

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



Издатель
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

Космачева Е. Д. (Краснодар)

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)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ С 1995 ГОДА

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

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:
подписной индекс 36876,
<https://www.ural-press.ru>.

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.: 8 (812) 702-37-33.

Е-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Founder
Almazov National
Medical Research Centre



Publisher
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

E. D. Kosmacheva (Krasnodar)

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)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

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

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, 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

Subscription: www.ahleague.ru, a
ccording to the catalog of the Ural-Press
Group of Companies:
subscription index 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
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: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание

342 Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д.,
Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И.
**Артериальная гипертензия: современное
состояние проблемы в России
и в мире. Обзор литературы. Часть II**

354 Танащян М. М., Мазур А. С.,
Раскуражев А. А. **Интракраниальный
атеросклероз: современное состояние
проблемы (обзор литературы)**

364 Кузьмин О. Б., Белянин В. В.,
Бучнева Н. В., Жежа В. В., Ландарь Л. Н.,
Столбова М. В. **Новые лекарственные
средства для лечения резистентной
артериальной гипертензии: нестероидный
антагонист минералкортикоидных
рецепторов финеренон и ингибитор
альдостеронсинтазы баксдростат**

373 Цырлин В. А., Кузьменко Н. В.,
Плисс М. Г. **Ренин-ангиотензиновая
система и центральная регуляция
кровообращения**

382 Гаранин А. А., Хасбиев С. А.,
Николаева И. Е., Харасова А. Ф.,
Камалова В. Р., Еникеева Д. Р.
**Эффективность скрининга
артериальной гипертензии
у трудоспособного населения на основе
данных автоматизированных
предрейсовых медицинских осмотров**

Content

342 Ismailova M. A., Afanasyeva A. D.,
Garbuzova E. V., Ragino Yu. I.
**Arterial hypertension: the current state
in Russia and in the world. Review.
Part 2**

354 Tanashyan M. M., Mazur A. S.,
Raskurazhev A. A. **Intracranial
atherosclerosis: the current state
of the problem (literature review)**

364 Kuzmin O. B., Belyanin V. V.,
Buchneva N. V., Zhezha V. V., Landar L. N.,
Stolbova M. V. **New drugs for the treatment
of resistant hypertension: nonsteroidal
mineralcorticoid receptor antagonist
finerenone and aldosterone synthase
inhibitor baxdrostat**

373 Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V.,
Pliss M. G. **Renin-angiotensin system
and central regulation of blood circulation**

382 Garanin A. A., Khasbiev S. A.,
Nikolaeva I. E., Kharasova A. F., Kamalova V. R.,
Enikeeva D. R. **The effectiveness of
hypertension screening in the able-bodied
population based on data from automated
pre-trip medical examinations**

Содержание

- 390 Закиев В. Д., Мартынюк Т. В.,
Котовская Ю. В., Коркач-Романов С. В.
**Комплексная оценка динамики
клинического, функционального
и гемодинамического статуса пациентов
с легочной артериальной гипертензией
в условиях реальной клинической
практики**
- 400 Иванова Г. Т., Хасун М. Х.,
Парастаева М. М., Румянцев А. Ш.,
Береснева О. Н. **Влияние блокады
ренин-ангиотензин-альдостероновой
системы на состояние микроциркуляции
кожи крыс с нарушением функции почек**

Content

- 390 Zakiev V. D., Martynyuk T. V.,
Kotovskaya Y. V., Korkach-Romanov S. V.
**Complex assessment of clinical,
functional and hemodynamic status
in patients with incident pulmonary
arterial hypertension in real clinical
practice**
- 400 Ivanova G. T., Khasun M. Kh.,
Parastaeva M. M., Rumyantsev A. Sh.,
Beresneva O. N. **The effect of blockade
of the renin-angiotensin-aldosterone
system on skin microcirculation in rats
with impaired renal function**



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очень интересный выпуск журнала «Артериальная гипертензия», в котором представлены актуальные обзорные статьи. Первая — это продолжение обзора, опубликованного в предыдущем номере, по современному состоянию проблемы артериальной гипертензии в России и в мире. Вторая посвящена атеросклерозу внутримозговых артерий, а также ишемическим инсультам данной этиологии. Интересны методы изучения внутримозговых сосудов. Данные, которые показывают преимущества антитромбоцитарной терапии инсультов при сравнении с эндоваскулярными методами, могут повлиять на выбор врачами правильной тактики лечения.

Фундаментальная статья характеризует ангиотензиновые рецепторы нейронов центральной нервной системы, механизмы проникновения и образования ангиотензина в головном мозге, влияние ангиотензина II на нейроны.

Для практикующих врачей будет очень интересна статья, посвященная новым препаратам: финеренону и баксдростату для лечения резистентной артериальной гипертензии.

Реальная клиническая практика отражена в статье, показывающей оценку динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса по данным эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Желаю вам интересного прочтения данного номера журнала.

С уважением

выпускающий редактор
д. м. н., профессор
Е. Д. Космачева

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



Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть II

**М. А. Исмаилова, А. Д. Афанасьева,
Е. В. Гарбузова, Ю. И. Рагино**

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

Контактная информация:

Исмаилова Мария Андреевна,
НИИТПМ — филиал
ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
E-mail: mary1998lac@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
29.05.24 и принята к печати 06.06.24.*

Резюме

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), которая является одним из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по-прежнему набирает обороты, что представляет собой глобальную проблему всемирного здравоохранения, так как на протяжении многих десятилетий ССЗ занимают лидирующую позицию в структуре смертности во всем мире. В данной работе проведен обзор основных эпидемиологических исследований, имеющихся к концу 2023 года, в которых анализировались различные показатели АГ как в России, так и во всем мире, с целью формирования понимания временных трендов распространенности АГ. В данной статье также проведен анализ основных ФР АГ с учетом половой принадлежности, поскольку известно, что в России у мужчин распространенность АГ традиционно выше, чем у женщин, и особое внимание уделено таким показателям, как приверженность к терапии, эффективность и контроль АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, распространенность, факторы риска, осведомленность, контроль

Для цитирования: Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть II. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):342–353. doi:10.18705/1607-419X-2024-2447. EDN: PGVRTW

Arterial hypertension: the current state in Russia and in the world. Review. Part II

**M. A. Ismailova, A. D. Afanasyeva,
E. V. Garbuzova, Yu. I. Ragino**
Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Maria A. Ismailova,
RIIPM — Branch IC&G SB RAS,
175/1 B. Bogatkov str., Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: mary1998lac@gmail.com

*Received 29 May 2024;
accepted 6 June 2024.*

Abstract

The prevalence of arterial hypertension (HTN), which is one of the most important risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD), is still increasing, which represents a global problem for world health, because for many decades CVD have occupied a leading position in the structure of mortality throughout the world. This article reviews the main epidemiological studies available by the end of 2023, which analyzed various indicators of HTN both in Russia and around the world, with the aim of developing an understanding of time trends in the prevalence of HTN. This article also analyzes the main RF for HTN and sex differences, because it is known that in men the prevalence of HTN is traditionally higher than in women in Russia, and special attention is paid to indicators such as adherence to therapy, effectiveness and control of HTN.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, prevalence, risk factors, awareness, control

For citation: Ismailova MA, Afanasyeva AD, Garbuzova EV, Ragino Yu I. Arterial hypertension: the current state in Russia and in the world. Review. Part 2. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):342–353. doi:10.18705/1607-419X-2024-2447. EDN: PGVRTW

Половозрастные особенности и распространенность артериальной гипертензии

Framingham Heart Study стало первым исследованием, наглядно продемонстрировавшим значимые различия между лицами с артериальной гипертензией (АГ) — мужчинами и женщинами, что послужило отправной точкой для дальнейших исследований в этой области. В рамках этого исследования в 1980 году были опубликованы результаты 24-летнего наблюдения жителей городка Фрамингем в США, в которых было продемонстрировано, что во всех обследованных возрастных группах (от 30 до 80 и более лет) женщины болели АГ чаще, а начиная с 55 лет у женщин наблюдался более резкий подъем заболеваемости АГ, чем у мужчин [1].

Однако за это время половозрастная структура больных АГ претерпела некоторые изменения. По

данным анализа, проведенного с 1976 по 2017 годы в 12 странах с высоким уровнем дохода (526 336 обследованных), распространенность АГ у женщин варьировала от 33 % до 45 %, у мужчин — от 34 % до 59 % (возраст обследованных 40–79 лет). В возрасте 40–49 лет распространенность АГ варьировала от 12 % (Южная Корея) до 20 % (Финляндия) у женщин и от 10 % (Канада) до 37 % (Финляндия) у мужчин. В возрасте 70–79 лет распространенность варьировала от 61 % (Канада) до 82 % (Финляндия) у женщин и от 55 % (США) до 77 % (Италия) у мужчин. Важно отметить, что во всех вошедших в исследование странах, за исключением Канады, у мужчин в возрасте 40–49 лет АГ выявлялась чаще, чем у женщин. Затем ее распространенность увеличивалась прямо пропорционально возрасту как среди мужчин, так и среди женщин. В самой старшей возрастной группе (70–79 лет) она

либо преобладала среди женщин (Финляндия, Южная Корея, США), либо была на одинаковом уровне среди обоих полов [2]. Исследование NHANES периода 2013–2016 годов также подтверждает, что женщины старше 60 лет имеют более высокую распространенность АГ в сравнении с мужчинами [3]. Аналогичная тенденция характерна и для РФ: в исследовании ЭССЕ-РФ в 2014 году в возрастных категориях 25–34 года АГ встречалась у 25,1% мужчин и 11,9% женщин, 35–44 года — у 40,2% и 28,5%, 45–54 года — у 59,9% и 54,7% соответственно, а вот в возрастной категории 55–64 года оказывалась выше среди женщин (75,4% у женщин vs 72,6% у мужчин) [4].

С этими данными совпадают и результаты одномоментного популяционного обследования населения одного из районов Новосибирска, проведенного в НИИТПМ — филиале ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН в 2013–2016 годах, где распространенность АГ у мужчин и женщин в возрасте 25–34 года составила 17,55% и 3,07%, в возрасте 35–45 года — 34,71% и 12,5% соответственно [5].

Рассматривая другие регионы, в Красноярском крае распространенность АГ также выше среди мужчин, чем женщин, и составляет 56,3% и 43,7% соответственно. Аналогично в Алтайском крае — 42,0% и 39,0%, в Кемеровской области — 55,8% и 42,6%, в Томской области — 49,9% и 39,1% соответственно, тогда как в Тюменской области значимых гендерных различий выявлено не было. Однако анализ возрастной структуры встречаемости АГ в Красноярском крае, Тюменском регионе и Томской области показал, что действительно в категории лиц младше 55 лет мужчин с АГ значительно больше, чем женщин с АГ, а после 55 лет эта разница практически нивелируется за счет прироста заболеваемости у женщин [4, 6–9].

Такая повозрастная динамика обусловлена тем, что у женщин после 30 лет резко увеличиваются темпы роста АД, превышая таковые у мужчин, что было продемонстрировано в недавнем анализе, объединившем данные 4 когортных исследований за 1971–2014 годы [10].

На сегодняшний день причины таких половых особенностей АГ до сих пор остаются неясными. В качестве них рассматриваются такие факторы, как различия в кариотипе мужчин и женщин, эпигенетические изменения, психосоциальные, экономические особенности, но наиболее распространенным из них считается влияние половых гормонов, в том числе такие состояния, как менархе, беременность и менопауза у женщин [11].

Также, рассуждая на тему преобладания АГ после 55 лет именно среди женщин в РФ, нельзя не

учесть тот факт, что смертность мужчин от всех причин в возрасте 0–74 года из года в год превышает таковую у женщин, следовательно, мужчины чаще женщин попросту не доживают до пожилого и старческого возраста [12].

Однако следует признать, что требуется проведение большего количества исследований в этой области, а пока неизменным остается то, что сегодня ни в одном из руководств по ведению больных с АГ нет рекомендаций по ее лечению и профилактике в зависимости от пола.

По оценкам ВОЗ, на сегодняшний день АГ во всем мире страдает около 1,28 миллиарда человек в возрасте 30–79 лет [13].

По данным систематического анализа, объединившего данные исследований в 199 странах, в 2008 году среднее САД в мире составляло 128,1 мм рт. ст. у мужчин и 124,4 мм рт. ст. у женщин. За период с 1990 по 2008 годы средние значения САД увеличились на 0,8 мм рт. ст. среди мужчин и 1,0 мм рт. ст. среди женщин [14]. Таким образом, увеличение среднего САД ведет и к увеличению распространенности АГ. Это согласуется с результатами другого анализа, основанного на данных 844 исследований из 154 стран, где показано, что если в 1990 году количество лиц с САД 140 мм рт. ст. и выше составляло 442 миллиона человек, то к 2015 году их количество увеличилось до 874 миллионов человек [15]. Это связывают прежде всего с увеличением продолжительности жизни населения, что ведет к старению населения и, как следствие, к увеличению распространенности АГ и других хронических неинфекционных заболеваний [16]. По состоянию на 2019 год, по данным крупного метаанализа, наиболее низкая распространенность АГ отмечена в Канаде и Перу, также в Тайване, Южной Корее и Японии, в которых она составила менее 24% среди женщин и 25% среди мужчин. Наиболее высокая распространенность АГ зарегистрирована в странах Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии, Океании, Южной Африки. В некоторых из них она перешла рубеж в 50% (Венгрия, Польша, Румыния, Литва, Беларусь, Парагвай и другие). Представленный в этом метаанализе показатель распространенности АГ в РФ — 41% (в анализ вошли данные исследований 1992–2017 годов) [17].

Первое крупное эпидемиологическое исследование, в котором были собраны данные об АД и распространенности АГ на территории РФ, было проведено в рамках проекта ВОЗ MONICA. По данным первого кросс-секционного исследования MONICA 1984–1985 годов, в котором были обследованы лица в возрасте 35–64 лет, в Новосибирске

среднее САД у мужчин составило 133 мм рт. ст., у женщин — 134 мм рт. ст. соответственно [18]. Следующим охваченным временным отрезком были 1994–1995 годы (25–64 года, Новосибирск), среднее САД у мужчин составило 134,5 мм рт. ст., у женщин — 137,5 мм рт. ст., и эти значения выше, чем в предыдущем скрининге MONICA [19]. В 2012 году в нашей стране стартовало многоцентровое наблюдательное исследование по изучению эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска (ЭССЕ-РФ), которым изначально было охвачено 13 регионов, в 2017 году — ЭССЕ-РФ2 в 4 регионах и в 2022 году — ЭССЕ-РФ3, куда вошли еще 30 регионов России. По данным ЭССЕ-РФ, в выборку которого также вошли лица в возрасте 25–64 лет, среднее САД у мужчин и женщин составило 135,0 и 127,5 мм рт. ст. соответственно [4]. По результатам второй волны — ЭССЕ-РФ2, среднее САД достигло 133,8 мм рт. ст. у мужчин и 124,3 мм рт. ст. у женщин [20]. В исследовании ЭССЕ-РФ3 среди лиц в возрасте 35–74 лет среднее САД у мужчин составило 135,4 мм рт. ст., у женщин — 128,8 мм рт. ст. [21].

Таким образом, сравнивая данные MONICA 1994–1995 годов и трех волн ЭССЕ-РФ, можно прийти к выводу, что более чем за 20 лет средние значения САД у мужчин не претерпели значительных изменений, а вот у женщин имеется тенденция к его снижению.

В отношении ДАД динамика прослеживается как у женщин, так и у мужчин: в 1994–1995 годах среднее ДАД составило у мужчин и женщин 89,0 и 88,4 мм рт. ст., в 2012–2014 годах — 84,1 и 80,0 мм рт. ст., в 2017 году — 85,5 и 80,6 мм рт. ст. соответственно. Таким образом, за этот промежуток времени средние показатели ДАД снизились не только у женщин, но и у мужчин [4, 18, 20].

В целом распространенность АГ в 1994–1995 годах среди мужчин достигала 51,3%, среди женщин — 49,0% [18]. В 2012–2014 годах (ЭССЕ-РФ) эти значения были уже несколько ниже — 48,2% и 40,8%. В 2017 году, по данным ЭССЕ-РФ2, распространенность АГ составила 49,1% у мужчин и 39,9% у женщин [20, 21]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в период с 1994 по 2017 годы распространенность АГ в России заметно снизилась у женщин, чего нельзя сказать о мужском населении. Однако, по представленным в 2023 году результатам ЭССЕ-РФ3 при стандартизации данных по возрасту (35–64 года), оказалось, что к 2020–2022 годам распространенность АГ статистически значимо снизилась не только у женщин, но уже и у мужчин: так, если в 2012–2014 годах это были значения 58,8% среди мужчин и 55,5% среди жен-

щин, в 2017 году — 57,7% и 50,7%, то в 2020–2022 годах — 51,5% и 43,9% соответственно [22].

Еще до инициации ЭССЕ-РФ в некоторых отечественных исследованиях демонстрировались различия в распространенности АГ у сельского и городского населения, при этом среди сельского населения показатель распространенности АГ оказывается выше, чем у горожан. По мнению исследователей, это может быть связано с тяжелыми климатическими и социальными условиями проживания, а также низкой доступностью специализированной медицинской помощи [23]. Наиболее крупные данные о различиях в распространенности АГ в зависимости от типа поселения были собраны в ходе исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. На основании этих данных можно прийти к заключению, что такая тенденция действительно прослеживается, причем во всех охваченных исследованием регионах. Так, в Приморском крае частота АГ среди мужчин, проживающих в городе, составила 38,7%, в то время как у мужчин сельской местности частота АГ значимо выше — 54,5%, в Красноярском крае — 52,2% и 65,0%, в Тюменской области — 46,4% и 55,6% соответственно [8, 9, 24]. По данным другого анализа, проведенного в рамках проекта МЕРИДИАН-РО в Рязанской области, в выборку которого были включены жители городской среды и сельских поселений, распространенность АГ у сельских жителей также оказалась выше [25]. Примечательно, что связь АД с типом поселения выявлена только в отношении САД, которое было выше у сельских жителей (среднее САД — 132,3 мм рт. ст. у жителей села и 130,3 мм рт. ст. у горожан), тогда как значимых различий по ДАД выявлено не было [4]. При этом отличия касаются не только распространенности заболевания, но и таких показателей, как эффективность лечения и контроль АГ: в результатах ЭССЕ-РФ2 эффективность лечения АГ у городского населения составила 52,0%, у жителей села — 43,3%, контроль АГ — 27,2% и 18,1% соответственно [20]. И это, несмотря на то, что существенных отличий в осведомленности о наличии заболевания среди сельских и городских жителей не выявлено (72,6% против 73,2%) [4].

Следует признать, что изучение эпидемиологии АГ в зависимости от типа поселения началось относительно недавно, и на сегодняшний день таких данных представлено не так много. Вследствие этого представляется затруднительным провести оценку распространенности АГ и других ее показателей у сельских жителей в динамике, а также эффективности мероприятий, направленных на улучшение качества оказываемой сельскому населению медицинской помощи.

Особенности контроля артериальной гипертензии

Осведомленность пациентов о наличии у них заболевания можно считать одной из важнейших задач здравоохранения, так как от нее напрямую зависит приверженность к лечению, достижение целевых значений АД и, как итог, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ. Данные об осведомленности пациентов о наличии у них диагноза АГ собраны в проспективном эпидемиологическом исследовании Prospective Urban and Rural Epidemiological Study (PURE), которое стартовало в 2002 году и в котором были обследованы 142 042 человека от 35 до 70 лет из 17 стран (Канада, Швеция, Объединенные Арабские Эмираты, Аргентина, Бразилия, Чили, Польша, Турция, Малайзия, Южная Африка, Китай, Колумбия, Иран, Бангладеш, Индия, Пакистан, Зимбабве). По материалам PURE, только 46,5% (41,4% мужчин и 50,4% женщин) обследованных знали о наличии у них АГ, что весьма неутешительно [26]. Однако результаты российских исследований представляют более обнадеживающие данные. Так, по данным обследования 2005–2006 годов, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», средний уровень осведомленности пациентов о наличии у них АГ составил 77,9%, при этом у мужчин данный показатель был традиционно ниже, чем у женщин (75% против 80,3%) [27]. В исследовании ГАРАНТ, в котором участвовали 9214 пациентов (из них 3189 мужчин и 6025 женщин) 86,8% респондентов знали о значениях своего АД, более 70% мужчин и 80% женщин были осведомлены о том, что АГ является ФР развития инфаркта миокарда или ишемического инсульта [28]. По материалам ЭССЕ-РФ, осведомленность мужчин составила 67,5%, в ЭССЕ-РФ2 схожие показатели — 69,4%, ЭССЕ-РФ3—71,5%, и во всех исследованных регионах этот показатель ниже, чем у женщин [20, 21, 22]. Самой низкой среди регионов-участников ЭССЕ-РФ оказалась осведомленность в Тюменской области: у мужчин она составила 50,6%, для сравнения, в Томске 77,4% мужчин знают о наличии у них АГ [4]. Стоит отметить, что в Тюменской области среди городских жителей оказалось больше мужчин, осведомленных о наличии у них заболевания АГ, чем в сельских поселениях (52,0% против 45,0%). Также интересно, что в Тюменской области выявлена зависимость между осведомленностью о наличии АГ и уровнем образования. В группе с образованием выше среднего о наличии АГ знали 57,6%, и 44,1% мужчин с образованием ниже среднего, тогда как в Красноярском крае значимых

отличий в осведомленности по уровню образования не выявлено ($p = 0,200$) [9, 29]. Замечено, что с возрастом все больше людей осведомлены о наличии у них АГ: так, по материалам ЭССЕ-РФ 3 в группе 35–44 года информированы 57,6% мужчин, затем этот показатель закономерно увеличивается, и уже в категории 65–74 года о своем заболевании знают 80,6% мужчин. Ожидается, что с ростом осведомленности будет расти и количество лечащихся пациентов. И действительно, такая тенденция имеется: в группе 35–44 года лишь 32,9% мужчин с АГ принимают препараты, а в группе 65–74 года этот показатель достигает уже 68,2% [22].

Чрезвычайно важным является тот факт, что на сегодняшний день в мировом медицинском сообществе нет единого мнения о целевых значениях АД, которых необходимо стремиться достичь при лечении пациентов с АГ. В 2015 году были опубликованы результаты исследования SPRINT, которые внесли изменения в клинические рекомендации Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с артериальной гипертензией и одновременно вызвали немало разногласий. SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) — многоцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование (102 клинических центра в США, включая Пуэрто-Рико, 9361 участников) с периодом наблюдения 3,26 года, в котором изучались исходы в группах со стандартным лечением АГ (целевое САД — менее 140 мм рт. ст.) и интенсивным лечением АГ (целевое САД — менее 120 мм рт. ст.). Под первичным исходом понималось снижение частоты развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острого коронарного синдрома, не приводящего к инфаркту миокарда, острой декомпенсации сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Согласно результатам, первичный исход был подтвержден в группе интенсивного лечения у 1,65% (243 человека) в год, в группе стандартного лечения — у 2,19% (319 человек) в год. Также в группе интенсивного лечения относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений был ниже на 43%. Таким образом, установлено, что достижение значений АД ниже 120 мм рт. ст. приводит к значительно меньшей частоте неблагоприятных и фатальных сердечно-сосудистых событий [30]. Уже в 2017 году вышли первые с 2003 года обновленные клинические рекомендации по артериальной гипертензии от Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов, в которых одним из значимых изменений было новое разделение АД по категориям, в котором нормальными установлены значения АД менее 120/80 мм рт. ст.,

а АД 130–139/80–89 мм рт. ст. является 1-й степенью АГ. За целевое АД для общей популяции приняты значения АД менее 130/80 мм рт. ст. [31]. В Европейском руководстве по ведению больных с артериальной гипертензией от 2018 года, подготовленном Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по артериальной гипертензии (ЕОК/ЕОАГ), рекомендуемыми целевыми значениями АД считались менее 140/90 мм рт. ст. В руководстве ЕОАГ, вышедшем в 2023 году, они несколько изменились — менее 140/80 мм рт. ст. Данные рекомендации опираются на два крупных метаанализа, после стандартизации результатов которых по достигнутому ДАД установлено, что при ДАД менее 80 мм рт. ст. количество сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов меньше, чем при ДАД 80–89 мм рт. ст. [32–34]. Со ссылкой на результаты двух Кокрейновских метаанализов [35, 36] также указывается, что достижение АД менее 120/80 мм рт. ст. не обосновано вследствие отсутствия дополнительного протективного эффекта [33]. Однако авторы отмечают, что данный вопрос все еще открыт для обсуждения, а результатам исследования SPRINT не придается решающее значение ввиду того, что в ходе данного исследования использовалось автоматическое измерение АД, что могло привести к занижению значений АД по сравнению с другими исследованиями. В последних Российских клинических рекомендациях по артериальной гипертензии у взрослых (2020) за целевое значение принято АД менее 140/90 мм рт. ст., при хорошей переносимости — менее 130/80 мм рт. ст., что аналогично рекомендациям ЕОК/ЕОАГ от 2018 года [37].

