy. Abstracts of the 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2022.

Информация об авторе

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, 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, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.