По данным ВОЗ, на сегодняшний день лишь 14% пациентов с АГ контролируют свое заболевание [38]. В 2021 году Коллаборацией NCD-RisC были опубликованы данные объединенного анализа 1201 репрезентативного исследования в области изучения АГ за период 1990–2019 годов, в которые в общей сложности были включены 104 миллиона человек. Анализ показал, что во всем мире частота лечения среди мужчин ожидаемо ниже, чем среди женщин (38% против 47%), соответственно, контроль АД у мужчин достигался в 18% случаев против 23% у женщин. Во всех регионах охват лечением увеличивался с возрастом, будучи самым высоким среди лиц 65 лет и старше. Самые высокие показатели лечения и контроля АГ оказались в таких странах, как Южная Корея, Исландия и Канада, где лечение получали около 70% респондентов, и более половины из них достигли адекватного контроля АГ [39]. Однако в большинстве стран мира по-прежнему частота контроля АД достигается

менее чем в 30% случаев, в России — менее чем в 20% [40].

В проблеме контроля АГ не последнюю роль играет и экономическая составляющая. Это подтверждается результатами исследования PURE, в котором установлено, что население стран с высоким уровнем дохода (в исследовании PURE это Канада, Швеция, Объединенные Арабские Эмираты) контролирует АД в 19% случаев, тогда как в странах с доходом ниже среднего (Китай, Колумбия, Иран) лишь в 9,9% [41]. По результатам российских исследований, выполненных в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ», которые проводились в четырех случайных представительных выборках в 2003–2004 годах, 2005–2006 годах, 2007–2008 годах и 2009–2010 годах (30804, 20654, 11365, 11340 человек соответственно) по единому протоколу, прослеживается определенная динамика контроля АД у больных АГ. Так, в 2003–2004 годах этот показатель достиг 12,8%, в 2005–2006 годах — 17,4%, в 2007–2008 годах — 21,9%, в 2009–2010 годах — 14,9% [42]. Необходимо отметить, что у мужчин этот показатель составил 10,8%, 14,8%, 15,6%, 10,9% соответственно, у женщин — 13,7%, 20,3%, 26,1%, 19,3% соответственно. Из этого можно сделать вывод, что за период 2003–2010 годов контроль АГ у мужчин не достиг более высоких значений, как это произошло у женщин с АГ. Следующим в хронологическом порядке исследованием было ЭССЕ-РФ (2012–2014), и по его материалам доля лиц, контролируемых АГ, составила 22,7% (у мужчин — 14,4%), далее ЭССЕ-РФ2 (2017): контроль АГ достигнут у 24,9% респондентов (у мужчин — 16,5%) [4, 20]. В 2017 году РФ (11 городов, 1532 человека, возраст 18–90 лет) стала одной из 80 стран, принявших участие в скрининге МММ17 (MAY MEASUREMENT MONTH 2017), организованном Международным обществом по артериальной гипертензии и Мировой антигипертензивной лигой. По его результатам достичь целевого АД < 140/90 мм рт. ст. удалось 14,3% мужчин и 32,8% женщин с АГ, и эти данные приблизительно совпадают с данными ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, несмотря на то, что в МММ17 более широкое распределение выборки по возрасту [43]. К 2020–2022 годам показатели контроля несколько улучшились, и, по данным ЭССЕ-РФ3, целевого АД достигли 27,9% лиц с АГ (19,9% мужчин и 34,9% женщин) [22].

В рамках аналогичного скрининга МММ19 (MAY MEASUREMENT MONTH 2019), в котором были проанализированы данные 5274 пациентов из 21 региона РФ, в возрасте от 18 до 96 лет и в выборке 25–96 лет целевое АД < 140/90 мм рт. ст. ока-

залось достигнуто у 30,1% мужчин и 35,4% женщин, а более жесткие параметры целевого АД — < 130/80 мм рт. ст. — лишь у 11,8% мужчин и 17,2% женщин [44]. По результатам исследования ГАРАНТ, проводившегося в 2007 году (9214 человек из 63 городов России), в котором врачи лечебно-профилактических учреждений самостоятельно измеряли АД обращающимся к ним пациентам, контроль АД был достигнут у 14,8% мужчин (у женщин — 23,6%) [28].

Таким образом, можно сделать вывод, что за 15 лет прослеживается некоторая положительная динамика по достижению контроля АД как у населения Российской Федерации в целом, так и именно у мужчин, но неизменным остается факт, что динамика весьма медленная и женщины контролируют заболевание куда чаще. Отношение человека к собственному здоровью является важным фактором, значимо влияющим в том числе на приверженность к лечению. В исследовании, проведенном в рамках II скрининга программы ВОЗ MONICA-psychosocial 1988 года в Новосибирске и I скрининга проекта НАРИЕЕ 2003 года также в Новосибирске, установлено, что мужчины реже жаловались на здоровье, чем женщины ($p = 0,0001$); женщины относились к своему здоровью более пессимистично, они чаще мужчин были уверены в том, что заботятся о своем здоровье недостаточно, а мужчины чаще женщин считали, что могли бы заботиться о здоровье больше [45]. Аналогичные данные представлены и в исследовании SAGE (WHO Study on global AGEing and adult health), по данным которого мужчины реже жаловались на плохое здоровье, чем женщины (16,1% против 25,7%) [46].

Как и ожидалось, у мужского сельского населения контроль АД осуществляется реже, чем у мужчин — городских жителей [8, 24]. Также в отечественных исследованиях проверялась связь контроля АД с уровнем образования. Так, в Красноярском крае в рамках проекта ЭССЕ-РФ установлено, что среди мужчин с образованием выше среднего АД контролировалось в 19,2% случаев, тогда как при образовании ниже среднего — у 10,0% лиц [8]. Но эти данные нельзя проецировать на все население России, так как, например, по данным ЭССЕ-РФ2, охватившего Краснодарский край, Омскую, Рязанскую области и Республику Карелию, такая закономерность была выявлена только среди женщин [24]. Также в российской популяции прослеживается определенная закономерность контроля АД с возрастом, а именно — чем старше возрастная категория, тем хуже удается достичь целевых значений АД. При обследовании в рамках ЭССЕ-РФ в Красноярском крае у лиц 25–34 лет целевые

значения АД были достигнуты в 57,1%, в группе 55–64 лет — в 22,8% случаев [8]. В Томской области наибольший контроль АД осуществлялся у мужчин в возрасте 35–44 лет (16,4%) и наименьший — у лиц 55–64 лет (13,9%). И это, несмотря на то, что чем старше возрастная группа, тем выше процент населения, принимающего антигипертензивные препараты (в возрасте 35–44 лет лечатся 42,6% обследованных мужчин, в возрасте 55–64 лет — 66,0%) [7]. Аналогичные, но еще более неутешительные данные в рамках того же ЭССЕ представлены Тюменской областью: среди лиц 25–34 лет мужского пола доля контролирующих АД составила всего 9,7%, в группе 55–64 лет — 6,0%, у женщин же картина близка к общероссийским тенденциям [9]. Такое положение может быть обусловлено различными причинами, связанными с увеличением количества коморбидных пациентов в старших возрастных группах, качеством оказания медицинской помощи, характером самой антигипертензивной терапии, социальной уязвимостью лиц старших возрастных групп. Но остается понятным тот факт, что возраст является не только независимым ФР АД, но и фактором, усугубляющим ее течение [47].

Как уже отмечалось, АД ухудшает выживаемость, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. И здесь необходимо отметить, что среди лиц с АД наихудшие показатели выживаемости — именно у неэффективно леченных больных [48, 49]. В эпидемиологических исследованиях, посвященных АД, представлены данные о количестве лиц в российской популяции, принимающих антигипертензивные препараты: по данным ЭССЕ-РФ (2012–2014), их доля составила 50,5% (39,5% мужчин и 60,8% женщин), ЭССЕ-РФ2 (2017) — 53,0% (41,8% мужчин и 65,5% женщин), ЭССЕ-РФ3 (2020–2022) — 63,4% (53,5% мужчин и 72,3% женщин) [22]. Обращают на себя внимание значительно более низкие показатели количества лечатся мужчин, что вновь подчеркивает важность того факта, что мужчины в целом менее настроены на заботу о своем здоровье. В то же время в противоречие с отечественными результатами вступают показатели крупного систематического обзора и метаанализа данных (более 15,5 миллиона мужчин и 18,5 миллиона женщин) о половых различиях в приверженности к терапии АД, опубликованные в 2020 году, которые говорят об отсутствии между полами значимой разницы в приверженности к терапии (ОР 1,04; 95% ДИ 1,00–1,09, $p = 0,07$) [50].

В американском исследовании NHANES, в котором изучалось влияние различных социальных факторов на контроль АД, анализ показал, что как у женщин, так и у мужчин низкий уровень образо-

вания ($OR = 1,09$, 95% ДИ = $1,01-1,17$) был в значительной степени связан с неконтролируемой АГ [51]. Схожие данные представлены и в российском исследовании, проведенном в рамках ЭССЕ, где установлено, что пациенты, не принимающие антигипертензивные препараты, моложе и менее образованны. Так, доля нелеченых лиц становилась тем больше, чем ниже уровень образования: в группе с образованием выше среднего не лечились $16,1\%$, со средним образованием — $20,1\%$, с образованием ниже среднего — $21,1\%$ опрошенных. Та же самая закономерность прослеживается и с таким параметром, как неэффективность лечения. Более того, неэффективность лечения больше присуща жителям сельских поселений, чем горожанам ($22,0\%$ против $18,6\%$) [52]. Сравнивая распространенность АГ, различные факторы ее риска, обращает на себя внимание, что ситуация в сельских поселениях хуже, чем в городах, что обусловлено различными социально-экономическими причинами. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в Тюменской области в сельских поселениях лечение получают всего $25,0\%$ мужчин с АГ, мужчин-горожан — $30,0\%$, и это одни из самых низких показателей среди 13 участвовавших в этом исследовании регионов, так как средний показатель составил $38,1\%$ и $39,8\%$ соответственно [4, 9]. В исследовании ГАРАНТ (2007) эффективно лечились лишь около 15% мужчин [28]. Также в анкете данного исследования были рассмотрены вопросы с целью выяснения причин нерегулярного приема антигипертензивных препаратов, который имел место у $38,8\%$ опрошенных с АГ. $35,8\%$ мужчин и женщин забывают принимать лекарства, $38,6\%$ не делают этого из-за удовлетворительного самочувствия. Данный факт является важным, так как в этом случае ответственность ложится на врача, в обязанности которого входит разъяснение пациенту особенностей течения заболевания, важности приема препаратов, возможных осложнений при несоблюдении рекомендаций. Еще $16,3\%$ боятся «привыкнуть» к препаратам, и в данном случае также виной всему низкая информированность пациентов о своем заболевании и его лечении. Около 9% опасаются побочных эффектов, и примерно для стольких же лечение обходится дорого [7]. Также, по различным данным, более 60% пациентов опасаются, что постоянный и длительный прием антигипертензивной терапии может быть опасным для них [53].

Заключение

Исходя из проанализированных данных, такие ФР АГ, как курение, ожирение, нерациональное питание, включая избыточное потребление соли, пси-

хосоциальные факторы оказываются более широко распространены среди мужчин, чем женщин. Более того, если динамика некоторых ФР, например, курения, на сегодняшний день остается неизменной, то распространенность такого ФР, как ожирение у мужчин, только увеличивается. Это наталкивает на мысль о том, что необходим пересмотр лидирующих ФР в различных регионах РФ. Важным является, что доля пациентов с АГ, как и распространенность ФР, неоднородны в различных регионах. В целом в России распространенность АГ выше среди мужчин, однако наблюдаются выраженные половозрастные особенности. В более молодых возрастных группах больше мужчин с АГ, тогда как в старших возрастных группах распространенность АГ преобладает среди женщин за счет резкого прироста заболеваемости после рубежа 55 лет. При анализе динамики распространенности АГ наиболее настораживающим выглядит рост АГ у молодых мужчин, учитывая, что у них же наблюдается худший контроль АГ, осведомленность и приверженность к лечению. Подытоживая вышесказанное, становится очевидным, что необходимо проведение большего количества эпидемиологических исследований в отдельных регионах для улучшения качества профилактических мероприятий, направленных на снижение наиболее актуальных ФР.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный № 122031700115–7. / The work was carried out within the framework of the state task “Formation of cohorts of children, adolescents, young people for studying the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”. Registration number 122031700115–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation*. 1980;61(6):1179–1182. doi:10.1161/01.cir.61.6.1179
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394(10199):639–651. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6

3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova 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. Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет. Кардиология. 2019;59(2):32–37. doi:10.18087/cardio.2019.2.10228 [Kovalkova NA, Ragino YuI, Hudyakova AD, Denisova DV, Voevoda MI. Blood pressure levels and prevalence of arterial hypertension in the population of residents of the central region of Siberia aged 25–45 Years. *Kardiologiya*. 2019;59(2):32–37. doi:10.18087/cardio.2019.2.10228. In Russian].
6. Алексенцева А. В., Осипова И. В., Репкина Т. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний сельских жителей Алтайского края (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4374. doi:10.15829/1560-4071-2021-4374 [Aleksentseva AV, Osipova IV, Repkina TV. Risk factors for cardiovascular diseases in rural residents of the Altai Krai: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4374. doi:10.15829/1560-4071-2021-4374. In Russian].
7. Чазова И. Е., Трубачева И. А., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Серебрякова В. Н., Кавешников В. С. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30–37 [Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Serebriakova VN, Kaveshnikov VS et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian federal district. *Systemic Hypertension*. 2013;10(4):30–37. In Russian].
8. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):551–559. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559 [Grinshtein YuI, Petrova MM, Shabalin VV, Ruf RR, Balanova YuA, Evstifeeva SE et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):551–559. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559. In Russian].
9. Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Шоломов И. Ф., Медведова И. В., Шалаев С. В. Особенности распространенности артериальной гипертензии и эффективность ее лечения среди лиц 25–64 лет в Тюменском регионе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):27–33. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-27-33 [Efanov AYu, Storojok MA, Sholomov IF, Medvedeva IV, Shalaev SV. The specifics of hypertension prevalence in Tyumenskaya region and its treatment efficacy among inhabitants of 25–64-year-old. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):27–33. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-27-33. In Russian].
10. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):19–26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306
11. Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, Reue K, Sandberg K. Sex hormones and sex chromosomes cause sex differences in the development of cardiovascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):746–756. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307301
12. Демографический ежегодник России. 2021. Росстат. Стат. сб. Под ред. П. А. Смелова, С. Ю. Никитиной. М., 2021. 256 с. [Demographic yearbook of Russia. 2021. Rosstat. Statistical Collection. In Smelov PA, Nikitina SYu editors. M.: 2021. 256 p. In Russian].
13. Всемирная организация здравоохранения. Гипертензия [Электронный ресурс]. ВОЗ; 2023 [дата обращения 22.09.2023]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [World Health Organization. Hypertension [Internet]. WHO; 2023 [cited by 22 September 2023]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. In Russian].
14. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):568–577. doi:10.1016/S0140-6736(10)62036-3
15. 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
16. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
17. 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
18. Pajak A, Kuulasmaa K, Tuomilehto J, Ruokokoski E. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35–64 years. The WHO MONICA Project. *World Health Stat Q*. 1988;41(3–4):115–140.
19. Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, Peltonen M, Nikitin Y, Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke*. 2000;31(1):2–8. doi:10.1161/01.str.31.1.2
20. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. Н., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. 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 YA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*.

- 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
21. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В., Конради А. О., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, Konradi AO, Balanova YuA, Zhernakova YuV et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007. In Russian].
22. Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Имаева А. Э., Концевая М. В., Максимов С. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности лечения и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785 [Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Maksimov SA et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785. In Russian].
23. Синькова Г. М. Артериальная гипертензия в сельских и отдаленных районах Иркутской области. Сибирский медицинский журнал. 2011;6:86–88 [Sinjkova GM. Arterial hypertension in rural and remote areas of Irkutsk region. Siberian Medical Journal. 2011;6:86–88. In Russian].
24. Богданов Д. Ю., Кондрашова Е. А., Кулакова Н. В., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Мартыненко И. М. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(4):45–50. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.45-50 [Bogdanov DYu, Kondrashova EA, Kulakova NV, Shestakova NV, Mokshina MV, Martynenko IM. Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of Primorsk region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). Pacific Medical Journal. 2017;(4):45–50. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.45-50. In Russian].
25. Бойцов С. А., Филиппов Е. В., Шальнова С. А., Якушин С. С., Баланова Ю. А. Факторы риска неинфекционных заболеваний населения Рязанской области (по данным исследования МЕРИДИАН-РО, как пилотного проекта исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2013;16(6):48–54 [Boytsov SA, Filippov EV, Shalnova SA, Yakushin SS, Balanova IuA. Risk factors for noncommunicable diseases in the Ryazan region (according to the data of the MERIDIAN-RU trial as the ESSE-RF pilot project). Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):48–54. In Russian].
26. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182
27. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006;(4):45–50 [Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(4):45–50. In Russian].
28. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(5):30–33 [Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV. Arterial hypertension: ambulatory patients' point of view. First results of GARANT Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(5):30–33. In Russian].
29. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61–66. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66 [Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, Tarasov VI, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61–66. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66. In Russian].
30. SPRINT Research Group; 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
31. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
32. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
33. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285–2295. doi:10.1097/HJH.0000000000000378
35. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12): CD004349. doi:10.1002/14651858.CD004349.pub3.
36. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9): CD010315. doi:10.1002/14651858.CD010315.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 18;11: CD010315
37. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al.

Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

38. Всемирная организация здравоохранения. Клинические рекомендации по медикаментозной терапии артериальной гипертензии у взрослых. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022. 62 с. [World Health Organization. Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults. Geneva: World Health Organization; 2022. 62 p. In Russian].

39. 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

40. Schutte AE, Jafar TH, Poulter NR, Damasceno A, Khan NA, Nilsson PM et al. Addressing global disparities in blood pressure control: perspectives of the International Society of Hypertension. Cardiovasc Res. 2023;119(2):381–409. doi:10.1093/cvr/cvac130

41. Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П., Барбараш О. Л. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность. Системные гипертензии. 2018;15(1):63–67. doi:10.26442/2075-082X_15.1.63-67 [Krivoshapova KE, Tsygankova DP, Barbarash OL. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality. Systemic Hypertension. 2018;15(1):63–67. doi:10.26442/2075-082X_15.1.63-67. In Russian].

42. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13 [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):9–13. In Russian].

43. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Мевша О. В., Недбайкин А. М., Кочергина А. М., Чернова А. А. и др. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17). Артериальная гипертензия. 2018;24(4):448–458. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458 [Rotar OP, Tolkunova KM, Mevsha OV, Nedbaikin AM, Kochergina AM, Chernova AA et al. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the МММ17 activity). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):448–458. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458. In Russian].

44. 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 МММ19. 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].

45. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов Д. О. Половые различия в информированности и отношении к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАPIEE). Терапевтический архив. 2015;87(1):14–26. doi:10.17116/terarkh201587114-26 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, NAPIEE

project). Terapevticheskii Arkhiv. 2015;87(1):14–26. doi:10.17116/terarkh201587114-26. In Russian].

46. Максимова Т. М., Лушкина Н. П. Закономерности формирования самооценок здоровья в различных группах населения. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2014;1:172–178 [Maksimova TM, Lushkina NP. Regularities of health self-evaluation formation in different population groups. Bulletin of the National Research Institute of Public Health. 2014;1:172–178. In Russian].

47. Филиппова Ю. М. Комплаентность больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012;11(1):63–67 [Filippova YuM. Compliance of arterial hypertension patients and the ways of its improvement. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2012;11(1):63–67. In Russian].

48. 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. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003. In Russian].

49. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):482–491. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 [Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):482–491. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491. In Russian].

50. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, Filippelli A, Mancina G, Corrao G. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open. 2020;10(7):e036418. doi:10.1136/bmjopen-2019-036418

51. Wang L, Zhang H, Yao H, Gong C, Zhong J, Liu D et al. Social determinants of health and hypertension in women compared with men in the United States: an analysis of the NHANES study. Clin Cardiol. 2023;46(8):958–966. doi:10.1002/clc.24079

52. Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53–60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60 [Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, Deev AD, Imaeva AE, Muromtseva GA et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53–60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60. In Russian].

53. Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В., Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):128–132. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-128-132 [Nebieridze DV, Kamyshova TV, Safaryan AS, Sargsyan VD. Treatment adherence as an essential element of cardiovascular disorders management. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):128–132. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-128-132. In Russian].

Информация об авторах

Исмаилова Мария Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com;

Афанасьева Алена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Гарбузова Евгения Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

Author information

Maria A. Ismailova, Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com;

Alena D. Afanasyeva, MD, PhD, Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Evgeniia V. Garbuzova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru;

Yulia I. Ragino, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Head, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005:616.13



Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы)

М. М. Танашян, А. С. Мазур, А. А. Раскуражев
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научный центр неврологии»,
Москва, Россия

Контактная информация:
Мазур Андрей Сергеевич,
ФГБНУ «НЦН»,
Волоколамское ш.,
д. 80, Москва,
Россия, 125367.
E-mail: A1699466@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
25.03.24 и принята к печати 27.05.24.*

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные, посвященные эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению интракраниального атеросклероза — одного из наиболее актуальных направлений сосудистой неврологии последнего десятилетия. Интракраниальный атеросклероз является распространенной причиной ишемического инсульта во всем мире, на долю которого в странах Южно-Восточной Азии, Латинской Америки и Африки приходится до половины всех ишемических инсультов. Активно ведутся исследовательские работы, посвященные оценке распространенности интракраниального атеросклероза среди европеоидной расы. Арсенал диагностических методов исследования интракраниального атеросклероза с каждым годом растет: внедрение магнитно-резонансной томографии сосудистой стенки с высоким разрешением, поиск специфических биомаркеров крови открывают новые горизонты исследований в этой области даже на самых ранних этапах бессимптомного течения заболевания. Неоднозначным остается вопрос лечения и профилактики у данной когорты пациентов, учитывая высокий риск рецидива ишемического инсульта. Большинство исследований (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) касаются сравнения агрессивного медикаментозного лечения с эндоваскулярными методиками хирургического лечения. Согласно последним результатам проведенных исследований, значительное преимущество в предотвращении развития инсульта отдается антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: интракраниальный атеросклероз, ишемический инсульт, цереброваскулярная патология, биомаркеры, антитромботическая терапия

Для цитирования: Танашян М. М., Мазур А. С., Раскуражев А. А. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2024;30(4):354–363. doi:10.18705/1607-419X-2024-2425. EDN: HGAFKH

Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review)

M. M. Tanashyan, A. S. Mazur, A. A. Raskurazhev
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author:
Andrey S. Mazur,
Research Center of Neurology,
80, Volokolamskoye highway, Moscow,
125367 Russia.
E-mail: A1699466@yandex.ru

Received 25 March 2024;
accepted 27 May 2024.

Abstract

This review presents current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intracranial atherosclerosis — one of the most relevant areas of vascular neurology of the last decade. Intracranial atherosclerosis is a common cause of ischemic stroke worldwide, accounting for up to half of all ischemic strokes in South-East Asia, Latin America and Africa. Research is actively underway to assess the prevalence of intracranial atherosclerosis among the Caucasian race. New diagnostic methods for the study of intracranial atherosclerosis appear every year, in particular, the introduction of high-resolution magnetic resonance imaging of the vascular wall, the search for specific blood biomarkers broaden horizons of research in this field even at the earliest asymptomatic stages of the disease. Treatment and prevention in this cohort of patients remain ambiguous, given the high risk of recurrence of ischemic stroke. Most studies (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) relate to the comparison of aggressive drug treatment with endovascular surgical treatment techniques. According to the latest research results, antiplatelet therapy has a significant advantage in preventing stroke.

Key words: intracranial atherosclerosis, ischemic stroke, cerebrovascular pathology, biomarkers, antithrombotic therapy

For citation: Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA. Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):354–363. doi:10.18705/1607-419X-2024-2425. EDN: HGAFKH

Введение

Одним из наиболее актуальных направлений сосудистой неврологии последнего десятилетия является изучение интракраниального атеросклероза (ИА). ИА является распространенной причиной ишемического инсульта во всем мире, причем на долю этого процесса в странах Южно-Восточной Азии, Латинской Америки и Африки приходится до половины всех ишемических инсультов, а при рецидиве инсульта в некоторых группах населения — до 20% через 1 год [1]. Активно ведутся исследовательские работы, посвященные оценке распространенности ИА среди европеоидной расы [2]. Кроме того, ряд авторов в своих эпидемиологических

и корреляционных исследованиях продемонстрировали тесную взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудов на интракраниальном уровне и риском развития болезни Альцгеймера (БА) [3, 4]. При анализе аутопсийного материала у лиц с БА значительно чаще отмечалось атеросклеротическое сужение интракраниальных артерий [5]. Вышеописанные данные подчеркивают всю необходимость и важность разработки адекватных методов профилактики и лечения ИА.

Арсенал диагностических методов исследования ИА с каждым годом растет, в частности, внедрение магнитно-резонансной томографии сосудистой стенки с высоким разрешением открывает

новые горизонты исследований в этой области даже на самых ранних этапах бессимптомного течения заболевания [6]. Неоднозначным остается вопрос лечения и профилактики у данной когорты пациентов, учитывая высокий риск рецидива ишемического инсульта.

Контроль факторов риска, в частности артериальной гипертензии у пациентов даже с небольшим процентом стеноза на интракраниальном уровне, является важной задачей, направленной на профилактику ишемического события [7]. Кроме того, интракраниальный атеросклероз, а именно специфические изменения сосудистой стенки, может объяснять взаимосвязь артериальной гипертензии и болезни мелких сосудов [8]. Большинство исследований (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) касаются сравнения агрессивного медикаментозного лечения с эндоваскулярными методиками хирургического лечения [9–11]. Согласно результатам последних исследований, значительное преимущество в предотвращении развития инсульта отдается антитромбоцитарной терапии [12]. Однако остается дискуссионным вопрос продолжительности приема (в определенных ситуациях возобновления лечения), дозирования препаратов, а также рациональной комбинации разных классов антитромботических средств. В настоящем обзоре представлены современные данные, посвященные эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению интракраниального атеросклероза.

Эпидемиология

Оценивая распространенность ИА, важно отметить, что результаты будут значительно варьировать в зависимости от используемых методов диагностики и критериев выборки среди когорты пациентов. Распространенность ИА по географическому принципу за последние десятилетия представлена следующим образом: на долю азиатских стран при-

ходится наибольший процент распространенности (9–65%) [13, 14], следом идут страны Латинской Америки (39%) [15], затем Европа и США (10–16%) [16, 17]. Различия распространенности среди стран можно трактовать как особенности влияния патогенетических факторов у населения стран Азии, а более низкие показатели распространенности ИА среди пациентов европеоидной расы — как отсутствие единого алгоритма диагностики, а также возможное превалирование бессимптомных форм у данной группы пациентов.

Большинство исследований оценивали симптоматическую форму ИА, распространенность которой превышала показатели распространенности бессимптомной формы в 5–10 раз, 62–69% и 6–13% соответственно [16]. Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования THALES, распространенность атеросклеротического процесса на экстра- и интракраниальном уровнях среди пациентов европеоидной и азиатской рас представлена в таблице 1 [2]. Weibei Liu et al. (2020) в своем исследовании, посвященном оценке распространенности атеросклеротического процесса на трех анатомических уровнях (коронарный, экстра- и интракраниальный), выявили положительную корреляцию: оказалось, что количество пораженных экстра- и интракраниальных сосудов увеличивалось соразмерно увеличению протяженности и степени стеноза коронарных артерий [18].

Своевременное выявление, адекватная профилактика и лечение сосудистых факторов риска, ассоциированных с ИА, представляют собой перспективное направление сосудистой неврологии — снижение частоты развития и рецидива ишемического инсульта [19–21]. К модифицируемым сосудистым факторам риска, связанным с ИА, относят артериальную гипертензию [16, 22], сахарный диабет [16, 20], гиперхолестеринемию [19, 23] и курение [24]. Распространенность и степень ИА среди пациентов

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО СТЕНОЗА ПО ГЕОГРАФИЧЕСКИМ РЕГИОНАМ [2]

Уровень поражения	Европа	Азия
Стеноз \geq 30%		
Экстракраниальный	87%	55%
Интракраниальный	26%	70%
Стеноз \geq 50%		
Экстракраниальный	47%	31%
Интракраниальный	20%	51%

Таблица 2

**НАИБОЛЕЕ ВОСПРИИМЧИВЫЕ К АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМУ
ПОРАЖЕНИЮ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ СОСУДЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ
С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ [31]**

Артерии	Встречаемость	«Излюбленные» сегменты
Средняя мозговая артерия	37% (n = 101)	M1
Задняя мозговая артерия	5% (n = 14)	P1
Позвоночная артерия	33% (n = 90)	V4
Базиллярная артерия	25% (n = 71)	дистальные отделы

мужского и женского пола сопоставимы по данным многочисленных исследований [25, 26], тогда как более высокие показатели распространенности экстракраниального атеросклероза отмечались у лиц мужского пола [27]. С возрастом встречаемость ИА увеличивается, а у пациентов моложе 80 лет распространенность ИА была аналогична распространенности стеноза проксимального отдела внутренней сонной артерии и экстракраниального отдела позвоночной артерии, согласно данным OXVASC [28].

За последние несколько лет была обнаружена ассоциация ИА с болезнью Альцгеймера (БА) [29], однако точных данных, является ли атеросклеротический процесс причинным фактором развития БА или возникает параллельно с тяжелым нейродегенеративным заболеванием, на сегодняшний день нет.

Огромный вклад в оценку распространенности атеросклеротического процесса на интракраниальном уровне по отношению к сосудистому бассейну за последние несколько лет принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудистой стенки с высоким разрешением (vessel wall magnetic resonance; VW-MR). При исследовании интракраниальных артерий на небольшой выборке из 18 пациентов с симптоматическим ишемическим инсультом (атеротромботический подтип по классификации SSS-TOAST) или ТИА с использованием МРТ 7 Тл группа исследователей обнаружила, что наиболее подвержены атеросклеротическому процессу M1/M2-сегменты средней мозговой артерии (СМА), интракраниальный отдел внутренней сонной артерии (ВСА) и задние соединительные артерии (ЗСА) [30]. Стоит отметить, что в данном исследовании оценивался передний отдел мозгового кровообращения.

J. Sun и соавторы (2022) проанализировали 276 идентифицированных интракраниальных атеросклеротических бляшек, относящихся как к переднему, так и к заднему отделам мозгового кровообращения. Наиболее восприимчивыми к атеросклеротическому поражению оказались следующие интракраниальные сосуды: M1-сегмент

СМА, V4-сегмент позвоночной артерии (ПА) и базилярная артерия (БА) (таблица 2) [31].

Патогенез

Интракраниальный атеросклероз — это хроническое воспалительное фибропролиферативное заболевание артерий мышечно-эластического типа, которое приводит к ишемическому поражению ткани головного мозга. Атеросклеротическое поражение сосудов на интракраниальном уровне необходимо рассматривать как многофакторный процесс, сочетающий в себе факторы риска повреждения эндотелия и отложения липидов в артериальной стенке с воспалительными изменениями, приводящими к динамическим изменениям стабильности атеросклеротической бляшки. Сравнивая патогенез атеросклеротических изменений на разных анатомических уровнях (коронарный, экстракраниальный и интракраниальный), можно отметить следующие характерные для ИА особенности: учитывая уникальный метаболизм сосудистой стенки и выраженную активность антиоксидантных ферментов, клинический дебют ИА отмечается лишь на пятом-шестом десятилетии жизни. Процессы старения в интракраниальных артериях приводят к утрате эластических и мышечных компонентов сосудистой стенки, с преобладанием процессов фиброза и гиалинизации меди и адвентиции [32].

В основе патофизиологии ишемического инсульта, обусловленного интракраниальным атеросклерозом, лежит множество различных механизмов, среди которых выделяют четыре основных: артерио-артериальная эмболия, тромбоз *in situ*; атероматоз перфорирующих артерий и гипоперфузия с нарушением вымывания микроэмболов. В отдельных клинических случаях может наблюдаться комбинация вышеупомянутых патологических механизмов [33].

Разрыв интракраниальной атеросклеротической бляшки с миграцией тромба в более дистальные отделы пораженной артерии приводит к ишемии ткани головного мозга по артерио-артериальному эмболи-

ческому механизму. Как правило, на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) МРТ при данном механизме ИИ визуализируются множественные рассеянные мелкие очаги (инфаркты) [34]. Для атероматоза перфорирующих артерий чаще всего характерно вовлечение в патологический процесс М1-сегмента СМА и срединных отделов базилярной артерии. При данном варианте развития ишемического инсульта наблюдаются изолированный/изолированные лакунарные инфаркты без признаков церебральной микроангиопатии с характерными изменениями на ДВИ МРТ в виде глубоких субкортикальных инфарктов [35]. Гипоперфузия с нарушением вымывания микроэмболов представляет собой синергизм стеноза интракраниальных артерий и микроэмболии. Гемодинамическая гипоперфузия, возникающая дистальнее стеноза высокой степени выраженности (>70%), препятствует выведению микроэмболов из мозгового кровообращения, что приводит к их накоплению в областях с низким перфузионным давлением. Характерной локализацией очагов ИИ на МРТ-изображениях будут зоны «водораздела» [36]. Самые крупные инфаркты наблюдаются при тромбозе *in situ*, особенно при вовлечении крупных интракраниальных артерий (интракраниальный отдел внутренней сонной артерии, М1-сегмент СМА, V4-сегмент позвоночной артерии). При дифференциальной диагностике вышеописанных очагов с очагами кардиоэмболической природы отмечается меньший объем поражения головного мозга первых, в связи с хроническим течением атеросклеротического поражения на интракраниальном уровне, что способствует адаптации мозгового кровообращения за счет развития коллатерального кровообращения [37].

Диагностика

Современная диагностика ИА включает следующие инструментальные методы ангионейровизуализации: церебральная субтракционная ангиография (ЦСА), компьютерно-томографическая ангиография (КТА), магнитно-резонансная ангиография (МРА), транскраниальная доплерография (ТКД) и магнитно-резонансная томография сосудистой стенки с высоким разрешением (VW-MR).

ЦСА остается «золотым» стандартом диагностики ИА, благодаря точности верификации степени стеноза артерии. Недостатками данного метода являются его инвазивность, облучение (воздействие рентгеновских лучей), отсутствие возможности анализа структуры бляшки и риск неврологических осложнений [38]. Чаще всего на сегодняшний день пациентам проводят как КТА, так и МРА, а в некоторых специализированных медицинских

центрах — VW-MR. Хотя КТА обеспечивает хорошее пространственное разрешение и оценку степени стеноза просвета сосуда, данный метод, как и ЦСА, подвергает пациента облучению, а также введению йодсодержащего контрастного вещества, что сопряжено с риском нефропатии и аллергических реакций, вызванных контрастированием. МР-ангиография, обладая хорошим контрастным разрешением для оценки просвета, сильно зависит от тока крови. Так, при медленном кровотоке или стенозе высокой степени выраженности, степень стеноза часто переоценивается из-за артефактов дефазирования потока [39].

ТКД, являясь неинвазивным ультразвуковым методом исследования, позволяет определить скорость и направление потока крови и оценить коллатеральный кровоток, а при определенных условиях выявить микроэмболические сигналы. Однако данный метод сопряжен с большим количеством недостатков: отсутствие данных о характеристике бляшки, интерпретация данных зависит от опыта оператора и наличия «акустических окон» у пациента [40].

Многообещающим методом ангионейровизуализации ИА является VW-MR. Благодаря данному методу стало возможно детализировать морфологию атеросклеротической бляшки, выявлять изменения в сосудистой стенке на самых ранних этапах атеросклероза (бессимптомная форма ИА), дифференцировать атеросклероз от альтернативных стено-окклюзионных васкулопатий [41]. Диагностическая ценность определения симптомности интракраниальной атеросклеротической бляшки, позволяющая избежать проведение ненужных диагностических исследований, своевременно назначить специфическую терапию и снизить риск рецидива ИИ, побудила исследователей к выявлению специфических биомаркеров сосудистой стенки по данным VW-MR. Согласно результатам метаанализа, симптоматический стеноз интракраниальных артерий был связан с увеличением, положительным ремоделированием, гиперинтенсивностью в T1-режиме и неровностью поверхности атеросклеротической бляшки [42].

Большинство клинических исследований, посвященных лабораторным методам диагностики атеросклеротического процесса на интракраниальном уровне, направлены на выявление специфических биомаркеров, ассоциированных с ИА. Данные молекулы могут служить ключом к разгадке патогенетических особенностей, лежащих в основе развития ишемического инсульта, что позволит модернизировать имеющиеся схемы профилактики сосудистых осложнений. Кроме того, эти биомар-

керы могут использоваться для разработки таргетных методов лечения. Хорошо изученными и применяемыми на практике при лечении атеросклероза являются липидные и воспалительные биомаркеры [32]. Активно изученными являются биомаркеры дисфункции эндотелия и повреждения сосудистой стенки (оксид азота, VCAM-1, ICAM-1), биомаркеры, относящиеся к семействам факторов роста, участвующих в процессе ангиогенеза (FGF, VEGF), биомаркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления, ассоциированные с прогрессированием атеросклероза (MMP, TIMP-1, IL-1,6, АДМА, виментин) и микро-РНК (miR-21, miR-29, miR-33, miR-100, miR-126, miR-155, miR-183-5, miR-216) [43–51].

Лечение

Достижения современных ангионейровизуализационных технологий позволяют детализировать лежащие в основе ишемического инсульта патофизиологические механизмы, что в будущем может быть использовано для модифицирования и пересмотра рекомендаций по вторичной профилактике ИИ у пациентов с ИА. Большинство исследований, посвященных лечению ИА, сконцентрированы на трех основных направлениях: контроль факторов риска, медикаментозная и эндоваскулярная терапии. Если в отношении применения антитромбоцитарной терапии и контроля сосудистых факторов риска есть убедительная доказательная база, включенная в актуальные европейские рекомендации, то с хирургическим лечением все еще остается много вопросов. Исследования SAMMPRIS, VISSIT, VIST, VAST и CASSISS отчетливо продемонстрировали преимущество медикаментозной терапии в сравнении с хирургическими методами лечения. Так, в исследовании SAMMPRIS [9] сообщалось о более высоком 30-дневном и годовом риске развития инсульта у группы пациентов с симптоматическим 70–99% ИА, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием (ТБА со стентированием) совместно с проводимой агрессивной медикаментозной терапией по сравнению только с медикаментозной терапией. Аналогичные результаты были получены в исследовании VISSIT [52] и в одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании в Китае [53]. Исследования VIST [10] и VAST [11], которые были сосредоточены на ИА заднего отдела мозгового кровообращения, не показали никакой пользы (снижения риска инсульта) от ТБА со стентированием у пациентов с ИА по сравнению с агрессивной медикаментозной терапией. Крупное исследование CASSISS, проходящее на базе 8 медицинских центров Китая, посвященное исследо-

ванию преимуществ комбинированного лечения (оптимальная медицинская терапия и стентирование) в сравнении с оптимальной медицинской терапией у пациентов с симптоматической формой ИА 70–99%, аналогично предыдущим исследованиям, продемонстрировало преимущество оптимальной медикаментозной терапии над комбинированным лечением [54]. Однако есть мнение экспертов, что пациенты с симптоматическим интракраниальным стенозом, гипоперфузией и плохим коллатеральным кровотоком в дистальной части стенозированной артерии могут извлечь больше пользы от эндоваскулярного лечения, чем при других механизмах развития ишемического инсульта [55]. Кроме того, в случае развития рецидивирующих ишемических событий на фоне полноценного медикаментозного лечения в бассейне гемодинамически значимо стенозированной артерии либо остро развившейся окклюзии на уровне стеноза интракраниальной артерии (учитывая механизм развития ИИ) необходимо своевременное использование возможностей эндоваскулярного (при стенозе на интракраниальном уровне предпочтение отдается саморасширяющимся стентам) или микрохирургического лечения [56]. Многообещающие результаты, благодаря мультимодальному действию, демонстрирует ингибитор фосфодиэстеразы — цилостазол. Ряд исследований демонстрируют превосходство комбинации цилостазола с аспирином/клопидогрелом над монотерапией в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения при минимизации нежелательных геморрагических осложнений [57, 58]. В исследованиях CSPS и CSPS-II продемонстрировано значимое снижение частоты инсульта по сравнению с плацебо (3,37 vs 5,78%) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) (2,76 vs 3,71%). В исследовании CATHARSIS (n = 165) комбинация антиагрегантов (цилостазол 200 мг + АСК 100 мг) показала более низкую частоту повторного инсульта в когорте пациентов с симптомным стенозом интракраниальной артерии (> 50%). Таким образом, возможно рассмотрение добавления цилостазола 200 мг к АСК или клопидогрелу у пациентов с симптомным стенозом интракраниальной артерии (50–99%).

Отдельно хочется отметить продолжающиеся на данный момент во всем мире клинические исследования. Исследование, посвященное комбинированной антитромботической терапии (комбинации низких доз ривароксабана в сочетании с АСК и монотерапия АСК) для профилактики повторного ИИ у пациентов с ИА (NCT04142125). Исследование CAPTIVA, посвященное предотвращению развития ИИ, внутримозгового кровоизлияния и сосудистой смерти в течение 1 года у пациентов

с симптоматической формой ИА (NCT05047172). Сравниваются три линии терапии: низкие дозы ривароксабана в комбинации с АСК, тикагрелор с АСК и клопидогрел с АСК. Два клинических исследования (NCT04573777, NCT05001984), посвященных применению ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) при ИА [59]. Исследование ERSIAS, посвященное сравнению энцефалодуроартериосинангиоза с оптимальным медикаментозным лечением у пациентов с высоким риском инсульта при ИА (NCT01819597). Результаты второй фазы клинического исследования показали, что такое лечение значительно снижает риски рецидива и очень эффективно у пациентов с тяжелым ИА [60].

Проведенный анализ имеющихся литературных данных позволил сформулировать алгоритм ведения пациентов с интракраниальным атеросклерозом (рис.).

Заключение

На сегодняшний день проблема интракраниального атеросклероза представляется недостаточно разрешенной — как в клиническом (малая осведомленность врачей-ангионеврологов, необходимость дополнительного ангионейровизуализационного обследования, неоднозначность рекомендаций по лечению), так и в фундаментальном (нет четких патогенетических и морфологических критериев, отсутствие надежных биомаркеров) аспектах. Вместе с тем интенсификация исследований в этом направлении в предшествующее десятилетие обнаддеживает и дает возможность по-новому взглянуть на (по всей видимости) не такую уж редкую патологию, которая при своевременной диагностике и адекватной профилактике может не осложниться развитием ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, Chimowitz MI. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2022;21(4):355–368. doi:10.1016/S1474-4422(21)00376-8
- Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M et al. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke.* 2020;51(12):3504–3513. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032239
- Rohr AE, Tyas SL, Maarouf CL, Dauts ID, Kokjohn TA, Emmerling MR et al. Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):436–444. doi:10.1016/j.jalz.2010.08.228
- Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017;88(16):1556–1563. doi:10.1212/WNL.0000000000003837
- Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):13–21. doi:10.1007/s00401-006-0136-y
- Wang E, Shao S, Li S, Yan P, Xiang Y, Wang X et al. A high-resolution MRI study of the relationship between plaque enhancement and ischemic stroke events in patients with intracranial atherosclerotic stenosis. *Front Neurol.* 2019;9:1154. doi:10.3389/fneur.2018.01154
- Shi Z, Zhao M, Li J, Meddings Z, Shi Y, Jiang T et al. Association of hypertension with both occurrence and outcome of symptomatic patients with mild intracranial atherosclerotic stenosis: a prospective higher resolution magnetic resonance imaging study. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54(1):76–88. doi:10.1002/jmri.27516
- Melgarejo JD, Vernooij MW, Ikram MA, Zhang ZY, Bos D. Intracranial carotid arteriosclerosis mediates the association between blood pressure and cerebral small vessel disease. *Hypertension.* 2023;80(3):618–628. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20434.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365(11):993–1003. doi:10.1056/NEJMoa1105335
- Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):606–614. doi:10.1016/S1474-4422(15)00017-4
- Markus HS, Larsson SC, Kuker W, Schulz UG, Ford I, Rothwell PM et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology.* 2017;89(12):1229–1236. doi:10.1212/WNL.0000000000004385.
- de Havenon A, Turan TN. Past, present, and future of intracranial atherosclerosis treatment. *Stroke.* 2024;55(2):471–473. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044270
- Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke.* 2014;45(3):663–669. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003508
- Kim YD, Choi HY, Cho HJ, Cha MJ, Nam CM, Han SW et al. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients. *Yonsei Med J.* 2010;51(3):318–325. doi:10.3349/ymj.2010.51.3.318
- Lange MC, Ribas G, Scavasine V, Ducci RD, Mendes DC, Zétola VHF et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(10):649–653. doi:10.1590/0004-282X20180095
- Gutierrez J, Khasiyev F, Liu M, DeRosa JT, Tom SE, Runderk T et al. Determinants and outcomes of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):562–571. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.041
- Suri MF, Qiao Y, Ma X, Guallar E, Zhou J, Zhang Y et al. Prevalence of Intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution magnetic resonance angiography in the general population: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2016;47(5):1187–93. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011292
- Liu B, Zhou F, Hua Y, Liu Y, Ji X. Evaluation of intracranial and extracranial atherosclerotic lesions in patients with symptomatic

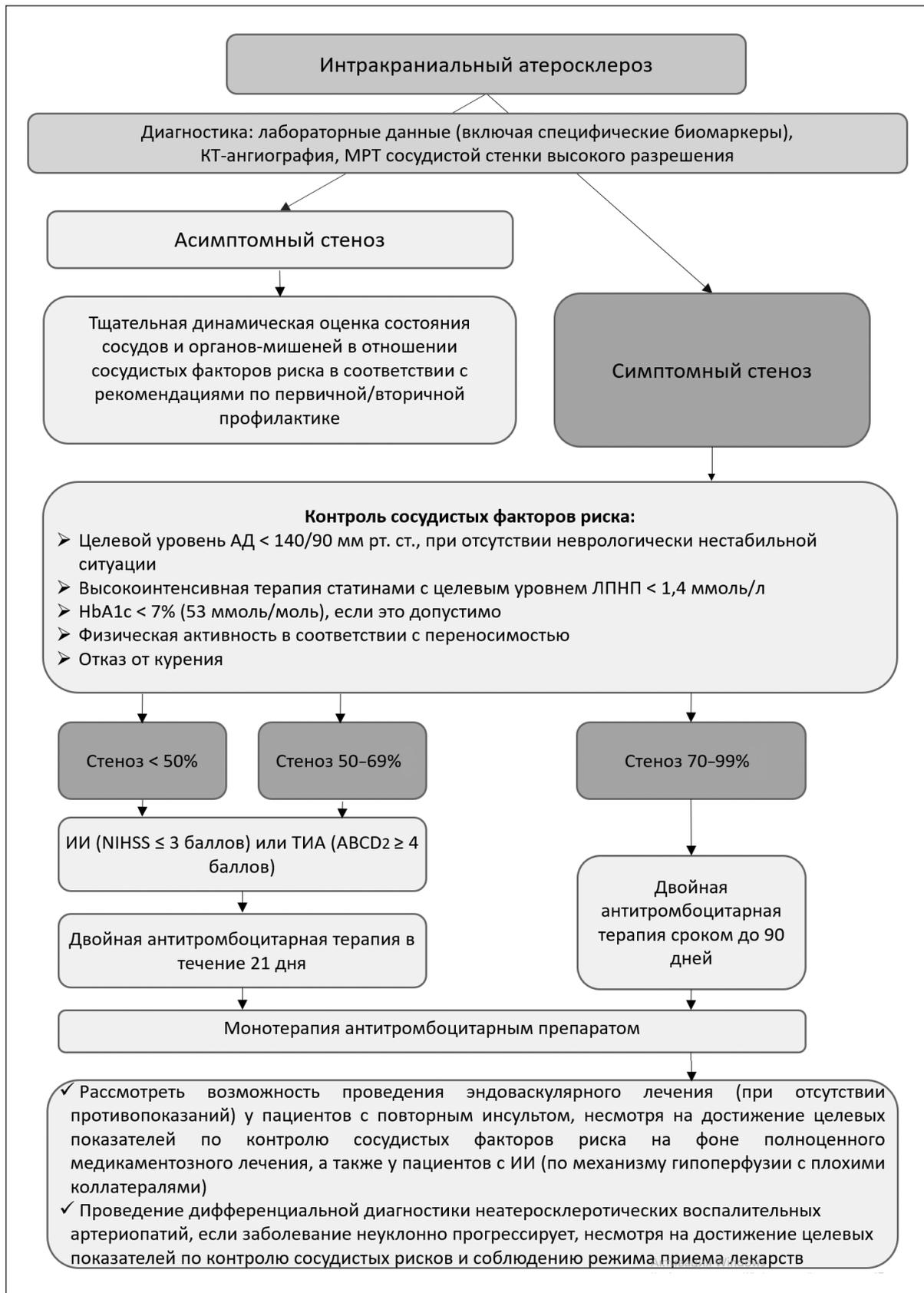


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с интракраниальным атеросклерозом

Примечание: АД — артериальное давление, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТИА — транзиторная ишемическая атака, HbA1c — гликированный гемоглобин.

- coronary artery disease. *Neurol Res.* 2020;42(7):547–553. doi:10.1080/01616412.2020.1754653
19. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology.* 2017; 88(4):379–385. doi:10.1212/WNL.0000000000003534
20. Ma YH, Leng XY, Dong Y, Xu W, Cao XP, Ji X et al. Risk factors for intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019;281:71–77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015
21. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9914):333–341. doi:10.1016/S0140-6736(13)62038-3
22. Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke.* 2012;43(12):3313–3318. doi:10.1161/STROKEAHA.112.658500
23. Puig N, Jiménez-Xarrié E, Camps-Renom P. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability. *Internal J Mol Sci.* 2020;21(21):8236. doi:10.3390/ijms21218236
24. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14–20.
25. Voigt S, van Os H, van Walderveen M, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, Broersen A et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2021;16(4):385–391. doi:10.1177/1747493020932806
26. Kim JS, Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? *J Stroke.* 2014;16(3):105–13. doi:10.5853/jos.2014.16.3.105
27. van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Bos D. Sex differences in carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2023;54(2):315–326. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041046
28. Hurford R, Wolters FJ, Li L, Lau KK, Küker W, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):413–421. doi:10.1016/S1474-4422(20)30079-X
29. Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017;88(16):1556–1563. doi:10.1212/WNL.0000000000003837
30. Dieleman N, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Brundel M, Hartevel AA, Biessels GJ et al. Relations between location and type of intracranial atherosclerosis and parenchymal damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(7):1271–1280. doi:10.1177/0271678X15616401
31. Sun J, Feng XR, Feng PY, Liu YB, Yang HX, Yang X et al. HR-MRI findings of intracranial artery stenosis and distribution of atherosclerotic plaques caused by different etiologies. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5421–5430. doi:10.1007/s10072-022-06132-6
32. Танашян М. М., Лагода О. В., Раскуражев А. А., Аннушкин В. А., Мазур А. С., Синицын И. А. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(3):11–19. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19 [Tanashyan MM, Lagoda OV, Raskurazhev AA, Annushkin VA, Mazur AS, Sinitsyn IA. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal.* 2022;27(3):11–19. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19. In Russian].
33. Luo J, Wang T, Gao P, Krings T, Jiao L. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis: current debates and future prospects. *Front Neurol.* 2018;9:666. doi:10.3389/fneur.2018.00666
34. Gorelick P, Wong KS, Liu L. Epidemiology. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KS, editors. *Intracranial atherosclerosis: pathophysiology, diagnosis and treatment.* Basel: Karger. 2016; 40:34–46.
35. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol.* 2002; 52(1):74–81. doi:10.1002/ana.10250
36. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K et al. Intracranial atherosclerotic disease. *Neurobiol Dis.* 2019;124:118–132. doi:10.1016/j.nbd.2018.11.008
37. Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, Tsang ACO, Heldner MR. Intracranial atherosclerotic stenoses: pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options. *Adv Ther.* 2020;37(5):1829–1865. doi:10.1007/s12325-020-01291-4
38. Сергеева А. Н., Сергеев Д. В., Пирадов М. А. Интракраниальный атеросклероз: диагностика, клинические проявления, терапия. Эффективная фармакотерапия. 2014;6(52):44–50 [Sergeeva AN, Sergeev DV, Piradov MA. Intracranial atherosclerosis: diagnostics, clinical manifestations, therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014;6(52):44–50. In Russian].
39. Sarikaya B, Colip C, Hwang WD, Hippe DS, Zhu C, Sun J et al. Comparison of time-of-flight MR angiography and intracranial vessel wall MRI for luminal measurements relative to CT angiography. *Br J Radiol.* 2021; 94(1118):20200743. doi:10.1259/bjr.20200743
40. Beaman C, Yaghi S, Liebeskind D. A decade on: the evolving renaissance in intracranial atherosclerotic disease. *Stroke: Vasc Interv Neurol.* 2022;2(6). 10.1161/SVIN.122.000497.
41. Schaafsma JD, Rawal S, Coutinho JM, Rasheedi J, Mikulis DJ, Jaigobin C et al. Diagnostic impact of intracranial vessel wall MRI in 205 patients with ischemic stroke or TIA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1701–1706. doi:10.3174/ajnr.A6202
42. Song JW, Pavlou A, Xiao J, Kasner SE, Fan Z, Messé SR. Vessel wall magnetic resonance imaging biomarkers of symptomatic intracranial atherosclerosis: a meta-analysis. *Stroke.* 2021; 52(1):193–202. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031480
43. Jiang H, Toscano JF, Schiraldi M, Song SS, Schlick KH, Dumitrascu OM et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor-A165 isoforms between intracranial atherosclerosis and Moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):360–368. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.004
44. Yu F, Lu J, Li Z, Zhou X, Zeng S, Zhan Q et al. Correlation of plasma vascular endothelial growth factor and endostatin levels with symptomatic intra- and extracranial atherosclerotic stenosis in a Chinese Han population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1061–1070. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.021
45. Dordoe C, Chen K, Huang W, Chen J, Hu J, Wang X et al. Roles of fibroblast growth factors and their therapeutic potential in treatment of ischemic stroke. *Front Pharmacol.* 2021;12:671131. doi:10.3389/fphar.2021.671131
46. Chang Y, Kim J, Woo HG, Ryu DR, Oh HJ, Song TJ. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is associated with intracranial cerebral atherosclerosis in acute ischemic stroke patients. *J Clin Neurol.* 2020;16(1):29–36. doi:10.3988/jcn.2020.16.1.29

47. Romero JR, Vasan RS, Beiser AS, Polak JF, Benjamin EJ, Wolf PA et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(6):412–7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.06.002

48. Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, Chi HS, Nah HW, Kwon SU et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):442–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.013

49. Li J, Li K, Chen X. Inflammation-regulatory microRNAs: valuable targets for intracranial atherosclerosis. *J Neurosci Res.* 2019;97(10):1242–1252. doi:10.1002/jnr.24487

50. Volný O, Kašičková L, Coufalová D, Cimřlová P, Novák J. microRNAs in cerebrovascular disease. *Adv Exp Med Biol.* 2015;888:155–95. doi:10.1007/978-3-319-22671-2_9

51. Танашян М. М., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Мазур А. С., Шабалина А. А. Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(1):69–74. doi:10.54101/ACEN.2023.1.8 [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Mazur AS, Shabalina AA. MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use. *Ann Clin Exp Neurol.* 2023;17(1):69–74. doi:10.54101/ACEN.2023.1.8. In Russian].

52. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2015;313(12):1240–8. doi:10.1001/jama.2015.1693

53. Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke.* 2012;43(12):3284–90. doi:10.1161/STROKEAHA.112.662270

54. Gao P, Wang T, Wang D, Liebeskind DS, Shi H, Li T et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2022;328(6):534–542. doi:10.1001/jama.2022.12000

55. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circ Res.* 2017;120(3):502–513. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308441

56. Nordmeyer H, Chapot R, Haage P. endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis. *Rofo.* 2019;191(7):643–652. doi:10.1055/a-0855-4298

57. Shah J, Liu S, Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(5):406–414. doi:10.1136/svn-2021-001166

58. Uchiyama S, Toyoda K, Omae K, Saita R, Kimura K, Hoshino H et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol in patients with stroke and intracranial arterial stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20): e022575. doi:10.1161/JAHA.121.022575

59. Huang YC, Chang CH, Tsai YH, Weng HH, Lin LC, Lee JD. PCSK9 inhibition in patients with acute stroke and symptomatic intracranial atherosclerosis: protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point trial with vessel-wall MR imaging. *BMJ Open.* 2022;12(4): e060068. doi:10.1136/bmjopen-2021-060068

60. Gonzalez NR, Jiang H, Lyden P, Song S, Schlick K, Dumitrascu O et al. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (ERSIAS) Phase-II objective performance criterion trial. *Int J Stroke.* 2021;16(6):701–709. doi:10.1177/1747493020967256

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Мазур Андрей Сергеевич — врач-невролог, аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0001-8960-721X, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Раскуражев Антон Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения, ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0003-0522-767X, e-mail: A1699466@yandex.ru.

Author information

Marine M. Tanashyan, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Andrey S. Mazur, MD, Neurologist, Postgraduate Student, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0001-8960-721X, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Anton A. Raskurazhev, MD, PhD, Senior Researcher, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0003-0522-767X, e-mail: A1699466@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.03:616.12-008.331.1



Новые лекарственные средства для лечения резистентной артериальной гипертензии: нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон и ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат

**О. Б. Кузьмин, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева,
В. В. Жежа, Л. Н. Ландарь, М. В. Столбова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Оренбург, Россия

Контактная информация:
Кузьмин Олег Борисович,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
22.12.23 и принята к печати 12.03.24.*

Резюме

Включение спиронолактона в антигипертензивную терапию не обеспечивает контроль артериального давления (АД) у значительной части пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) и сопровождается повышенным риском развития гиперкалиемии и осложнений, связанных с блокадой рецепторов мужских и женских половых гормонов. В связи с этим ведется поиск новых лекарственных средств, которые не только способны эффективно контролировать АД в этой популяции пациентов, но и отличаются от своих предшественников более благоприятным профилем безопасности. Наиболее перспективными из них являются новые лекарственные препараты, избирательно подавляющие активность гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералкортикоидный рецептор, избыточная активность которой лежит в основе формирования резистентной АГ. В обзоре представлены данные об особенностях фармакокинетики и результаты клинических исследований, полученные у пациентов с резистентной АГ при оценке эффективности и безопасности применения нового нестероидного антагониста минералкортикоидных рецепторов финеренона и селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, альдостеронсинтаза, минералкортикоидные рецепторы, финеренон, баксдростат

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Ландарь Л. Н., Столбова М. В. Новые лекарственные средства для лечения резистентной артериальной гипертензии: нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон и ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):364–372. doi:10.18705/1607-419X-2024-2393. EDN: XKFDMC

New drugs for the treatment of resistant hypertension: nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and aldosterone synthase inhibitor baxdrostat

O. B. Kuzmin, V. V. Belyanin, N. V. Buchneva,
V. V. Zhezha, L. N. Landar, M. V. Stolbova
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 22 December 2023;
accepted 12 March 2024.

Abstract

The inclusion of spironolactone in antihypertensive therapy does not provide blood pressure (BP) control in the significant proportion of patients with resistant hypertension (HTN) and is accompanied by an increased risk of developing of hyperkalemia and complications associated with blockade of male and female sex hormone receptors. In this regard, a search is underway for new drugs that are not only capable of effectively controlling BP in this population, but also have a more favorable safety profile than their predecessors. The most promising are new drugs that selectively suppress the activity of aldosterone synthase-aldosterone-mineralcorticoid receptor hormonal system, the excessive activity of which underlies the formation of resistant HTN. The review presents data on the characteristics of pharmacokinetics and the results of the clinical studies obtained in patients with resistant HTN when assessing the effectiveness and safety of the use of the new nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and the selective aldosterone synthase inhibitor baxdrostat.

Key words: resistant hypertension, aldosterone synthase, mineralcorticoid receptor, finerenone, baxdrostat

For citation: Kuzmin OB, Belyanin VV, Buchneva NV, Zhezha VV, Landar LN, Stolbova MV. New drugs for the treatment of resistant hypertension: nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and aldosterone synthase inhibitor baxdrostat. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):364–372. doi:10.18705/1607-419X-2024-2393. EDN: XKFDMC

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой клинический фенотип, при котором соответствующие меры по ведению образа жизни и лекарственная терапия оптимальными или максимально переносимыми дозами трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не приводят к снижению артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст., несмотря на подтвержденную приверженность к лечению [1].

В общей популяции больных АГ явная, устойчивая к лечению АГ встречается в 7,9–13,4% случаев, однако частота ее выявления существенно возрастает в отдельных группах лиц с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД)

2-го типа и особенно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), где ее распространенность может достигать 31% [2–4].

По своим патофизиологическим свойствам резистентная АГ является чувствительной к соли, низкорениновой АГ с избыточным объемом внутрисосудистой жидкости, которой обычно сопутствует повышенное содержание в крови минералкортикоидного гормона альдостерона [5]. Значительно реже встречаются пациенты, у которых резистентная АГ протекает на фоне нормального или даже сниженного уровня альдостерона. В этом случае возникающий нейрогормональный дисбаланс предлагается оценивать как «субклинический гиперальдостеронизм», в основе которого лежит независимая от

ренин-ангиотензиновой системы (РАС) секреция альдостерона низкого уровня и/или повышенная чувствительность минералкортикоидных рецепторов (МК-рецепторов) к альдостерону [6]. Ключевую роль в формировании резистентной АГ играют избыточная активность в почках МК-рецепторов и связанная с ними экспрессия эпителиальных натриевых каналов (ENaC) в апикальной мембране канальцевых клеток, которая сопровождается увеличением реабсорбции натрия и воды в дистальных сегментах нефрона, задержкой жидкости в организме и увеличением объема внутрисосудистой жидкости [7–9].

Пациенты с резистентной АГ входят в группу лиц с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В связи с этим для них критически важным является достижение целевых значений АД. С этой целью применяются схемы лечения с добавлением к ранее используемым трем антигипертензивным препаратам четвертого лекарственного средства. По данным, полученным в крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях PATHWAY-2 и ReNOT, наиболее эффективным из таких препаратов является неселективный стероидный антагонист МК-рецепторов спиронолактон [10, 11]. С учетом результатов этих исследований всем лицам с резистентной АГ рекомендовано включение в лекарственную терапию спиронолактона в небольших дозах или заменяющего его эплеренона для достижения целевого уровня АД [1, 12, 13].

Длительный прием спиронолактона обеспечивает адекватный контроль АД не более чем у 60% пациентов с резистентной АГ. При этом у таких лиц выявляется относительно высокий риск развития нежелательных побочных эффектов, связанных, прежде всего, с гиперкалиемией и стимуляцией спиронолактоном стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов (гинекомастия, нарушения менструального цикла и другое) [10, 11]. В связи с этим ведется поиск новых подходов к улучшению антигипертензивной терапии больных резистентной АГ с использованием двойного ингибитора ET_A/ET_B эндотелиновых рецепторов апроцитентана [14], фирибастата и других новых препаратов [15–17]. Однако наиболее перспективными из них являются новые лекарственные средства, влияющие на гормональную систему альдостеронсинтаза-альдостерон-минералкортикоидный рецептор, избыточная активность которой лежит в основе формирования резистентной АГ.

В обзоре представлены данные об особенностях фармакокинетики и результаты клинических ис-

следований, полученные у пациентов с резистентной АГ при оценке антигипертензивной активности и безопасности применения нового нестероидного антагониста МК-рецепторов финеренона и селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата.

Нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон

МК-рецепторы относятся к группе ядерных гормональных рецепторов и экспрессированы преимущественно в сердце, почках, сосудах, некоторых структурах головного мозга, фибробластах и иммунных клетках. У значительной части пациентов с ХБП и СД 2-го типа наблюдается патологическая гиперактивность рецепторов этого типа, которая напрямую не связана с уровнем альдостерона, циркулирующего в крови. В реализации этого эффекта участвует сигнальный G-белок Ras 1, входящий в семейство гуанозин-3-фосфатаз (GTFases), который действует как мощный активатор МК-рецепторов независимо от системного уровня альдостерона [18]. Гиперактивация МК-рецепторов сопровождается транскрипционной активацией патологических провоспалительных и профибротических генов, которая ведет к прогрессирующему воспалительному и фибротическому повреждению сердца, почек, сосудов и некоторых других органов. Избыточная активность этих рецепторов в почках не только ускоряет прогрессирование ХБП, способствуя процессам воспаления и фиброза различных структур почечной ткани, но и вызывает гиперэкспрессию белков ENaC в дистальных сегментах нефрона, которая ведет к увеличению реабсорбции натрия и постепенному формированию объемнозависимой солечувствительной АГ [19].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики финеренона

Финеренон является представителем нового класса высокоселективных нестероидных антагонистов МК-рецепторов 3-го поколения. В основе его химической структуры лежит структура пиперидина. Финеренон имеет более крупную молекулу, чем спиронолактон и эплеренон, которые являются производными прогестерона, что обеспечивает ему «объемное», а не менее эффективное «плоское» взаимодействие с МК-рецепторами. Благодаря таким свойствам новый препарат не только эффективно ингибирует образование комплекса альдостерон-МК-рецептор, но и прямо препятствует экспрессии и транскрипции основных, провоспалительных и других патологических генов, вызванных избыточным действием альдостерона [20]. Финеренон

не взаимодействует с андрогенными, прогестинными и другими рецепторами стероидных гормонов и благодаря этому обладает существенно большей селективностью по сравнению с традиционными антагонистами МК-рецепторов [21].

После перорального приема финеренон быстро и полностью всасывается, подвергаясь метаболизму в стенке кишечника и печени с участием цитохрома P450(CYP)3A4 с образованием неактивных метаболитов. Биодоступность финеренона не превышает 43,5%. Низкая липофильность и более высокая полярность по сравнению со спиронолактоном и эплереноном препятствуют его проникновению через гематоэнцефалический барьер, что приводит к более равномерному распределению в тканях сердца и почек. Период полувыведения составляет 2–3 часа в диапазоне доз до 20 мг (табл.). У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП, умеренной печеночной недостаточностью концентрация финеренона в плазме крови возрастает в пределах 40% от исходного уровня. Однако при этом не требуется существенной коррекции дозы, поскольку начальная доза назначается с учетом величины расчетной

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и затем титруется в соответствии с уровнем калия в сыворотке крови и величиной снижения СКФ [22]. Важно отметить, что финеренон, в отличие от спиронолактона и эплеренона, имеет короткий период полувыведения, что может быть одной из причин его слабого влияния на уровень калия в сыворотке крови [23].

Клинические исследования финеренона у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

К настоящему времени закончены два крупномасштабных исследования FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD 3-й фазы клинических испытаний финеренона, в которых изучались эффективность и безопасность применения этого препарата у пациентов с ХБП и СД 2-го типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, несмотря на использование современных стандартов лекарственной терапии [26].

В исследовании FIGARO-DKD, длившемся 3,4 года, участвовало 7337 больных СД 2-го типа

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ СТЕРОИДНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [24, 25])

Показатель	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон
Поколение	1-е поколение	2-е поколение	3-е поколение
Антагонизм с МК-рецепторами	Сильный и неселективный	Сильный и более селективный, чем у спиронолактона	Более сильный и селективный, чем у спиронолактона
Биодоступность	60–90%	69%	43,5%
Распределение в тканях	Почки > сердце в 6 раз	Почки > сердце в 3 раза	Равномерно между сердцем и почками
Метаболизм	Пролекарство с активными метаболитами	Не содержит активных метаболитов	Не содержит активных метаболитов
Период полувыведения	до 16,5 ч (включая метаболиты)	4–6 ч	2–3 ч
САД	Умеренное снижение	Умеренное снижение	Умеренное снижение
Защита от воспалительного и фибротического повреждения сердца и почек	Эффективная	Эффективная	Эффективная
Риск гиперкалиемии	Высокий	Высокий	Умеренный
Риск гинекомастии и нарушений менструального цикла	Высокий	Умеренный	Нет

Примечание: МК-рецепторы — минералкортикоидные рецепторы; САД — систолическое артериальное давление.

с ХБП разной степени тяжести, которым к стандартному лечению, включавшему ингибиторы РАС, добавляли финеренон в зависимости от величины СКФ в дозе 10–20 мг/сут или плацебо. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и формирование сердечной недостаточности. В результате было показано, что финеренон у пациентов с 1–2-й стадией ХБП и выраженной альбуминурией и больных с 2–4-й стадией ХБП и умеренной альбуминурией снижает риск первичной конечной точки на 13 % (отношение рисков (ОР) = 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,76–0,99; $p = 0,003$) по сравнению с плацебо. Общая частота нежелательных побочных явлений существенно не различалась между группами. Частота отмены режима исследования, связанного с гиперкалиемией, была выше при применении финеренона (1,2%), чем при назначении плацебо (0,4%) [27].

В исследование FIDELIO-DKD, продолжавшееся 2,6 года, было включено 5737 пациентов с ХБП разной степени тяжести и СД 2-го типа, которые получали финеренон в аналогичных дозах. В качестве основного использовался суммарный показатель, включавший формирование ХБП, снижение СКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение по крайней мере 4 недель и смерть от почечных причин. В итоге было установлено, что по сравнению с плацебо прием финеренона снижает риск достижения почечной конечной точки на 18 % (ОР = 0,82; 95 % ДИ: 0,73–0,93; $p = 0,0001$). Частота нежелательных побочных эффектов также была примерно одинакова в группе финеренона и группе сравнения. Частота отмены режима исследования из-за гиперкалиемии составляла 2,3% и 0,9% соответственно [28].

Недавно в исследовании FIDELITY проведен объединенный метаанализ сердечно-сосудистых и почечных исходов за 3-летний период наблюдения у 13026 пациентов, участвовавших в исследованиях FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD. Полученные результаты подтвердили, что финеренон в популяции больных ХБП с СД 2-го типа значительно снижает риск первичного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечная недостаточность) на 14 % (ОР = 0,86; 95 % ДИ: 0,78–0,95; $p = 0,0018$) по сравнению с плацебо. Риск сердечно-сосудистой смертности уменьшается при этом на 12 % (ОР = 0,88; 95 % ДИ: 0,76–1,02; $p = 0,092$), а риск госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, — на 22 % (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,66–0,92; $p = 0,0030$). Добавление финеренона в схему лечения к ингибиторам РАС оказы-

вает также благоприятное влияние и на различные почечные исходы. Риск суммарной конечной точки (развитие ХБП, снижение СКФ $\geq 57\%$ от исходного уровня в течение по крайней мере 4 недель и смерть от почечных причин) значительно снижается у таких пациентов по сравнению с плацебо на 23 % (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,67–0,88; $p = 0,0002$). При этом риск первичного выявления ХБП уменьшается на 16 % (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,71–0,92; $p = 0,039$), а риск перехода сформировавшейся ранее ХБП в конечную стадию заболевания — на 20 % (ОР = 0,80; 95 % ДИ: 0,71–0,99; $p = 0,040$). Побочные эффекты, связанные с гиперкалиемией, чаще встречались при применении финеренона (14%), чем при назначении плацебо (6,9%), но лишь незначительная часть из них приводила к госпитализации (0,9%) или окончательному прекращению лечения (1,7%). Частота выявления гинекомастии составила 0,1% в группе финеренона и 0,2% в группе плацебо [29].

Результаты этих исследований показали, что включение финеренона в лекарственную терапию больных ХБП и СД 2-го типа, длительно получающих ингибиторы РАС, оказывает выраженный дополнительный кардио- и нефропротективный эффект. На основании этих данных Европейский совет по наилучшей почечной практике (ERBP) и Европейская почечная ассоциация (ERA) рекомендовали финеренон для снижения риска прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистой смертности и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов всем пациентам с ХБП и СД 2-го типа с отношением альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г, СКФ > 25 мл/мин/1,73 м² и уровнем калия в сыворотке крови $\leq 4,8$ ммоль/л [30].

Финеренон у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

АГ, возникающая у пациентов с ХБП, часто осложняется резистентной АГ, распространенность которой в этой популяции больных достигает 31% [4]. С учетом результатов, полученных в исследованиях PATHWAY-2 и ReNOT, для контроля АД у пациентов с резистентной АГ рекомендуется использовать антагонист МК-рецепторов спиронолактон или заменяющий его эплеренон [1, 12, 13]. Однако применение этих препаратов при выраженной ХБП, особенно у лиц, получающих терапию ингибиторами РАС, ограничено из-за высокой частоты их отмены, связанной, прежде всего, с осложнениями, вызванными гиперкалиемией [31]. В связи с этим для лечения резистентной АГ спиронолактон рекомендуется назначать только пациентам с СКФ ≥ 45

мл/мин/1,73 м² и концентрацией калия в сыворотке крови $\leq 4,5$ ммоль/л [1, 32].

В последнее время появились данные о том, что финеренон не только обладает клинически выраженным антигипертензивным действием, но и может быть альтернативой спиронолактону в лечении больных с резистентной АГ.

Наиболее точные сведения об антигипертензивном эффекте финеренона получены в ретроспективном анализе результатов исследования ARTS-DN, посвященном определению эффективной и безопасной пероральной дозы препарата у пациентов с диабетической нефропатией. В этот анализ были включены 823 гипертензивных больных с ХБП и СД 2-го типа с отношением альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г и СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м², у которых оценивалось влияние различных доз финеренона на величину среднего 24-часового амбулаторного АД через 60 и 90 дней лечения. В итоге установлено, что длительный прием финеренона в дозах 10–20 мг/сут вызывает стойкое и клинически значимое снижение среднего 24-часового систолического АД (САД). Спустя 90 дней скорректированные с учетом плацебо изменения САД составили для 10 мг/сут: $-8,3$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-0,1$ до $-16,6$), для 15 мг/сут: $-11,2$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-3,6$ до $-18,8$) и для 20 мг/сут: $-9,9$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-2,0$ до $-17,7$). Стойкое снижение САД наблюдалось на протяжении 24 часов и сохранялось в дневное и ночное время [33]. Результаты этого анализа подтвердили практическую возможность применения финеренона для длительного контроля АД в общей популяции гипертензивных пациентов с ХБП и СД 2-го типа.

В сравнительном исследовании FIDELITY-TRN проведен ретроспективный анализ различий между финеренонем (10–20 мг/сут) и спиронолактоном (25–50 мг/сут) в степени снижения офисного САД и частоте развития гиперкалиемии у лиц с резистентной АГ, выявленных ранее в исследованиях FIDELITY и AMBER. В нем участвовали 624 пациента, отобранные из исследования FIDELITY в соответствии с критериями исследования AMBER, посвященного выяснению влияния патиомера (вещества, связывающего калий) на возможность более длительного применения спиронолактона у 295 больных с резистентной АГ и диабетической нефропатией [34]. Средние исходные значения САД в группах сравнения составляли 143–146 мм рт. ст., исходный уровень СКФ — 35–37 мл/мин/1,73 м². К концу 4-го месяца наблюдения снижение САД по сравнению с исходным уровнем составило для финеренона $-7,1$ мм рт. ст., для плацебо $-1,3$ мм рт. ст. (разница между группами $-5,74$; 95 % ДИ: $-3,49$

до $-7,99$; $p < 0,0001$). Аналогичные результаты были $-11,7$ мм рт. ст. для спиронолактона + патиомер и $-10,8$ мм рт. ст. для спиронолактона + плацебо (разница между группами $-1,0$; 95 % ДИ: $-2,4$ до $-4,1$; $p = 0,58$). Гиперкалиемия была выявлена у 12 % пациентов в группе финеренона и 3 % лиц в группе плацебо по сравнению с 35 % для спиронолактона + патиомер и 64 % для спиронолактона + плацебо. Прекращение лечения из-за гиперкалиемии составило 0,3 % для группы финеренона и 0 % для группы плацебо по сравнению с 7 % для спиронолактона + патиомер и 23 % для спиронолактона + плацебо [35].

Результаты этого исследования позволяют предположить, что финеренон при назначении в течение 4 месяцев больным резистентной АГ с выраженной диабетической нефропатией уступает спиронолактону по степени снижения офисного САД, но значительно превосходит его по безопасности применения в отношении риска развития гиперкалиемии и ее осложнений. Дальнейшие исследования позволят оценить, сохраняет ли финеренон свою эффективность и безопасность в течение более длительного периода антигипертензивной терапии не только в этой, но и в других популяциях пациентов с резистентной АГ.

Ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат

Баксдростат — высокоселективный ингибитор альдостеронсинтазы (CYP11B2) 2-го поколения, который избирательно тормозит синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников и снижает его содержание в крови. Новый препарат, в отличие от своих предшественников, не угнетает активность стероидной 11 β -гидроксилазы (CYP11B1) и не вызывает характерные для надпочечниковой недостаточности побочные эффекты, связанные с нарушением синтеза глюкокортикоидного гормона кортизола. Предполагается, что баксдростат может ослаблять также негеномные побочные эффекты, которые возникают в ответ на избыточную стимуляцию альдостероном неэпителиальных МК-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, нечувствительных к обычным стероидным антагонистам МК-рецепторов [36].

Первоначальные плацебо-контролируемые клинические испытания показали, что баксдростат обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Однократное назначение его 54 здоровым лицам в дозе $\geq 1,5$ мг/сут вызывает зависимое от дозы снижение уровня альдостерона в плазме крови, которое сохраняется в течение 10 дней наблюдения и не сопровождается каким-либо значимым снижением концентрации кортизола. Препарат от-

носителем медленно метаболизируется в организме с образованием активных метаболитов. Средний период полувыведения составляет 29 часов, что обеспечивает его эффективность при однократном приеме. Побочные эффекты единичные и включают головную боль, назофарингит и диарею [37].

В исследовании BrigНТМ 2-й фазы клинических испытаний оценены эффективность и безопасность баксдростата у 248 пациентов с резистентной АГ, которые были рандомизированы в группы, принимавшие препарат в дозе 0,5, 1 и 2 мг/сут или плацебо в течение 12 недель. Более чем у 40% участников был диагностирован СД 2-го типа, 90% получали ингибиторы РАС, средний исходный уровень СКФ в группах сравнения составлял 81–85 мл/мин/1,73 м². К концу наблюдения офисное САД снизилось на –12,1, –17,5 и –20,3 мм рт. ст. при приеме соответственно 0,5, 1 и 2 мг/сут баксдростата по сравнению с –9,4 мм рт. ст. в группе плацебо. С поправкой на плацебо величина снижения САД составила –8,1 мм рт. ст. (95% ДИ: –2,8 до –13,5; $p = 0,003$) при назначении баксдростата в дозе 1 мг/сут и –11,0 мм рт. ст. (95% ДИ: –5,5 до –16,4; $p < 0,0001$) при приеме 2 мг/сут. Примерно у 46% пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг/сут, был достигнут целевой уровень САД менее 130/80 мм рт. ст. Антигипертензивная реакция сопровождалась зависимым от дозы снижением уровня альдостерона и увеличением активности ренина плазмы без каких-либо существенных изменений в крови содержания кортизола. В ходе наблюдения не было отмечено никаких серьезных побочных эффектов, включая недостаточность коры надпочечников. В целом было зарегистрировано 6 случаев гиперкалиемии, из-за которой ни один из участников не вышел из режима исследования [38].

Исследование BrigНТМ продемонстрировало высокую эффективность и безопасность применения баксдростата в течение 12 недель у пациентов с резистентной АГ и сохраненной функцией почек. С учетом этого исследование было досрочно прекращено в ходе предварительного анализа результатов.

Недавно запланировано более масштабное исследование ВахНТМ 3-й фазы клинических испытаний, в котором будут оценены эффективность, безопасность и переносимость баксдростата по сравнению с плацебо при его длительном назначении пациентам с неконтролируемой АГ, включая лиц с резистентной АГ. В исследование будут включены примерно 720 пациентов с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м², у которых, несмотря на стабильный прием двух антигипертензивных препаратов, включая диуретик (неконтролируемая АГ), или трех

и более препаратов, включая диуретик (резистентная АГ), сохраняется повышенное АД. Основная конечная точка — изменение офисного и 24-часового амбулаторного САД по сравнению с плацебо спустя 24 недели после назначения баксдростата в дозах 1 и 2 мг/сут. Период оценки профиля безопасности и переносимости препарата в исследованных группах больных составит не менее 54 недель [39].

Результаты исследования ВахНТМ позволят оценить перспективы использования баксдростата как возможной альтернативы спиронолактону для лечения пациентов с резистентной АГ и относительно сохраненной функцией почек (СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²). Для выяснения эффективности и безопасности этого препарата у больных резистентной АГ с более тяжелыми С3б-С4 стадиями ХБП необходимы дополнительные клинические исследования.

Заключение

Финеренон является новым селективным нестероидным антагонистом МК-рецепторов, который имеет по сравнению со спиронолактоном улучшенный профиль безопасности, включающий более низкий риск развития гиперкалиемии и отсутствие побочных эффектов, связанных с блокадой стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов.

Результаты сравнительного исследования FIDELITY-TRN свидетельствуют о том, что финеренон при назначении в течение 4 месяцев лицам с резистентной АГ и выраженной диабетической нефропатией уступает спиронолактону по антигипертензивному эффекту, но значительно превосходит его по безопасности применения, связанного с риском развития гиперкалиемии и ее осложнений. Дальнейшие клинические исследования позволят выяснить, сохраняет ли этот препарат свою эффективность и безопасность в течение более длительного периода лечения не только в этой категории пациентов, но и в других популяциях больных с резистентной АГ.

Первоначальные данные, полученные в исследовании BrigНТМ при изучении эффективности и безопасности баксдростата у лиц с резистентной АГ и сохраненной функцией почек, показывают, что новый высокоселективный ингибитор альдостеронсинтазы вызывает клинически значимый антигипертензивный эффект, который сохраняется в течение 12 недель наблюдения. Препарат не вызывает серьезных побочных эффектов, включая недостаточность коры надпочечников и выраженную гиперкалиемию. Результаты запланированного масштабного исследования ВахНТМ позволят оценить

антигипертензивную активность и безопасность длительного применения баксдростата у пациентов с резистентной АГ и начальными С2–С3а стадиями ХБП. Для оценки эффективности и профиля безопасности этого препарата у больных резистентной АГ с более тяжелыми стадиями ХБП необходимы дополнительные клинические исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewits A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of resistant hypertension in large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Pro.* 2013;88(10):1099–1107. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- An J, Sim JJ, Calhoun DA, Liu R, Wei R, Zhou H et al. Apparent treatment-resistant hypertension: characteristics and prevalence in real-world environment of an integrated health system. *J Hypertens.* 2020;38(8):1603–1611. doi:10.1097/HYH.0000000000002419
- An J, Tamura MK, Odden MC, Ni L, Thomas IC, Monthez-Rath ME et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in chronic kidney disease in two large US Health Care Systems. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(10):1457–1466. doi:10.2215/CJN.04110422
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MP, Pimenta E, Aban I, Oparil S et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.159
- Gray Z, Tu W, Chertow GM, Bhalla V. Aldosterone sensitivity: an opportunity to explore the pathogenesis of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(3):F325–F335. doi:10.1152/ajprenal.00415.2020
- Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):F135–F140. doi:10.1152/ajprenal.00427.2016
- Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология.* 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.n547 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/ cardio.2019.n547. In Russian].
- Bovee DM, Cuevas CA, Zietse R, Danser AJ, Colafella AM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(5): F729–F745. doi:10.1152/ajprenal.00407.2020
- Williams B, McDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
- Krieger EM, Drager EF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Shironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020.* *Russ J Cardiol.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaieash P, Bakris GL, Flack JM et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomized, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1927–1937. doi:10.1016/S01140-6736(22)-02034-7
- Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant arterial hypertension: a post-hoc analysis of the EMPA-REG-OUTCOME trial. *Am J Hypertens.* 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
- Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbarnades S, Dittich HC et al. Efficacy and safety of fribastat. A first-in class brain aminopeptidase A inhibitor for treating hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation.* 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
- Кузьмин О. Б., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Белянин В. В., Тулина Л. М. Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-3-309-317 [Kuzmin OB, Landar LN, Serdyuk SB, Belaynin VV, Tulina LN. Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-3-309-317. In Russian].
- Kawarazaki W, Fujita T. Aberrant Rac1-mineralcorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(2):929–936. doi:10.1111/1440-1681.12177
- Bovee DM, Cuevas CA, Zietse R, Dancer AH, Colafella KM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(5):F729–F745. doi:10.1152/ajprenal.00407.2020
- Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, Lamribet K, Veingcharun S, Fay MR et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralcorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem.* 2015;290(36):21876–21889. doi:10.1074/jbcM115-657957
- Barfacker R, Kuhl A, Hilisch A, Grosser R, Figuerova-Perez S, Neckroth H et al. Discovery of BAY94–8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralcorticoid receptor for treatment of cardiorenal diseases. *Chem Med Chem.* 2012;7(8):1385–1403. doi:10.1002/cmdc.201200081

22. Heinig R, Essing T. The pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(12):1673–1693. doi:10.1007/s40262-023-01312-9
23. Agarwal R, Anker CD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1014–1023. doi:10.1093/ndt/gfaa294
24. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Buersachs J, Haller H, Wada T et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152–161. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
25. Tezuka Y, Ito S. The time to reconsider mineralocorticoid blocking strategy: arrival of nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers. *Curr Hypertens Res.* 2022;24(7):215–224. doi:10.1007/s11906-022-01177-6
26. Marx N, Muller-Wieland D, Verket M, Schutt K. Management of cardiovascular diseases in patients with diabetes: ESC guidelines 2023. *Herz.* 2024;49(1)15–18. doi:10.1007/s00059-023-05218-x. Epub 2023 Oct 25
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker CD, Bakris G, Rossing P et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2250–2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
28. Bakris G, Agarwal R, Anker CD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
29. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker CD, Rossing P, Joseph A et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474–684. doi:10.1093/eurheartj/ehab777
30. Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, Alexandrou ME, Fernandes B, Kanbay M et al. Mineralocorticoid receptor antagonists use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J.* 2023;16(11):1885–1907. doi:10.1093/ckj/sfad139
31. Beldhuis IE, Myhre PL, Claggett B, Damman K, Fang JC, Lewis EF et al. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):25–32. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.017
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, 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
33. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder E, Anker SD et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2023;41(2):295–302. doi:10.1097/00000000000003330
34. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1540–1550. doi:10.1016/S01140-6736(19)32135-X
35. Agarwal R, Pitt B, Palmer B, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney.* 2022;16(2):293–302. doi:10.1093/ckj/sfac234
36. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, Palermo G, Amrein K, Mohr S et al. Preclinical and early clinical profile of highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension.* 2017;69(1):189–196. doi:10/1161/HYPERTENSIONAHA.116.07716
37. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Result from phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertens Res.* 2023;46(1):108–118. doi:10.1038/s41440-022-01070-4
38. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395–405. doi:10.1056/NEJMoa2213169
39. AstraZeneca. A study to investigate the efficacy and safety of baxdrostat in participants with uncontrolled hypertension on two or more medications including participants with resistant hypertension (BaxHTN). *ClinicalTrials.gov.* NCT06034743

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: Vitbelya@yandex.ru;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4431-9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1321-2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Столбова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7536-0209, e-mail: stolbovam@yandex.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: Vitbelya@yandex.ru;

Nataliya N. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-4431-9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-1321-2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Marina B. Stolbova, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-7536-0209, e-mail: stolbovam@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175:612.13

Ренин-ангиотензиновая система и центральная регуляция кровообращения

В. А. Цырлин¹, Н. В. Кузьменко^{1, 2}, М. Г. Плисс¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
27.03.24 и принята к печати 10.06.24.*

Резюме

В статье представлены характеристика ангиотензиновых рецепторов нейронов центральной нервной системы, механизмы проникновения и образования ангиотензина в мозге, влияние ангиотензина II на нейроны различных ядер мозга, принимающих участие в регуляции кровообращения. Отмечена способность блокаторов ангиотензиновых рецепторов проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать центральный эффект. Рассматриваются перспективы использования ангиотензинов (1–7) и (1–9) в терапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ангиотензиновые рецепторы, центральная нервная система, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, регуляция кровообращения

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Ренин-ангиотензиновая система и центральная регуляция кровообращения. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):373–381. doi:10.18705/1607-419X-2024-2427. EDN: JQUKMD

Renin-angiotensin system and central regulation of blood circulation

V. A. Tsyrlin¹, N. V. Kuzmenko^{1, 2}, M. G. Pliss¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 27 March 2024;
accepted 10 June 2024.

Abstract

The article presents the characteristics of angiotensin receptors of the central nervous system neurons, the mechanisms of penetration and formation of angiotensin in the brain, the effect of angiotensin II on neurons of various nuclei of the brain involved in the regulation of blood circulation. The ability of angiotensin receptor blockers to penetrate the blood-brain barrier and have a central effect was noted. The prospects for the use of angiotensins (1–7) and (1–9) in the treatment of hypertension are considered.

Key words: angiotensin receptors, central nervous system, angiotensin receptor blockers, regulation of blood circulation

For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Renin-angiotensin system and central regulation of blood circulation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(4):373–381. doi:10.18705/1607-419X-2024-2427. EDN: JQUKMD

Первые упоминания о возможных центральных эффектах ангиотензина II (АТII) появились в 1987 году, когда было показано, что на нейронах, участвующих в регуляции кровообращения, локализованы ангиотензиновые рецепторы [1]. Позднее обнаружили, что активация этих рецепторов влияет на состояние симпатической нервной системы (СНС) и барорецепторный рефлекс (БР) [2, 3]. Введение АТII в желудочки головного мозга оказывает разнообразное воздействие на активность симпатических нервов (СНА), вызывая ее увеличение в сердечных и чревных и снижение в почечных. Аналогичные контрастные эффекты в отношении сердечной и почечной СНА наблюдаются при введении гипертонического физиологического раствора, который, как полагают, действует центрально через ангиотензинергические пути [4].

Идентифицированы четыре типа АТII рецепторов (АТ1R–АТ4R). В мозге обнаружены АТ1R и АТ2R рецепторы. АТ1R рецепторы идентифицированы и в гладких мышцах сосудов, и их ак-

тивация приводит к вазоконстрикции. Рецепторы этого типа ассоциируются с АТII иммунореактивностью в нервных терминалях. Предполагается, что АТ1R рецепторы активированы практически при всех типах артериальной гипертензии (АГ), включая спонтанную гипертензию, солечувствительную гипертензию, реноваскулярную, диабетическую и стресс-вызванную, АТII- и альдостерон-вызванную гипертензию [5]. В то же время селективная активация мозговых АТ2R рецепторов вызывает снижение артериального давления (АД) у нормотензивных животных и достаточно выраженный антигипертензивный эффект [6]. АТII активирует протеинкиназы, регулируемые митогенами, и показана ключевая роль передачи сигналов протеинкиназами в активации симпатических нервов, опосредованном АТII за счет блокады кратковременного тока калия в нейронах [7].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) была обнаружена в различных тканях, включая центральную нервную систему (ЦНС). Показано, что актив-

ность ренина в мозгу выше в 10 раз, чем в кишечных артериях [8]. Примечательным в этом контексте является идентификация (про)ренинового рецептора как ключевого компонента РАС, участвующего в выработке АП II в ЦНС. Доказаны наличие мРНК и белковая экспрессия ренина и ангиотензина I (АТ I) в мозге. Предполагается, что АП II образуется в мозге, в основном превращением АТ I под влиянием катепсина Д и Е, эластина и протеинкиназы 3. АП II локализован в таких структурах, как паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯ), ростральное вентролатеральное ядро продолговатого мозга и моста, ядро солитарного тракта (ЯСТ) — то есть структурах мозга, имеющих отношение к вазомоторной регуляции [9].

Считается, что нейроны головного мозга, содержащие АП II, воздействуют на другие нейроны как активацией рецепторов ангиотензина, так и через выработку оксида азота и активных молекул кислорода. Аналогичным образом АП II в кровеносных сосудах активирует эндотелиальный оксид азота, который может диффундировать через гематоэнцефалический барьер и тем самым изменять активность нейронов в ядрах, контролирующей сердечно-сосудистую систему [10].

Другим источником АП II в вазомоторных структурах ЦНС является его проникновение в мозг в местах, в которых не развит (или развит слабо) гематоэнцефалический барьер, и где циркулирующий в крови АП II может проникать и взаимодействовать с АП II рецепторами [11–13].

Показано, что в нарушении гематоэнцефалического барьера ключевая роль отводится периваскулярным макрофагам. При увеличении концентрации АП II в крови увеличивается величина периваскулярного пространства. Активация макрофагов приводит к усилению продукции активных форм кислорода с участием супероксид-продуцирующих ферментов. Свободные радикалы изменяют проницаемость (следовательно, и барьерную функцию) цитоплазматических мембран в связи с формированием каналов повышенной проницаемости, что приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза нервных клеток.

Повышение концентрации АП II в крови увеличивает активность ангиотензина в ЦНС еще и тем, что активирует АТ I в ЦНС, способствует образованию АП II в мозге и обеспечивает передачу сигналов АП II в ростральном вентролатеральном ядре продолговатого мозга [14]. Для доказательства этой возможности крысам-самцам линии Вистар подкожно имплантировали две 14-дневные осмотические мини-помпы, наполненные АП II (150 нг/кг/мин), лозартаном (10 мг/кг/сут) или физиологическим рас-

твором. Одновременно измерялись уровни мРНК рецептора АТ I в мозге с помощью полимеразной цепной реакции. Эксперименты показали, что хроническая инфузия АП II индуцировала повышение уровней мРНК рецептора АТ I.

В настоящее время в мозге обнаружены АП III и АП IV [15, 16]. АП III является метаболитом АП II со схожим физиологическим действием, оказывает преимущественное влияние на периферические ткани и ЦНС, усиливая высвобождение вазопрессина. Считается, что первичным белком, ответственным за превращение АП II в АП III, является аминопептидаза А, известная как глутамил аминопептидаза ЕС. АП III связывается с теми же рецепторами, что и АП II [15]. Кроме того, АП III может деградировать до АП IV, который связывается с АТ 4 рецепторами, широко представленными по всему головному мозгу. АП IV участвует в регуляции церебрального кровотока, модуляции поведения, развитии нейронов [16].

Предполагается, что высокая концентрация рецепторов АП II первого типа обеспечивает функцию АП II как медиатора или модулятора, активирующего рецепторы в структурах, контролирующей центральную регуляцию кровообращения [17, 18]. Доказательством этого утверждения были экспериментальные наблюдения, в которых обнаружено, что введение АП II в структуры мозгового ствола приводит к повышению АД [19]. Существует тесная связь между активностью рецепторов АП II в ЦНС и регуляцией сердечно-сосудистой системы. Стимуляция рецепторов АП II в стволе головного мозга его введением в четвертый желудочек бодрствующих кроликов или в ростральную вентролатеральную область продолговатого мозга наркотизированным кроликам увеличивает активность симпатических нервов почек и БР. Введение антагониста АП II в IV желудочек или ростральную вентролатеральную область блокировало эффекты АП II. При этом активация АП II рецепторов усиливает не только тоническую активность симпатических нейронов, но и их активность, вызванную внешним раздражением [20].

Известно, что ПВЯ гипоталамуса связано со многими областями мозга, участвующими в регуляции кровообращения. Функции ПВЯ обеспечиваются такими медиаторами, как норадреналин, глутамат, провоспалительные цитокины и АП II [21]. Стимуляция рецепторов АТ 1R в околожелудочковых структурах вызывает избирательное высвобождение норадреналина в ПВЯ и в супраоптическом ядре (СОЯ). Поскольку вазопрессин также высвобождается из ПВЯ и СОЯ, возможно, что взаимодействие АП II-норадреналин вовлечено в высвобождение ва-

зопрессина, тем самым способствуя центральной регуляции АД [3].

Вопрос, связаны ли эффекты АТII с прямым воздействием на паравентрикулярные нейроны, или же он действует через промежуточные клетки, такие как астроциты, все еще остается спорным. Для решения этого вопроса использовался мультидисциплинарный подход, сочетающий электрофизиологию патч-зажимов в пресимпатических паравентрикулярных нейронах и астроцитах, наряду с записями активности симпатических нервов *in vivo* и манипуляциями с генами, нацеленными на астроциты. Обнаружено, что мРНК рецептора АТ1R экспрессируется в паравентрикулярных астроцитах. Более того, АТII ингибирует функцию транспортера глутамата, повышая в свою очередь уровень внеклеточного глутамата. Это приводит к активации нейрональных внесинаптических рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата), повышению активности пресимпатических нейронов, усилению симпатозбудительного оттока и повышению АД. Таким образом, исследования подтверждают, что астроциты являются критическими типами клеток-посредников, опосредующих мозговую регуляцию кровообращения, и указывают на то, что опосредованные АТII нейрональные и симпатозбудительные эффекты зависят от уникального нейроглиального сигнального механизма, включающего несинаптическую передачу глутамата [22].

Ростральное вентролатеральное ядро, каудальная вентролатеральная область продолговатого мозга и моста играют важнейшую роль в поддержании уровня АД и интеграции вазомоторных рефлексов. Ауторадиографические исследования показали, что в этих областях обнаруживается высокая плотность АТ1R рецепторов [23, 24]. Блокада этих рецепторов введением селективного АТII антагониста в вентролатеральную область продолговатого мозга наркотизированным нормотензивным крысам или кроликам не влияла на исходный уровень АД и СНА [25]. Это дает основания предположить, что эндогенный АТII не влияет на активность вазомоторных нейронов в условиях нормальной исходной активности. Однако такая же аппликация антагонистов АТII крысам со спонтанной или соль-чувствительной гипертензией угнетает СНА и оказывает гипотензивный эффект [26, 27]. Эти наблюдения позволяют предположить, что влияние эндогенного АТII на вазомоторные нейроны продолговатого мозга различно в зависимости от исходной активности этих нейронов. При этом высказывается предположение, что РАС головного мозга играет решающую роль в долговременной регуляции АД, но не принимает участия в его краткосрочной регуляции [28, 29].

Экспериментально установлена роль ЯСТ как центральной релейной станции, обеспечивающей функционирование БР в условиях нормы и АГ [30, 31]. Показана роль АТII в функционировании БР. Так, длительная инфузия АТII в продолговатый мозг кроликам усиливала как СНА, так и барорефлекторное торможение этой активности, а введение лозартана блокировало этот эффект [20, 32]. Предполагается, что АТII способствует взаимодействию между нейронами, формирующими БР, и симпатизирующими нейронами продолговатого мозга и моста [33].

Для изучения локализации нейронов головного мозга, активируемых АТII, был проведен анализ их иммунореактивности в отношении Fos протоонкогена (маркера активности нейронов) после внутривенной инфузии АТII бодрствующим кроликам с интактными или денервированными основными барорецепторными зонами. У кроликов с бароденервацией инфузия АТII вызывала значительное увеличение экспрессии Fos в нескольких ядрах переднего мозга (сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, срединное преоптическое ядро, СОЯ, ПВЯ, ядро ложа терминальной полоски и супрахиазматическое ядро), но незначительное или полное отсутствие увеличения экспрессии Fos в любой области нижнего ствола мозга. У кроликов с интактными барорецепторами инфузия АТII вызывала схожую степень экспрессии Fos во всех вышеперечисленных областях переднего мозга, но отмечалась значительно большая степень экспрессии Fos в нескольких областях продолговатого мозга (ЯСТ, *area postrema* и вентролатеральном продолговатом мозге). Данные этих исследований показывают, что АТII активирует как пресимпатические нейроны гипоталамуса, моста и продолговатого мозга, так и центральные звенья дуги БР [34].

Как указывалось выше, экзогенный АТI в мозге способен конвертироваться в АТII и тем самым влиять на регуляцию кровообращения. Локальная блокада АТI рецепторов в ЯСТ (где локализованы вторичные нейроны барорефлекторной дуги) проявляется ослаблением БР и усилением СНА [33, 35].

Предполагается, что активация нервных структур, где локализованы ангиотензиновые рецепторы, осуществляется сложным путем. Если классические нейромедиаторы (норадреналин, ацетилхолин, серотонин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота) опосредуют быструю (миллисекунды) синаптическую передачу, и эта передача модулируется медленными (от секунд до минут) сигнальными процессами, то ангиотензинергические пути от терминальной пластинки к ПВЯ и СОЯ гипотала-

муса и роstralной вентролатеральной области продолговатого мозга активируются такими стимулами, как циркулирующий АПГ, ионы натрия в спинномозговой жидкости и, возможно, циркулирующий альдостерон. Эти стимулы приводят к возбуждению симпатических нейронов, в основном за счет снижения активности гамма-аминомасляной кислоты и увеличения высвобождения глутамата. Возможен и альдостерон-эндогенный убаиновый механизм, который, однако, является гораздо более медленным нейромодулирующим путем. Альдостерон усиливает высвобождение эндогенного убаина, а последний увеличивает хроническую активность ангиотензинергических путей, например, за счет увеличения экспрессии рецептора АТ1R и субъединиц NADPH-оксидазы [36].

Как было сказано ранее, предполагается участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ЦНС в генезе АГ. Считается, что сниженное высвобождение ГАМК, повышенное высвобождение глутамата и усиленная активация АТ1R, например, в ядрах гипоталамуса и продолговатом мозге, способствуют ее возникновению. У крыс Dahl S и крыс со спонтанной гипертензией высокое содержание соли активирует путь альдостерон–убаин в ЦНС, и вызванную солью гипертензию можно предотвратить путем специфической блокады любой из стадий каскада от альдостеронсинтазы до АТ1R [36].

При длительном воздействии холода у крыс возникает устойчивая гипертензия, в поддержании которой существенную роль играет в том числе и РАС ЦНС [37]. Если РАС является фактором, обеспечивающим стойкое повышение АД, то большой интерес представляет изучение роли центральных механизмов действия АПГ в генезе реноваскулярной гипертензии.

В середине 30-х годов прошлого столетия Н. Goldblatt и соавторы [38, 39] в исследовании на собаках показали, что умеренная перевязка почечных артерий (одной или обеих) вызывает постоянное повышение систолического АД, которое не сопровождается снижением почечной экскреции. Авторами было высказано предположение, что причина возникновения АГ заключается в изменении концентрации гуморальных факторов (ренина, АПГ, альдостерона), связанных с ишемией почки. Дальнейшие исследования, посвященные этой проблеме, показали, что у лабораторных животных ишемия почек приводит не только к увеличению активности ренина плазмы крови, концентрации ангиотензина и альдостерона, но и к усилению активности СНС [40]. При этом не у всех лабораторных крыс возникает повышение АД при ишемии почки, хотя у всех животных условия проведения самой процедуры

окклюзии почечной артерии идентичны (одна линия животных, примерно одинаковая масса, размер зажима на артерию и так далее) [41].

Анализ изменений АД после экспериментального стеноза почечной артерии показал, что реноваскулярная гипертензия имеет три фазы развития [42, 43]. Первая фаза повышения АД в модели «2 почки, 1 зажим» после пережатия почечной артерии обусловлена увеличением активности РАС и концентрации АПГ (рис. 1). Снятие зажима с почечной артерии или удаление почки на I фазе нормализует АД. Через дни или недели I фаза гипертензии переходит в более выраженную II стадию, в которой АД повышается еще больше (рис. 1). Ремоделирование сердечно-сосудистой системы существенно выражено уже через 4–6 недель после стенозирования почечной артерии [43]. Через месяцы или годы проявляется III фаза гипертензии. Активность РАС значительно снижается, в том числе вследствие увеличения концентрации натрийуретического пептида и деградации АПГ в АТ(1–7), но уровень АД остается высоким, а удаление зажима с почечной артерии или удаление ишемизированной почки не влияет на уровень АД (рис. 1).

Доказано, что у животных с развившейся реноваскулярной гипертензией электрическая СНА, как тоническая, так и вызванная внешним раздражением, повышена [43, 44], что свидетельствует об усилении активности автономной нервной системы (рис. 2). Развитие исследований о роли СНС в генезе реноваскулярной гипертензии продолжалось анализом роли почечных нервов в этом процессе. Было установлено, что деструкция почечных нервов снижает АД [41], причем этот феномен обеспечивается не только снижением циркулирующего АПГ, но и уменьшением афферентации из ишемизированной почки [45, 46, 47]. Следовательно, генез реноваскулярной гипертензии лежит в нарушении центральных механизмов регуляции кровообращения.

Какие же структуры мозгового ствола обеспечивают повышение АД при реноваскулярной гипертензии? М. R. Melo и соавторы (2019) клипировали почечную артерию у самцов-крыс и через 6 недель вводили агонист ГАМК изогувацин или лозартан в комиссуральный отдел ЯСТ — области локализации вторичных нейронов дуги БР [48]. При проведении иммуногистохимического исследования было обнаружено, что тонически активные нейроны ЯСТ являются необходимыми для поддержания гипертензии, и ангиотензин непосредственно вызывает микроглиозис и астроглиозис внутри ЯСТ, приводя к оксидативному стрессу и нейровоспалению. Согласно мнению W. S. Korim и соавторов (2019) [49], именно нейровоспаление является одной из при-

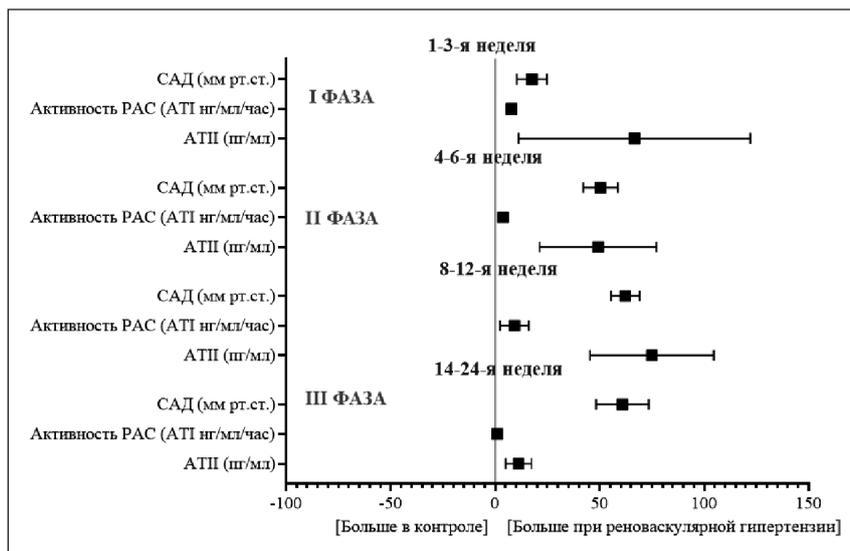


Рисунок 1. Изменение систолического артериального давления, активности ренин-ангиотензиновой системы и концентрации ангиотензина II при развитии реноваскулярной гипертензии у крыс (по данным метаанализа [43])

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; РАС — ренин-ангиотензиновая система; АТИ — ангиотензин I; АТII — ангиотензин II.

чин повышения АД при ишемии почки в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». При клипировании почечной артерии увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов (в частности, фактора α некроза опухоли — *tumour necrosis factor- α* (TNF- α)), что, по мнению авторов, может стимулировать активность нейронов продолговатого мозга, приводя к усилению активности СНС и повышению АД. У крыс с реноваскулярной гипертензией авторы с помощью инъекции сыворотки к фактору некроза опухоли исследовали нейроны *area postrema*, рецепторы которых экспрессируют факторы некроза опухоли типа I (экспрессия С-фос). Эта манипуляция приводила к снижению повышенного АД. В то же время инъекция фактора некроза опухоли в малых количествах (наноинъекция, по выражению авторов) в область *area postrema* увеличивала АД. Эти ответы были уменьшены предварительной инъекцией сыворотки, нейтрализующей фактор некроза опухоли. По мнению авторов, фактор некроза опухоли экспрессирован в some нейронах и ретроградно высвобождается из роstralных отделов продолговатого мозга. Таким образом, авторы делают заключение, что провоспалительные цитокины и нейровоспаление — это важный патологический механизм в развитии и поддержании гипертензии.

Доказано, что реноваскулярная гипертензия сопровождается выраженным снижением БР [30, 31, 43] (рис. 2). Связь между величиной БР и выраженностью реноваскулярной гипертензии изучили A. Carvalho-Galvaо и соавторы (2018) [50]. Авторы

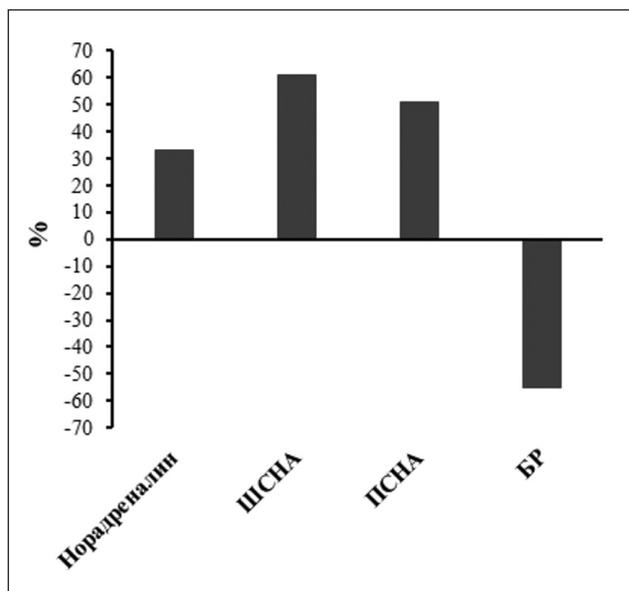


Рисунок 2. Изменение уровня циркулирующего норадреналина, симпатической нервной активности и барорецепторного рефлекса у крыс с развившейся реноваскулярной гипертензией (по данным работ [43, 44])

Примечание: ШСНА — электрическая активность шейного симпатического ствола; ПСНА — электрическая активность, регистрируемая в почечном симпатическом нерве; БР — барорецепторный рефлекс.

использовали новый препарат — карбоксиметил-глюкан (иммуностимулятор и антиоксидант) для изучения его влияния на АД, величину БР и симпатическую вазомоторную активность у крыс с реноваскулярной гипертензией. Проведенные исследования показали, что уменьшение барорефлекса и повышение симпатической активности у крыс через 6 недель после ишемии почки изменяются через 2 недели после применения препарата, и наблюдается обратная корреляция между величиной БР и уровнем АД.

При изучении пула нейронов, вовлеченных в реализацию реноваскулярной гипертензии, было отмечено, что наблюдаются два пула [51]. Одни нейроны локализованы в области ЯСТ, другие — ретикулярные нейроны гигантоклеточного ядра продолговатого мозга. Иммуногистохимические методы с использованием сыворотки против нейрональной синтазы оксида азота, цистатионин-β-синтазы и гема оксигеназы через 8, 16 и 24 недели после ишемии почки показали, что эти нейроны вовлечены в реализацию реноваскулярной гипертензии. В гигантоклеточном ретикулярном ядре продолговатого мозга большинство нервных клеток содержат норадреналин, а в ЯСТ — оксид азота.

В лечении больных АГ широко используются блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Показано, что блокаторы рецепторов АП II ирбесартан и лозартан проходят через гематоэнцефалический барьер и блокируют рецепторы к АП II в ЦНС [52–54]. Степень блокады ангиотензиновых рецепторов мозга определяется липоидотропностью препаратов [55]. Другие исследования на животных показали, что антагонисты АП I позволяют эндогенному АП II стимулировать нервную регенерацию через АТ2R рецепторы [56].

Если АП I и АП II относятся к каноническим пептидам РАС, то АТ(1–7) и АТ(1–9) представляют собой неканонические пептиды РАС, которые образуются при деградации АП I и АП II. АТ(1–7) также может синтезироваться из АТ(1–9). АТ(1–7) и АТ(1–9) обладают сосудорасширяющими, антигипертензивными, гипотрофическими, антиатерогенными, антиаритмогенными, антифибротическими, антитромботическими и противовоспалительными свойствами. Известно, что неканоническая РАС препятствует развитию Goldblatt гипертензии [57–60].

АТ(1–9) связывается с АТ2 рецепторами [58, 59]. АТ(1–7) реализует свои эффекты через специфические MAS рецепторы, которые были обнаружены в мозге, сердце, сосудах и почках. Сообщалось об иммунореактивности к АТ(1–7) по всему мозгу, включая области мозга, регулирующие сердечно-сосудистую деятельность, такие как ЯСТ, каудаль-

ная вентролатеральная и ростральная вентролатеральная медулла ствола мозга, а также в ПВЯ и дугообразное ядро. Хроническое центральное введение АТ(1–7) снижает симпатический тонус и АД, усиливает БР [57].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск агонистов MAS и АТ2 рецепторов, а также препаратов, повышающих уровень и активность АТ(1–7) и АТ(1–9) [57, 59].

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 056–00119–22–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00119–22–00.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1987;49:413–435. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.002213
2. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262(6Pt1): E763–E778. doi:10.1152/ajpendo.1992.262.6.E763
3. Steckelings U, Lebrun C, Qadri F, Veltmar A, Unger TJ. Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;19(Suppl6): S72–9. doi:10.1097/00005344-199219006-00012
4. Ramchandra R, Yao ST, May CN. Organ selective regulation of sympathetic outflow by the brain angiotensin system. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(4):401–408. doi:10.1007/s11906-013-0355-2.5
5. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin angiotensin system in hypertension (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):95. doi:10.3892/ijmm.2021.4928
6. de Kloet AD, Steckelings UM, Summers C. Protective angiotensin type 2 receptors in the brain and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):46. doi:10.1007/s11906-017-0746-x
7. Roy RK, Ferreira-Neto HC, Felder RB, Stern JE. Angiotensin II inhibits the A-type K⁺ current of hypothalamic paraventricular nucleus neurons in rats with heart failure: role of MAPK-ERK1/2 signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2022;322(6): R526–R534. doi:10.1152/ajpregu.00308.2021
8. Ganten D, Minnich JL, Granger P, Hayduk K, Brecht HM, Barbeau A et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue. *Science.* 1971;173(3991):64–65. doi:10.1126/science.173.3991.64
9. Souza LAC, Earley YF. (Pro)renin receptor and blood pressure regulation: a focus on the central nervous system. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(2):101–116. doi:10.2174/1570162X20666220127105655
10. Carlson SH, Wyss JM. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(3):233–240. doi:10.1007/s11906-008-0044-8
11. Mendelsohn FA, Quirion R, Saavedra JM, Aguilera G, Catt KJ. Autoradiographic localization of angiotensin II receptors in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(5):1575–1579. doi:10.1073/pnas.81.5.1575

12. Mendelsohn FA, Allen AM, Clevers J, Denton DA, Tarjan E, McKinley MJ. Localization of angiotensin II receptor binding in rabbit brain by in vitro autoradiography. *J Comp Neurol*. 1988;270(3):372–384. doi:10.1002/cne.902700306
13. DiBona GF. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann NY Acad Sci*. 2001;940:395–406. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03693.x
14. Nunes FC, Braga VA. Chronic angiotensin II infusion modulates angiotensin II type I receptor expression in the subfornical organ and the rostral ventrolateral medulla in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):440–445. doi:10.1177/1740320310394891
15. O'Connor AT, Haspula D, Alanazi AZ, Clark MA. Roles of angiotensin III in the brain and periphery. *Peptides*. 2022;153:170802. doi:10.1016/j.peptides.2022.170802
16. von Bohlen O. Angiotensin IV in the central nervous system. *Cell Tissue Res*. 2003;311(1):1–9. doi:10.1007/s00441-002-0655-3
17. Bishop VS, Sanderford MG. Angiotensin II modulation of the arterial baroreflex: role of the area postrema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(5–6):428–31. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03260.x
18. Head GA. Role of ATI receptors in the central control of sympathetic vasomotor function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(Suppl3): S93–S98. doi:10.1111/j.1440-1681.1996.tb02820.x
19. Bickerton RK, Buckley JP. Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension. *Proceed Soc Experim Biol Med*. 1961;106:834–836. doi:10.3181/00379727-106-26492
20. Head GA, Saigusa T, Mayorov DN. Angiotensin and baroreflex control of the circulation. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(9):1047–1059. doi:10.1590/s0100-879x2002000900005
21. Su Q, Huo CJ, Li HB, Liu KL, Li X, Yang Q et al. Renin-angiotensin system acting on reactive oxygen species in paraventricular nucleus induces sympathetic activation via AT1R/PKCγ/Rac1 pathway in salt-induced hypertension. *Sci Rep*. 2017;7:43107. doi:10.1038/srep43107
22. Stern JE, Son S, Biancardi VC, Zheng H, Sharma N, Patel KP. Astrocytes contribute to angiotensin II stimulation of hypothalamic neuronal activity and sympathetic outflow. *Hypertension*. 2016;68(6):1483–1493. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07747
23. Oliveira RC, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. The pressor effect of angiotensin-(1–7) in the rat rostral ventrolateral medulla involves multiple peripheral mechanisms. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):245–252. doi:10.6061/clinics/2013(02) oa20
24. DiBona GF. Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II: role of type I angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl11): S90–S94.
25. Fontes MA, Silva LC, Campagnole-Santos MJ, Khosla MC, Guertzenstein PG, Santos RA. Evidence that angiotensin-(1–7) plays a role in the central control of blood pressure at the ventrolateral medulla acting through specific receptors. *Brain Res*. 1994;665(1):175–180. doi:10.1016/0006-8993(94)91171-1
26. Ito S, Hiratsuka M, Komatsu K, Tsukamoto K, Kanmatsuse K, Sved AF. Ventrolateral medulla AT1 receptors support arterial pressure in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2003;41(3Pt2): 744–750. doi:10.1161/01.HYP.0000052944.54349.7B
27. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Kanmatsuse K, Sved AF. Ventrolateral medulla AT1 receptors support blood pressure in hypertensive rats. *Hypertension*. 2002;40(4):552–559. doi:10.1161/01.hyp.0000033812.99089.92. PMID: 12364362
28. Leenen FH. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1024–1032. doi:10.1093/ajh/hpu066
29. Ferguson AV. Angiotensinergic regulation of autonomic and neuroendocrine outputs: critical roles for the subfornical organ and paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):370–376. doi:10.1159/000211202
30. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб, 2008. 311 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and arterial hypertension. St. Petersburg, 2008. 311 p. In Russian].
31. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6): e64788. doi:10.1371/journal.pone.0064788
32. Averill DB, Diz DI. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull*. 2000;51(2):119–128. doi:10.1016/s0361-9230(99)00237-3
33. Wang WZ, Gao L, Pan YX, Zucker IH, Wang W. AT1 receptors in the nucleus tractus solitarius mediate the interaction between the baroreflex and the cardiac sympathetic afferent reflex in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(3): R1137–R1145. doi:10.1152/ajpregu.00590.2006
34. Potts PD, Hirooka Y, Dampney RA. Activation of brain neurons by circulating angiotensin II: direct effects and baroreceptor-mediated secondary effects. *Neuroscience*. 1999;90(2):581–594. doi:10.1016/s0306-4522(98)00572-7
35. Arnold AC, Isa K, Shaltout HA, Nautiyal M, Ferrario CM, Chappell MC et al. Angiotensin-(1–12) requires angiotensin converting enzyme and AT1 receptors for cardiovascular actions within the solitary tract nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(3): H763–H771. doi:10.1152/ajpheart.00345.2010
36. Gabor A, Leenen FH. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(8):1294–303. doi:10.1152/jappphysiol.00553.2012
37. Peng J, Kimura B, Phillips MI. The predominant role of brain angiotensinogen and angiotensin in environmentally induced hypertension. *Regul Pept*. 2002;110(1):25–32. doi:10.1016/s0167-0115(02)00156-8
38. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension: the pathogenesis experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann Int Med*. 1937;11(1):69–75. doi:10.7326/0003-4819-11-1-69
39. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347–379. doi:10.1084/jem.59.3.347
40. Wiesel P, Mazzolai L, Nussberger J, Pedrazzini T. Two-kidney, one clip and one-kidney, one clip hypertension in mice. *Hypertension*. 1997;29(4):1025–1030. doi:10.1161/01.hyp.29.4.1025
41. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558 [Tsyrlin VF, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Renovascular hypertension in kidney denervation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;2(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558. In Russian].
42. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int*. 1986;30(3):437–452. doi:10.1038/ki.1986.204
43. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Мета-

- анализ. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide—unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347. In Russian].
44. Кузьменко Н. В., Щербин Ю. И., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):515–521. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521 [Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG, Tsyrlin VA. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(6):515–521. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521. In Russian].
45. Rossi NF, Pajewski R, Chen H, Littrup PJ, Maliszewska-Scislo M. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(2): R197–R208. doi:10.1152/ajpregu.00331.2015
46. Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S. Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol*. 1986;250(1Pt2): H82–H86. doi:10.1152/ajpheart.1986.250.1.H82
47. Wyss JM, Oparil S, Sriprajothikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(5):759–770. doi:10.1139/y92-100
48. Melo MR, Gasparini S, Speretta GF, Silva EF, Rodrigues Pedrino G, Menani JV et al. Importance of the commissural nucleus of the solitary tract in renovascular hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(5):587–597. doi:10.1038/s41440-018-0190-6
49. Korim WS, Elsaafien K, Bassar JR, Setiadi A, May CN, Yao ST. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc Res*. 2019;115(6):1092–1101. doi:10.1093/cvr/cvy268
50. Carvalho-Galvão A, Gadelha DDA, de Brito Alves JL, Khan BA, Castro-Gomez RJH, Cruz JC et al. A newly isolated carboxymethyl-glucan (CM-G) restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Front Physiol*. 2018;9:607. doi:10.3389/fphys.2018.00607
51. Chertok VM, Kotsyuba AE. Norepinephrinergic and nitroxidergic neurons of vasomotor nuclei in hypertensive rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(5):695–699. doi:10.1007/s10517-015-2838-4
52. Polidori C, Ciccocioppo R, Pompei P, Cirillo R, Massi M. Functional evidence for the ability of angiotensin AT1 receptor antagonists to cross the blood-brain barrier in rats. *Eur J Pharmacol*. 1996;307(3):259–267. doi:10.1016/0014-2999(96)00270-1
53. Culman J, von Heyer C, Piepenburg B, Rascher W, Unger T. Effects of systemic treatment with irbesartan and losartan on central responses to angiotensin II in conscious, normotensive rats. *Eur J Pharmacol*. 1999;367(2–3):255–265. doi:10.1016/s0014-2999(98)00983-2
54. Shinohara K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Circulating angiotensin II deteriorates left ventricular function with sympathoexcitation via brain angiotensin II receptor. *Physiol Rep*. 2015;3(8): e12514. doi:10.14814/phy2.12514
55. Unger T, Badoer E, Ganten D, Lang RE, Rettig R. Brain angiotensin: pathways and pharmacology. *Circulation*. 1988;77(6Pt2): I40–I54. PMID: 2836110
56. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Press Suppl*. 2001;1:12–16. doi:10.1080/080370501750066453
57. Medina D, Arnold AC. Angiotensin-(1–7): translational avenues in cardiovascular control. *Am J Hypertens*. 2019;32(12): 1133–1142. doi:10.1093/ajh/hpz146
58. McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin-(1–7) and angiotensin-(1–9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(12):815–827. doi:10.1042/CS20130436
59. Norambuena-Soto I, Lopez-Crisosto C, Martinez-Bilbao J, Hernandez-Fuentes C, Parra V, Lavandero S et al. Angiotensin-(1–9) in hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2022;203:115183. doi:10.1016/j.bcp.2022.115183
60. Ocaranza MP, Michea L, Chiong M, Lagos CF, Lavandero S, Jalil JE. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1–9) in the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*. 2014;127(9):549–557. doi:10.1042/CS20130449

Информация об авторах

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

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

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

Author information

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

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of Experimental Research Laboratories of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

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

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1:355.511.512



Эффективность скрининга артериальной гипертензии у трудоспособного населения на основе данных автоматизированных предрейсовых медицинских осмотров

А. А. Гаранин¹, С. А. Хасбиев², И. Е. Николаева³,
А. Ф. Харасова³, В. Р. Камалова³, Д. Р. Еникеева⁴

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

² Государственное казенное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Республиканская клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский кардиологический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Контактная информация:

Гаранин Андрей Александрович,
ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: sameagle@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
18.03.24 и принята к печати 02.05.24.*

Резюме

Цель исследования — разработка методики раннего выявления и последующего лечения артериальной гипертензии (АГ) у лиц трудоспособного возраста с использованием базы данных автоматизированных предсменных и предрейсовых медицинских осмотров (АПРМО). **Материалы и методы.** В исследование включены результаты обязательных ежедневных АПРМО 814 водителей мужского пола. Средний возраст обследуемых составил $46,3 \pm 16,6$ года. Общее количество медицинских осмотров составило 107 448. У всех обследуемых производились сбор, фиксация и дистанционная передача параметров медицинского осмотра на автоматизированное рабочее место медицинскому работнику. Проанализированная база данных показателей артериального давления (АД), полученных в ходе ежедневных АПРМО, позволила сформировать группу риска по АГ, которая составила 285 человек (35% от общего числа сотрудников). **Результаты.** По итогам анализа базы данных АПРМО в группе риска зарегистрированы следующие средние значения АД: систолическое — $151 \pm 6,27$ мм рт. ст., диастолическое — $93 \pm 3,68$ мм рт. ст. АГ 1-й степени была выявлена у 82 человек (60,3%), 2-й степени — 48 человек (35,3%), 3-й степени — 6 человек (4,4%). Анализ включения работников в группу диспансерного учета показал, что только 48 сотрудников (16,8%) из группы риска с установленным диагнозом АГ (136 человек), выявленных в ходе наблюдения, состояли ранее на диспансерном учете в связи с данным заболеванием. При этом регулярные показатели АПРМО показали, что у данных 48 сотрудников не были достигнуты целевые показатели АД, несмотря на диспансерное наблюдение. Анализ базы данных АПРМО и организованный комплекс мер позволили достичь целевых значений АД у 84,7% водителей из группы риска. **Заключение.** Применение АПРМО способствует раннему выявлению повышенных показателей АД, своевременному направлению к врачу, установлению диагноза АГ, постановке на диспансерный учет и достижению целевых значений АД у лиц из группы риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, автоматизированная система, работающее население, предрейсовые медицинские осмотры, дистанционный мониторинг

Для цитирования: Гаранин А. А., Хасбиев С. А., Николаева И. Е., Харасова А. Ф., Камалова В. Р., Еникеева Д. Р. Эффективность скрининга артериальной гипертензии у трудоспособного населения на основе данных автоматизированных предрейсовых медицинских осмотров. 2024;30(4):382–389. doi:10.18705/1607-419X-2024-2420. EDN: ZVBMIM

The effectiveness of hypertension screening in the able-bodied population based on data from automated pre-trip medical examinations

A. A. Garanin¹, S. A. Khasbiev², I. E. Nikolaeva³,
A. F. Kharasova³, V. R. Kamalova³, D. R. Enikeeva⁴

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ Republican Cardiology Center, Ufa, Russia

⁴ Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Corresponding author:

Andrey A. Garanin,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya str., Samara,
443099 Russia.
E-mail: sameagle@yandex.ru

Received 18 March 2024;
accepted 2 May 2024.

Abstract

Objective. The development of a methodology for the early detection and subsequent treatment of hypertension (HTN) in people of working age using a database of automated pre-shift and pre-trip medical examinations (APTME) indicates the purpose of the article. **Design and methods.** The study included the results of mandatory daily APTME of 814 male drivers. The average age of the subjects was $46,3 \pm 16,6$ years. The total number of medical examinations was 107448. In all subjects the parameters of the medical examination were collected, recorded and remotely transmitted to an automated workplace to a medical worker. Based on the analyzed database of blood pressure (BP) indicators obtained during daily APTME, a risk group for HTN was formed and it comprised 285 people (35% of the total number of employees). **Results.** According to the results of the analysis of the database of APTME, the following average BP values were registered in the risk group: systolic — $151 \pm 6,27$ mmHg, diastolic — $93 \pm 3,68$ mmHg. HTN of the 1st degree was detected in 82 people (60,3%), grade 2 — in 48 people (35,3%), 3 degrees — in 6 people (4,4%). Only 48 employees (16,8%) from the risk group with an established diagnosis of HTN (136 people) identified during follow-up had previously been on dispensary registration due to HTN. At the same time, regular indicators of APTME showed that these 48 employees did not achieve target BP figures, despite medical supervision. The analysis of the database of APTME and an organized set of measures made it possible to achieve the target BP in 84,7% of drivers at risk. **Conclusions.** The use of APTME contributes to the early detection of elevated BP, timely referral to a doctor, diagnosis of HTN, registration at a dispensary and achievement of target BP in people at risk.

Key words: hypertension, automated system, working population, pre-trip medical examinations, remote monitoring

For citation: Garanin AA, Khasbiev SA, Nikolaeva IE, Kharasova AF, Kamalova VR, Enikeeva DR. The effectiveness of hypertension screening in the able-bodied population based on data from automated pre-trip medical examinations. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(4):382–389. doi:10.18705/1607-419X-2024-2420. EDN: ZVBMIM

Введение

Заболевания, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), занимают лидирующие позиции в структуре болезней системы кровообращения [1–3]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в РФ составляет 45% среди взрослого населения [3]. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Своевременная профилактика и лечение АГ позволяют существенно снизить смертность от болезней системы кровообращения [2, 4], что делает АГ перспективным объектом для использования дистанционного мониторинга АД [5–7].

Ряд источников отмечает высокую эффективность дистанционного мониторинга АД, но при этом отсутствует его масштабное применение в силу экономических, методологических и организационных причин [8–10].

Ключевым барьером для достижения целей национального проекта «Здравоохранение» по повышению продолжительности жизни граждан РФ является высокая распространенность некорригированного повышенного АД у лиц трудоспособного возраста [11]. Вместе с тем, по данным одного из крупных операторов автоматизированных медосмотров MedPoint24, ежемесячно в РФ сотрудники различных автохозяйств и предприятий проходят более 1 миллиона автоматизированных предсменных и предрейсовых медицинских осмотров (АПРМО) [12]. На основе данных осмотров формируется цифровая база ежедневных измерений АД, которая может стать эффективной альтернативой дистанционного мониторинга АД для раннего выявления АГ и контроля эффективности проводимой антигипертензивной терапии. Очевидно, что особую актуальность проблема повышенного АД представляет у водителей и работников опасных производств, так как от состояния их здоровья зависит безопасность не только их собственная, но и окружающих людей.

Цель исследования — разработать методику оптимизации раннего выявления и последующего лечения АГ у лиц трудоспособного возраста с использованием базы данных АПРМО.

Материалы и методы

В исследование включены результаты обязательных ежедневных АПРМО 814 водителей мужского пола, проводимых на базе десяти автохозяйств г. Уфы. Средний возраст обследуемых составил $46,3 \pm 16,6$ года. Общее количество медицинских осмотров за период с 10.01.2022 по 10.07.2022 составило 107448.

Всем обследуемым с помощью программно-аппаратных комплексов автоматизированной системы проведения медицинских осмотров MedPoint24 (ООО «МедПоинт24-Лаб», Россия) производились сбор, фиксация и дистанционная передача параметров медицинского осмотра (данные анкетирования в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 835н от 15 декабря 2014 года, значение АД, частоты пульса, температуры тела и результаты алкотестирования методом оценки наличия или отсутствия паров этанола в выдыхаемом воздухе) на автоматизированное рабочее место медицинскому работнику. После анализа полученных данных медработник принимал решение о допуске сотрудника к трудовой деятельности согласно требованиям Приказа МЗ РФ № 835н от 15.12.2014.

Нами проанализирована база данных показателей АД, полученных в ходе ежедневных АПРМО. На основе анализа полученных данных была сформирована группа риска по АГ, которая составила 285 человек (35% от общего числа сотрудников). В качестве критерия включения в группу риска по АГ послужили 30% и более зарегистрированных случаев повышения систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. в ходе прохождения АПРМО работниками за один календарный месяц.

Данные о каждом сотруднике из группы риска методом ручной выборки передавались специалистами Башкирского республиканского центра телемедицины по защищенным каналам в Центр управления сердечно-сосудистыми рисками (ЦУССР) ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, который рекомендовал поликлинике по месту жительства сотрудника обеспечить диспансерный учет [13, 14].

В задачи участкового терапевта после получения данных входило обеспечение комплекса лечебно-диагностических мероприятий (обследование, назначение лечения, постановка на диспансерный учет) в соответствии с требованиями клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» в редакции 2020 года [3]. Оценка и контроль исполнения лечебно-диагностических мероприятий по каждому пациенту обеспечивались специалистами ЦУССР дистанционно на основе анализа данных электронной медицинской карты Республиканской медицинской информационно-аналитической системы Республики Башкортостан (РМИАС РБ). В ходе исследования по итогам ежедневных предрейсовых медосмотров проводился ежемесячный анализ эффективности комплекса мер по достижению целевых значений АД у данной группы риска (рис. 1).

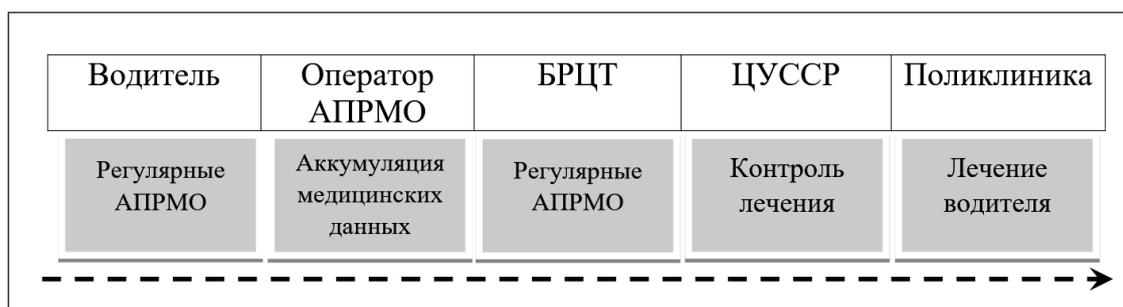


Рисунок 1. Этапы работы с группой риска

Примечание: АПРМО — автоматизированный предсменный и предрейсовый медицинский осмотр; БРЦТ — Башкирский республиканский центр телемедицины; ЦУССР — центр управления сердечно-сосудистыми рисками.

Критериями включения в исследование выступили:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) регулярное прохождение АПРМО в период проведения исследования;
- 3) подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование послужил отказ от подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования выступили следующие факторы:

- 1) невозможность следовать требованиям протокола исследования, отзыв информированного согласия;
- 2) неустраняемые технические проблемы, связанные с оборудованием для проведения предрейсовых медицинских осмотров.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистической программы SPSS v.26. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) ± стандартное отклонение (σ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медианы.

Аналитическую статистику выполняли с использованием t -критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Статистически значимым принимался уровень, равный 0,05.

Результаты

По итогам анализа базы данных АПРМО в группе риска зарегистрированы следующие средние значения АД: систолическое АД — $151 \pm 6,27$ мм рт. ст., диастолическое АД — $93 \pm 3,68$ мм рт. ст.

Возраст водителей, оказавшихся в группе риска, находился в пределах от 18 до 65 лет. Средний возраст лиц в группе риска составил 50,4 года. 18–

44 лет — 101 человек (35,4%), 45–59 лет — 106 человек (37,2%), 60 лет и старше — 78 человек (27,4%). Данные представлены на рисунке 2.

Посетили участкового терапевта по месту жительства 216 человек (75,7%). При этом отказались от приема 69 человек (23,8%).

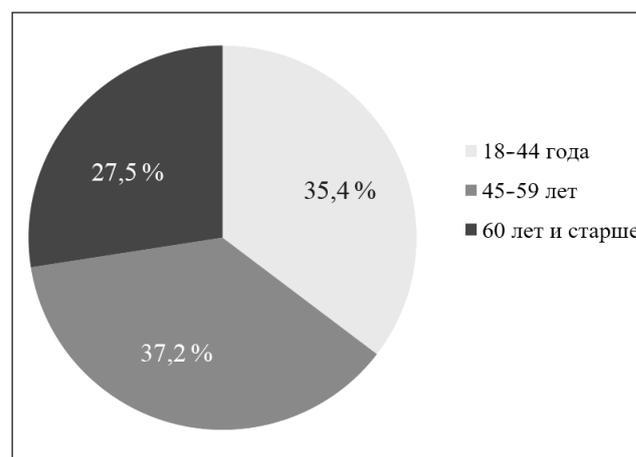


Рисунок 2. Распределение водителей группы риска по возрасту

Участковыми терапевтами установлены следующие клинические диагнозы (рис. 3):

- АГ [I10.0, I11.0, I11.9] — 136 человек (63,0%);
- ишемическая болезнь сердца [I25.8, I20.8] — 4 человека (1,9%);
- другие цереброваскулярные болезни [I67.8] — 5 человек (2,3%);
- другие расстройства нервной системы [G90.8, G90.9] — 55 человек (25,5%);
- прочие болезни — 16 человек (7,4%).

Два человека по итогам обследования были направлены в день обращения на стационарное лечение для проведения коронарографии.

АГ 1-й степени была выявлена у 82 человек (60,3%), 2-й степени — 48 человек (35,3%), 3-й степени — 6 человек (4,4%). По данным анализа

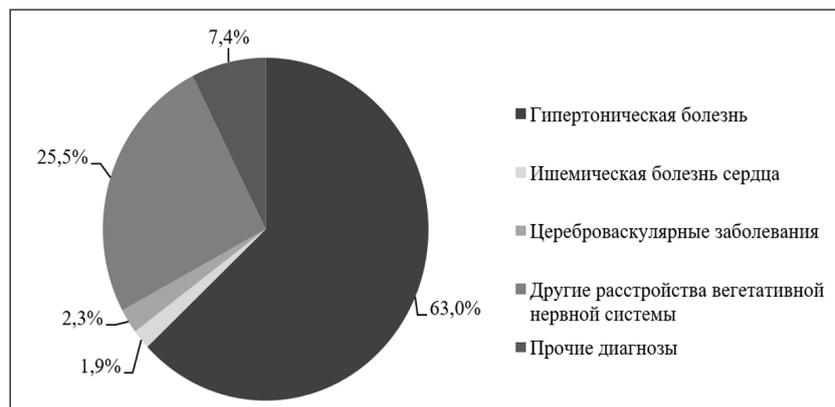


Рисунок 3. Структура клинических диагнозов, установленных участковыми терапевтами

электронных медицинских карт РМИАС РБ, всем пациентам были назначены антигипертензивные препараты или их комбинации в соответствии с клиническими рекомендациями [3].

Анализ включения работников в группу диспансерного учета показал, что только 48 сотрудников (16,8%) из группы риска с установленным диагнозом АГ (136 человек), выявленных в ходе АПРМО, состояли ранее на диспансерном учете в связи с данным заболеванием. При этом регулярные показатели АПРМО показали, что у этих 48 сотрудников не были достигнуты целевые значения АД, несмотря на диспансерное наблюдение.

Таким образом, впервые были поставлены на диспансерный учет 88 человек. Всем 136 пациентам определены даты диспансерного приема.

Данные контрольного анализа базы данных, полученных в ходе АПРМО через один месяц диспансерного наблюдения и лечения у участкового терапевта, свидетельствовали, что первый целевой уровень снижения АД до значений < 140/90 мм рт. ст. был достигнут у 183 человек, $p = 0,02$ (84,7% от числа пациентов группы риска, посетивших вра-

ча). Через два месяца диспансерного наблюдения целевые значения АД достигнуты у 190 человек, $p = 0,01$ (88,4%). Динамика численности группы риска имеет существенную тенденцию к снижению. В последний месяц периода исследования процент не скорректированных значений АД в группе риска зарегистрировался у 31 наблюдаемого (10,9%) (рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, скрининг работников на рабочем месте, создание базы данных АПРМО, ее последующий анализ и интерпретация позволяют своевременно выявлять работников с АГ. Распространенность АГ в исследуемой нами группе составила 35% от общего числа сотрудников, проходивших АПРМО, что является высоким показателем, учитывая, что в исследование были включены работающие люди молодого и среднего возраста. Полученные нами данные о выявленных эпизодах повышенного АД близки к сведениям о его распространенности в российской популяции [3, 4, 15] и позволяют предположить, что бремя АГ у исследуемой когорты лиц является недооцененным.

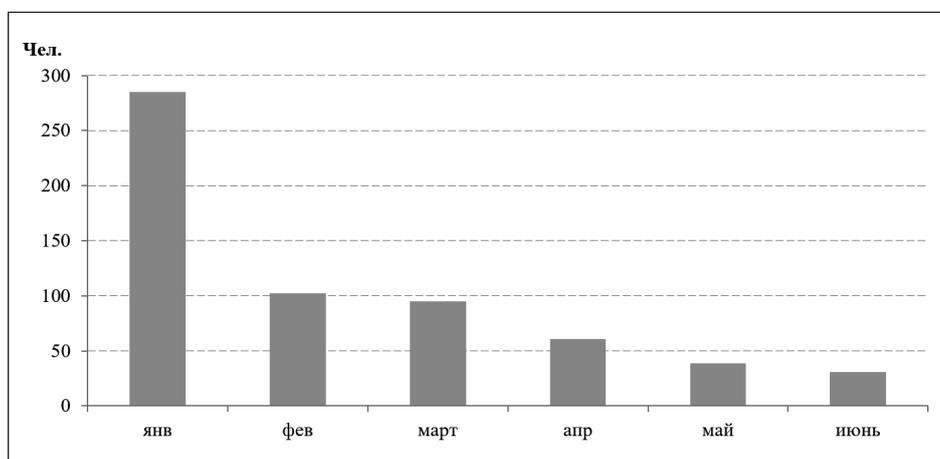


Рисунок 4. Динамика снижения численности группы риска (в первой половине 2022 года)

Выявление работников с повышенным АД с последующим дистанционным анализом и реагированием на случаи выявленной АГ позволяют повысить доступность медицинской помощи, избежать таких явлений, как презентеизм и абсентеизм, влияющих на экономическую эффективность предприятий, позволяют снизить нагрузку на первичное звено здравоохранения, заменяя очный прием на телемедицинские консультации, способствуют снижению числа сердечно-сосудистых осложнений.

Организованный комплекс мер по информированию участковых врачей поликлиник, контроль диспансерных мероприятий в группе риска позволил достичь целевых значений АД у 84,7% водителей при обеспечении диспансерным наблюдением.

Анализ и организованная работа с базой данных ежедневных АПРМО и разработанный нами комплекс мер позволили снизить нагрузку на амбулаторное звено по выявлению пациентов высокого риска АГ и увеличить охват диспансерным наблюдением. Важно отметить, что для данного скрининга не потребовались дополнительное бюджетное финансирование и вовлечение медицинского персонала для организации дистанционного мониторинга АД. Реализация данного решения в условиях необходимости эффективного использования финансирования и дефицита кадров в системе здравоохранения может стать реальным инструментом в профилактике и лечении некорректированной АГ у лиц трудоспособного возраста [7, 16].

Исследования последних лет демонстрируют высокую клиническую эффективность дистанционных методов контроля АД. Показана их эффективность в отношении повышения приверженности лечению, качества жизни [17, 18]. Показана эффективность телемониторинга АД и у коморбидных пациентов в отношении снижения количества и сроков госпитализаций, сердечно-сосудистой и общей смертности, ассоциированных с обострениями болезни системы кровообращения [19, 20].

Отечественный опыт изучения клинической эффективности дистанционного наблюдения за показателями АД позволяет делать выводы о его эффективности в отношении достижения целевых значений АД, его удержании и повышении общей приверженности телемониторингу [21]. Доказано, что использование телемониторинга АД и ЭКГ в режиме «домашней» саморегистрации обладает преимуществом перед осуществлением амбулаторного мониторинга в условиях медицинской организации, что снижает потребность в госпитализациях [22].

Интересен опыт применения мобильных приложений, основанных на известных шкалах. Авторы показали, что данный подход способствует повыше-

нию приверженности пациентов к выполнению рекомендаций и способности к самопомощи, а также позволяет оптимизировать мониторинг симптомов заболевания [23].

Важнейшим аспектом применения дистанционных методов контроля АД и телемедицинского наблюдения является медико-экономическая эффективность. Так, разработана методология телемедицинского дистанционного анкетного скрининга взрослого населения с использованием системы анализа неструктурированных данных для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний. Авторами рассчитан ряд ключевых показателей эффективности и сделаны выводы, что экономическая эффективность проекта высока, срок окупаемости — меньше шага расчета в 1 год. Очевиден и социальный эффект — повышение уровня здоровья и качества жизни [24].

Использование нами системы АПРМО показало ее высокую эффективность в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нами разработана и начата реализация интеграции базы данных АПРМО с РМИАС РБ, что обеспечит:

- 1) полную автоматизацию процесса передачи данных измерений АД в электронную медицинскую карту;
- 2) получение сигнальной информации участковым терапевтом на автоматизированном рабочем месте РМИАС РБ о пациентах с повышенными значениями АД;
- 3) возможность дистанционного контроля специалистами ЦУССР проводимых на амбулаторном этапе лечебно-диагностических мероприятий, тем самым обеспечив исполнение требований федеральных стандартов и клинических рекомендаций;
- 4) возможность масштабирования данного решения в 33 региональных государственных информационных системах здравоохранения, использующих программные продукты, на основе которых реализована РМИАС РБ.

Выводы

Анализ базы данных АПРМО и организованный комплекс мер позволили достичь целевых уровней АД у 84,7% водителей из группы риска.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение АПРМО способствует раннему выявлению повышенных показателей АД, своевременному направлению к врачу, установлению диагноза АГ, постановке на диспансерный учет и достижению целевых значений АД у лиц из группы риска.

Инициированный процесс интеграции двух медицинских информационных систем имеет потен-

циал масштабирования на другие регионы Российской Федерации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243–250.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков 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 [Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013 the results of the ESSAY-RF study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. In Russian].
- Горчакова Т. Ю., Чуранова А. Н. Современное состояние смертности населения трудоспособного возраста в России и странах Европы. Медицина труда и промышленная экология. 2020;(11):756–759 [Gorchakova TYu, Churanova AN. The current state of mortality of the working-age population in Russia and European countries. *Medsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2020;(11):756–759. In Russian].
- Концевая А. В., Комков Д. С., Бойцов С. А. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне. Здравоохранение Российской Федерации. 2017;1(61):10–16 [Kontsevaya AV, Komkov DS, Boytsov SA. Modeling as a method of assessing the economic feasibility of remote monitoring of blood pressure at the regional level. *Zdravooхранenie Rossijskoj Federatsii = Healthcare of the Russian Federation*. 2017;1(61):10–16. In Russian].
- Олейников В. Э., Чижова О. В., Джазовская И. Н., Шиготарова Е. А., Саламова Л. И., Томашевская Ю. А. и др. Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;1(63):14–21 [Oleynikov VE, Chizhova OV, Jazovskaya IN, Shigotarova EA, Salamova LI, Tomashevskaya YuA et al. Economic justification of the use of an automatic system for remote monitoring of blood pressure. *Zdravooхранenie Rossijskoj Federatsii = Healthcare of the Russian Federation*. 2019;1(63):14–21. In Russian].
- Стародубцева И. А., Шарапова Ю. А. Дистанционный мониторинг артериального давления как инструмент повышения качества диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией. Архив внутренней медицины. 2021;4(11):255–263 [Starodubtseva IA, Sharapova YuA. Remote monitoring of blood pressure as a tool to improve the quality of dispensary observation of patients with hypertension. *Arhiv Vnutrennej Meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2021;4(11):255–263. In Russian].
- Филиппов Е. В., Низов А. А., Сучкова Е. И., Селявина О. Н., Аксенова Н. В., Беленикина Я. А. Дистанционный мониторинг артериального давления: перспективы использования и оценка эффективности. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8(27):21–28 [Filippov EV, Nizov AA, Suchkova EI, Selyavina ON, Akseanova NV, Belenikina YaA. Remote monitoring of arterial pressure: prospects of use and evaluation of effectiveness. *Mezhdunarodnyj Zhurnal Serdca i Sosudistykh Zabolevanij = International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020;8(27):21–28. In Russian].
- Бойцов С. А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018;90(1):4–8 [Boytsov SA. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Terapevticheskij Arhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(1):4–8. In Russian].
- Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи на 2019–2024 гг.». Доступ по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/335/original/FP_Pervichnaya_mediko-sanitarnaya_pomoshh'_%284%29.pdf?1688375793 [Passport of the federal project “Development of the primary health care system for 2019–2024”. Available by link: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/062/335/original/FP_Pervichnaya_mediko-sanitarnaya_pomoshh'_%284%29.pdf?1688375793. In Russian].
- Елизарова Ю. В. Как повысить безопасность дорожного движения за счет цифровизации предрейсового контроля. Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. 2021;1:20–24 [Elizarova Yu V. How to improve road safety through digitalization of pre-trip control. *Ohrana Truda i Tekhnika Bezopasnosti na Promyshlennyh Predpriyatiyah = Occupational Health and Safety at Industrial Enterprises*. 2021;1:20–24. In Russian].
- Забелин М. В., Гашимова Д. Т., Николаева И. Е., Еникеева Д. Р., Камалова В. Р. Системный подход к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Башкортостан. Вестник Росздравнадзора. 2021;5:20–29 [Zabelin MV, Hashimova DT, Nikolaeva IE, Enikeeva DR, Kamalova VR. A systematic approach to the management of patients with cardiovascular diseases in the Republic of Bashkortostan. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021;5:20–29. In Russian].
- Рахматуллин А. Р., Гашимова Д. Т., Еникеева Д. Р., Николаева И. Е., Камалова В. Р., Харасова А. Ф. Анализ эффективности работы центра управления сердечно-сосудистыми рисками в снижении смертности от болезней системы кровообращения. Вестник Росздравнадзора. 2023;1:58–65 [Rakhmatullin AR, Hashimova DT, Enikeeva DR, Nikolaeva IE, Kamalova VR, Kharasova AF. Analysis of the effectiveness of the cardiovascular risk management center in reducing mortality from diseases of the circulatory system. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2023;1:58–65. In Russian].
- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам ис-

следования «ЭССЕ». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the research “ESSE”. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. In Russian].

16. Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: the role of blood pressure monitoring and telemonitoring. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(2):209–21. doi:10.1586/14779072.2015.1001368

17. Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Шляхто Е. В. Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: «за» и «против». Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4066 [Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO, Shlyakhto EV. Telemonitoring of arterial pressure and remote consultation of patients with arterial hypertension: “pros” and “cons”. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):4066. In Russian].

18. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10124):949–959. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X19

19. Elbadawi A, Tan BE, Assaf Y, Megaly M, Shokr M, Hamed M et al. Digital health intervention in patients with recent hospitalization for acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2022;359:46–53. doi:10.1016/j.ijcard.2022.04.039

20. Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative effectiveness of disease management with information communication technology for preventing hospitalization and readmission in adults with chronic congestive heart failure. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(6):472–479. doi:10.1016/j.jamda.2018.03.012

21. Лебедев Г. С., Владзимирский А. В., Шадркин И. А., Дударева В. П. Комплекс дистанционного мониторинга при хронических неинфекционных заболеваниях. Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2022;8(1):7–14 [Lebedev GS, Vladzimirsky AV, Shaderkin IA, Dudareva VP. Remote monitoring complex for chronic non-communicable diseases. *Rossijskij Zhurnal Telemeditsiny i Elektronnoho Zdravoohraneniya = Russian Journal of Telemedicine and E-Health.* 2022;8(1):7–14. In Russian].

22. Потапов А. П., Ярцев С. Е., Лагутова Е. А. Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ. Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2021;7(3):42–51. doi:10.29188/2712-9217-2021-7-3-42-51 [Potapov AP, Yartsev SE, Lagutova EA. Remote monitoring of patients with chronic heart failure using blood pressure and ECG telemonitoring. *Rossijskij Zhurnal Telemeditsiny i Elektronnoho Zdravoohraneniya = Russian Journal of Telemedicine and E-Health.* 2021;7(3):42–51. doi:10.29188/2712-9217-2021-7-3-42-51. In Russian].

23. Гребенникова А. А., Столяров А. Ю., Лопатин Ю. М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(4S):11–18. doi:10.18087/cardio.2413 [Grebennikova AA, Stoliarov AU, Lopatin Yu M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2017;57(4S):11–18. doi:10.18087/cardio.2413. In Russian].

24. Селиверстов П. В., Безручко Д. С., Васин А. В., Гриневич В. Б., Семенов К. П., Алешко О. В. и др. Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний. Медицинский Совет. 2023;(6):311–321 [Seliverstov PV, Bezruchko DS, Vasin AV, Grinevich VB, Semenov KP, Aleshko OV et al. Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases. *Meditinskij Sovet = Medical Council.* 2023;(6):311–321. In Russian] doi:10.21518/ms2023-070

Информация об авторах

Гаранин Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, директор научно-практического центра дистанционной медицины, доцент кафедры семейной медицины с курсом телемедицинских технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6665-1533, e-mail: sameagle@yandex.ru;

Хасбиев Салават Адисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения с курсом Института дополнительного профессионального образования ИДП ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7072-9460, e-mail: doc7302@mail.ru;

Николаева Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, ORCID: 0000-0001-7641-2317, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Харасова Алина Флоровна — заведующий центром управления сердечно-сосудистыми рисками ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, ORCID: 0009-0007-9233-2107, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Камалова Венера Римовна — заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, ORCID: 0000-0002-8875-5461, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Еникеева Динара Раисовна — кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения Республики Башкортостан, ORCID: 0009-0009-4819-1356, e-mail: minzdrav@bashkortostan.ru.

Author information

Andrey A. Garanin, MD, PhD, Director, Scientific and Practical Center for Distance Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine with a Course in Telemedicine Technologies, Samara State Medical University, ORCID: 0000-0001-6665-1533, e-mail: sameagle@yandex.ru;

Salavat A. Khasbiev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Health Organization with the Course, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-7072-9460, e-mail: doc7302@mail.ru;

Irina E. Nikolaeva, MD, PhD, Chief Physician, Republican Cardiology Center, ORCID: 0000-0001-7641-2317, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Alina F. Kharasova, MD, Head, Cardiovascular Risk Management Center, Republican Cardiology Center, ORCID: 0009-0007-9233-2107, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Venera R. Kamalova, MD, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Republican Cardiology Center, ORCID: 0000-0002-8875-5461, e-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru;

Dinara R. Enikeeva, MD, PhD, Deputy Minister of Health of the Republic of Bashkortostan, ORCID: 0009-0009-4819-1356, e-mail: minzdrav@bashkortostan.ru.

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

Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики

В. Д. Закиев¹, Т. В. Мартынюк^{2, 3},
Ю. В. Котовская¹, С. В. Коркач-Романов⁴

¹ Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический
центр» Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

⁴ Общество с ограниченной ответственностью ЛАБМГМУ,
Москва, Россия

Контактная информация:

Закиев Вадим Дмитриевич,
ОСП «Российский геронтологический
научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «Российский националь-
ный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, ул. 1-я Леонова,
д. 16, Москва, Россия, 129226.
E-mail: zakiev739@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
19.03.24 и принята к печати 10.06.24.*

Резюме

Цель исследования — комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в течение 12 месяцев после верификации диагноза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** В продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью включались впервые выявленные взрослые пациенты с ЛАГ после верификации диагноза с помощью КПОС. Данные собирались путем интервьюирования и анализа медицинской документации в момент включения в исследование и каждые 3 месяца в течение года наблюдения. Данные о пациентах до включения в исследование собирались ретроспективно. **Результаты.** В исследование были включены 33 пациента. 64% пациентов получали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, 24% пациентов — двойную комбинацию, остальные — антагонисты кальция. Повторная ЭхоКГ выполнялась у 75,8% пациентов. В период наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE, $p = 0,001$), увеличение медианы конечно-диастолического размера левого желудочка ($p = 0,004$),

уменьшение медианы передне-заднего размера левого предсердия ($p = 0,016$). Значимого изменения размеров правых камер сердца, систолического давления в легочной артерии, размеров легочной артерии не отмечалось. Повторная КПОС выполнялась у 48,5% пациентов. В период наблюдения выявлено статистически значимое улучшение сердечного выброса ($p = 0,006$) и индекса ($p = 0,012$) и сатурации венозной крови кислородом ($p = 0,045$), снижение ударного объема ($p = 0,021$). Исходно тест с 6-минутной ходьбой выполнялся у 75,8% пациентов, медиана составила 340 м, в период наблюдения данные доступны у 14 пациентов, медиана составила 398 м. Медианное время от появления симптомов до верификации диагноза было 13,5 месяца, при этом наблюдалась корреляция между временем от появления первых симптомов до верификации ЛАГ и функциональным классом по классификации ВОЗ ($p = 0,394$, $p < 0,05$). Через 12 месяцев после верификации диагноза большинство пациентов субъективно не отметили улучшения динамики симптомов (88%). **Заключение.** Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности позволят улучшить функциональный и гемодинамический статус, а также прогноз пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, гемодинамический статус, функциональный статус

Для цитирования: Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Коркач-Романов С. В. Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(4):390–399. doi:10.18705/1607-419X-2024-2422. EDN: CJLNXQ

Complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status in patients with incident pulmonary arterial hypertension in real clinical practice

V. D. Zakiev¹, T. V. Martynyuk^{2, 3},
Y. V. Kotovskaya¹, S. V. Korkach-Romanov⁴

¹ Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ LABMGMU LLC, Moscow, Russia

Corresponding author:

Vadim D. Zakiev,
Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, 16 1st Leonova str., Moscow, 129226 Russia.
E-mail: zakiev739@gmail.com

Received 19 March 2024;
accepted 10 June 2024.

Abstract

Objective. The complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status change according to echocardiography and right heart catheterization (RHC) within 12 months after pulmonary arterial hypertension (PAH) verification in real clinical practice. **Design and methods.** Incident adult patients with PAH were included in a longitudinal prospective observational study with a retrospective component after PAH verification based on RHC. The data were received by patients interviewing and medical documentation analysis at enrollment and every 3 months during one-year observational period. The retrospective design was used to collect information before enrollment. **Results.** Thirty three patients were enrolled. 64% of patients received monotherapy as initial PAH-specific therapy, 24% — a double combination, while the rest received calcium channel blockers. Follow-up echocardiography was performed in 75,8% patients. There was a significant increase in median tricuspid annular

plane systolic excursion (TAPSE, $p = 0,001$), median left ventricular end-diastolic diameter ($p = 0,004$) and a decrease in the anteroposterior diameter of the left atrium ($p = 0,016$) during the follow-up period. There were no significant changes in the size of the right heart chambers, pulmonary artery systolic pressure, or pulmonary artery size. Follow-up RHC was performed in 16 (48,5%) patients. There was a significant improvement in cardiac output ($p = 0,006$) and cardiac index ($p = 0,012$), venous blood oxygen saturation ($p = 0,045$) and significant decrease of stroke volume ($p = 0,021$) during the follow-up period. The initial 6-minute walk test was performed in 75,8% patients, the median distance was 340 m. During follow-up data were available in 14 patients, the median distance was 398 m. Median time from PAH onset to PAH verification was 13,5 months with a direct correlation between the time from the PAH onset to PAH verification and WHO functional class at the time of diagnosis ($p = 0,394$, $p < 0,05$). Within 12 months after PAH verification most patients subjectively noted the absence of positive dynamics in symptoms (88%). **Conclusions.** We suppose that optimizing the treatment regimen for patients with PAH, improving access to PAH-specific therapy can improve the clinical and hemodynamics status and prognosis of patients with PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, hemodynamic status, functional status

For citation: Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Korkach-Romanov SV. Complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status in patients with incident pulmonary arterial hypertension in real clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):390–399. doi:10.18705/1607-419X-2024-2422. EDN: CJLNXQ

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1, 2]. Для лечения ЛАГ применяют дорогостоящую патогенетическую терапию, включающую ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан, амбризентан), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), аналоги простаглицина (трепростинил, илопрост, эпопростенол), неселективные агонисты простаглицлиновых рецепторов простаглицлина (селексипаг) [1, 3, 4]. Блокаторы кальциевых каналов могут применяться только у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств или токсинов 2-го и 3-го функционального класса (ВОЗ) с положительной вазореактивной пробой [1].

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) служит золотым стандартом верификации ЛАГ [5–7]. ЛАГ — прекапиллярная легочная гипертензия, которая определяется следующими гемодинамическими параметрами по данным КПОС: среднее давление в легочной артерии ≥ 20 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 2 ед. Вуда и давление заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст. [1]. Однако эхокардиография (ЭхоКГ) играет важную роль в диагностике ЛАГ, поскольку это неинвазивный и доступный метод диагностики ЛАГ [8], при этом многие ЭхоКГ-параметры тесно связаны с легочной гемодинамикой [9]. Зачастую после про-

ведения ЭхоКГ впервые у пациента начинают подозревать наличие ЛАГ, которая затем требует гемодинамической верификации с помощью КПОС [10]. В связи с тем, что увеличение среднего давления в легочной артерии связано с риском смерти и госпитализации [11], важно оценивать клинический и гемодинамический статус как во время верификации диагноза, так и в динамике, что отражено в клинических рекомендациях [1].

Симптомы, гемодинамические параметры по данным КПОС и параметры ЭхоКГ служат маркерами эффективности лечения и оценивались в различных рандомизированных клинических исследованиях ЛАГ-специфической терапии [12], однако существует дефицит данных динамической оценки этих показателей в условиях реальной клинической практики. Например, в Российском национальном регистре, который является основным источником данных о реальной клинической практике в стране, такая оценка не производилась [13].

Цель исследования — комплексная оценка динамики клинического (включая симптомы ЛАГ), функционального и гемодинамического статуса пациентов в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России было проведено продольное проспективное наблюдательное исследование.

дование с ретроспективной частью. В исследование включались пациенты старше 18 лет с впервые выявленной ЛАГ, установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и полной гемодинамической оценкой с помощью КПОС. Критериями невключения были возраст моложе 18 лет, ЛАГ другой установленной этиологии (группа II–V согласно клинической классификации легочной гипертензии). Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2019 года до сентября 2020 года.

Точкой отсчета считалась госпитализация, в рамках которой был подтвержден диагноз ЛАГ с помощью КПОС и была назначена ЛАГ-специфическая терапия. На основе опроса пациентов и медицинской документации заполнялась форма для ретроспективной оценки данных до включения в исследование. Для некоторых включенных пациентов заполнение этой формы осуществлялось в течение госпитализации, когда диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, для остальных — в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ. После включения в исследование подобная форма заполнялась каждые 3 месяца до достижения 12 месяцев после верификации диагноза. Таким образом, у всех пациентов данные до верификации диагноза собирались ретроспективно, после верификации у некоторых пациентов данные собирались частично ретроспективно (до включения в исследование), затем проспективно, у остальных — проспективно, при этом общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев после него. Дизайн исследования не предполагал вмешательств как в лечение, так и в диагностический план пациента, в случае ухудшения состояния пациенту рекомендовалось обратиться к лечащему врачу.

Ввиду того, что диагностика могла осуществляться в различных центрах (в первую очередь у тех пациентов, у кого диагноз ЛАГ был верифицирован до включения в исследование), полный протокол КПОС и ЭхоКГ не был доступен для всех пациентов, поэтому в анализ динамики каждого параметра ЭхоКГ и КПОС было включено меньше пациентов, чем в целом в исследование. Так как дизайн исследования не предполагал вмешательства, ЭхоКГ и КПОС в период наблюдения могли выполняться в любое время в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол № 248). Все пациенты

подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывались медианой, минимальным и максимальным значением; качественные, порядковые и номинальные данные — абсолютной и относительной частотой. Все параметры не подчинялись закону нормального распределения. В исследовании использовались непараметрические критерии ввиду малочисленности исследуемых групп — критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных, порядковых и номинальных данных был использован критерий Хи-квадрат, при его неприменимости (в связи с небольшим количеством наблюдений в ячейках) — точный критерий Фишера. Ранговая корреляция Спирмена использовалась для оценки взаимосвязи между двумя переменными.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование было включено 33 пациента с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ, из которых 14 пациентов было включено в исследование в момент верификации диагноза, остальные были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Общий срок наблюдения за всеми пациентами составил 12 месяцев с момента верификации диагноза.

Медиана возраста пациентов составила 40 лет с существенным преобладанием женского пола (84,8%). На момент верификации диагноза у большинства пациентов была диагностирована идиопатическая ЛАГ (рис. 1), большая часть больных относилась ко II или III функциональному классу по классификации ВОЗ (рис. 2).

В период наблюдения умерло 3 пациента, из которых 2 пациента умерло вследствие прогрессирования ЛАГ (1 пациент с идиопатической ЛАГ и 1 пациент с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией), 1 пациент с идиопатической ЛАГ — вследствие осложнений COVID-19, еще с одним пациентом был потерян контакт.

64% пациентов принимали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, 24% пациентов — двойную комбинацию, остальные — блокаторы кальциевых каналов. Подробный анализ применяемой терапии был представлен ранее [14].

Динамика функционального и гемодинамического статуса

Исходно по данным ЭхоКГ у всех пациентов отмечались значительное расширение правых отделов

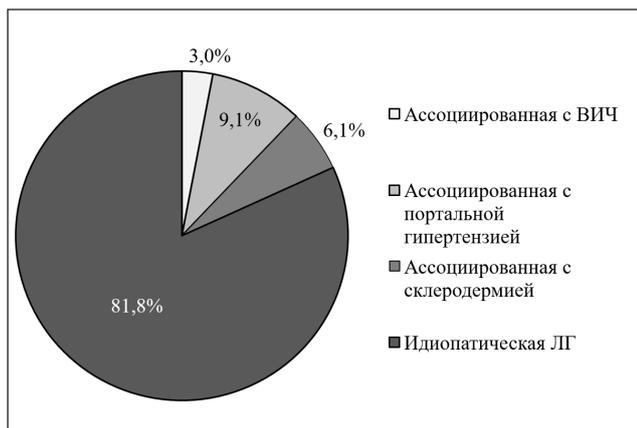


Рисунок 1. Этиология легочной артериальной гипертензии у пациентов в исследовании

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЛГ — легочная гипертензия.

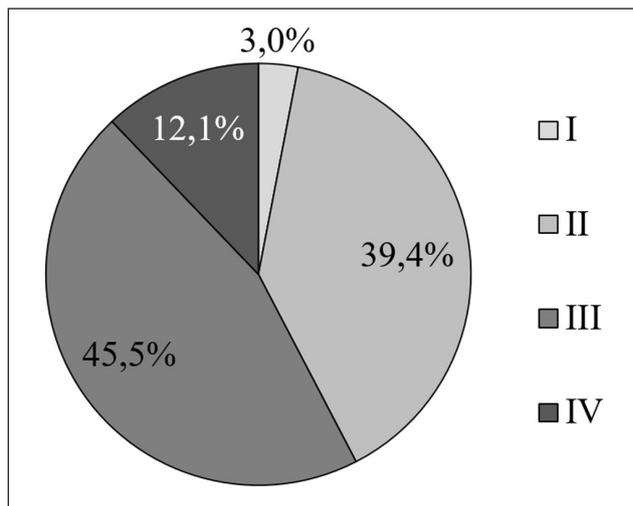


Рисунок 2. Структура функционального класса (ВОЗ) у пациентов в исследовании

Таблица 1

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель ЭхоКГ	Медиана [Min; Max]		Статистическое различие между исходным значением и значениями в период наблюдения (p)
	Исходно (n = 33)	В период наблюдения (n = 25)	
ПЗР ЛП, см	3,2 [2,2; 4,2]	3,1 [2,2; 4,2]	0,016
КДР ЛЖ, см	3,9 [2,7; 5,0]	4,2 [2,2; 5,2]	0,004
СПП, см ²	24,0 [12,0; 37,0]	23,0 [10,0; 36,0]	0,629
ПЗР ПЖ, см	3,5 [2,6; 5]	3,5 [2,8; 5,4]	1,000
Апикальный размер ПЖ, см	4,8 [3,2; 5,6]	4,7 [3,6; 5,6]	0,292
TAPSE, см	1,4 [1,0; 2,0]	1,5 [1,1; 2,4]	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	80,0 [51,0; 130,0]	87,0 [41,0; 140,0]	0,607
Ствол ЛА, см	3,15 [2,7; 4,2]	3,0 [2,7; 4,2]	0,110

Примечание: ЭхоКГ — эхокардиография; ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; СПП — площадь правого предсердия; ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка; ПЖ — правый желудочек; TAPSE — систолическая экскурсия трикуспидального кольца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛА — легочная артерия.

сердца, легочной артерии и высокая ЛАГ (табл. 1). В течение 12 месяцев после верификации диагноза (медиана времени выполнения от исходной ЭхоКГ — 12 месяцев) повторная ЭхоКГ выполнялась у 25 (75,8%) пациентов. В период наблюдения в условиях реальной клинической практики у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение систолической функции правого желудочка (увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE), $p = 0,001$). Кроме этого, отмечалось значимое увеличение медианы

конечно-диастолического размера левого желудочка ($p = 0,004$) при уменьшении передне-заднего размера левого предсердия ($p = 0,016$). Значимого изменения размеров правых камер сердца, систолического давления в легочной артерии, размеров легочной артерии в период наблюдения не отмечалось.

По данным исходной КПОС, у пациентов отмечалось повышение систолического давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. В период наблюдения (медиана времени выполнения от исходной КПОС — 12 месяцев) по

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель КПОС	Медиана [Max; Min]		Статистическое различие между исходным значением и значениями в период наблюдения (p)
	Исходно (n = 33)	В период наблюдения (n = 16)	
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 [47; 127]	84,5 [53; 136]	0,256
ДДЛА, мм рт. ст.	39,0 [18; 63]	39,0 [21; 57]	0,888
срДЛА, мм рт. ст.	56,0 [28; 84]	55,5 [33; 82]	0,861
срДПП, мм рт. ст.	7,5 [2; 23]	8,5 [2; 13]	0,937
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,5 [2; 17]	8,0 [2; 15]	0,313
SvO ₂ , %	65,0 [42; 80]	67,0 [49; 77]	0,045
СВ, л/мин	3,8 [2,6; 7]	3,9 [2,4; 6,9]	0,006
СИ, л/мин × м ²	2,05 [1,4; 4,1]	2,1 [1,5; 3,7]	0,012
УО, мл	50,6 [25,9; 105,7]	50,3 [32; 123,6]	0,021
ЛСС, дин × сек × см ⁻⁵	917,1 [421,1; 2215,4]	1046,2 [347,8; 1900,0]	0,650
Индекс ЛСС, дин × сек × м ² × см ⁻⁵	1773,9 [757,9; 3653,0]	1920,0 [624,6; 3054,0]	0,386

Примечание: КПОС — катетеризация правых отделов сердца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; срДПП — среднее давление в правом предсердии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; УО — ударный объем; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

вторная КПОС выполнялась только у 16 (48,5%) пациентов. В период наблюдения отмечается статистически значимое улучшение сердечного выброса (p = 0,006) и индекса (p = 0,012), сатурации венозной крови кислородом (p = 0,045), снижение ударного объема (p = 0,021) (табл. 2).

Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) выполнялся только у 25 (75,6%) пациентов на момент верификации диагноза ЛАГ. Медиана дистанции на момент включения составила 340 м. Через 12 месяцев данные были доступны у 14 пациентов, медиана дистанции — 398 м. У 10 пациентов отмечалось увеличение дистанции в ТШХ (медиана прироста 36 м), уменьшение в дистанции наблюдалось у 3 пациентов на 80, 60 и 15 метров.

Динамика симптомов

Наблюдалось достаточно длительное время от появления первых симптомов до верификации ЛАГ с помощью КПОС (медиана — 13,5 месяца), при этом между временем от появления первых симптомов и функциональным классом (ВОЗ) на момент верификации диагноза корреляция средней силы (p = 0,394, p < 0,05).

На момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов, медиана [Min; Max] симптомов бы-

ла 2 [1; 7], после верификации диагноза — 6 [2; 12]. Наиболее частыми симптомами, которые встречались на момент дебюта заболевания, были одышка (более чем у 60% пациентов) и слабость, повышенная утомляемость (45,5% пациентов). Частота всех симптомов увеличивалась к моменту верификации диагноза и назначению терапии и оставалась почти неизменной в течение 12 месяцев после за исключением кровохарканья (рис. 3). Отмечалось изменение частоты кровохарканья с 3% на момент дебюта заболевания до 9,4% на момент верификации диагноза и трехкратное увеличение (до 27,3%) через 12 месяцев после верификации диагноза.

Большинство пациентов субъективно отмечало отсутствие положительной динамики в симптомах после верификации диагноза: около половины пациентов отметили ухудшение симптомов и около 40% отметили отсутствие динамики или слабоположительную динамику (рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, в настоящем исследовании показано некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса, а также увеличение дистанции в ТШХ после верификации

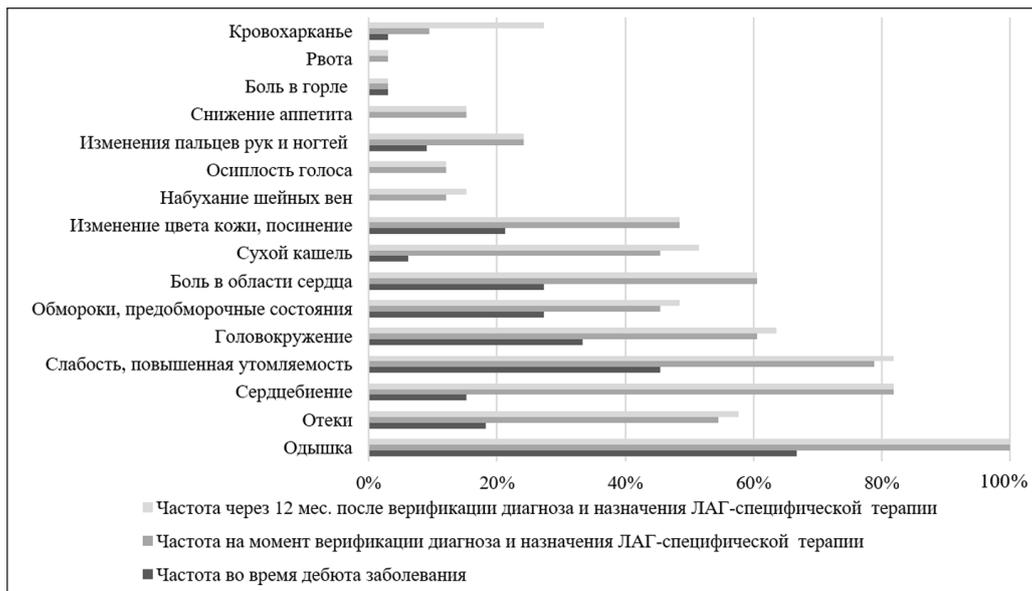


Рисунок 3. Динамика частоты симптомов у больных с легочной артериальной гипертензией

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

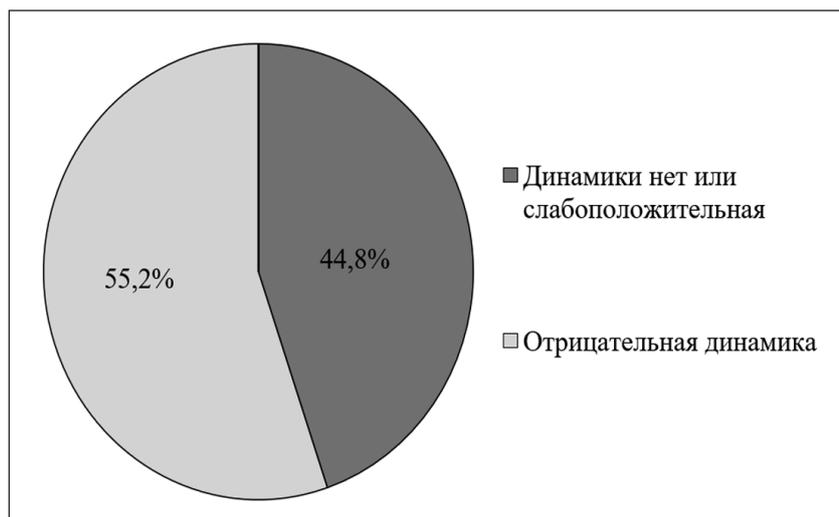


Рисунок 4. Субъективная оценка пациентами динамики симптомов через 12 месяцев после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

диагноза ЛАГ в условиях реальной клинической практики в России. Полученные данные могут служить доказательством эффективности ЛАГ-специфической терапии. Однако следует учитывать, что в период наблюдения (12 месяцев после верификации диагноза) повторная ЭхоКГ и КПОС выполнялись только у 75,8% и 48,5% пациентов соответственно. Кроме того, 60% пациентов столкнулись с полной отменой терапии или снижением дозы ЛАГ-специфической терапии из-за трудностей в лекарственном обеспечении (медиана дней, когда пациенты не получали терапию в полном объеме,

составила 55 дней) [14], что могло негативно повлиять на полученный результат. Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности могут в дальнейшем улучшить функциональный и гемодинамический статус таких больных.

По данным настоящего исследования, наблюдается большая временная задержка в постановке диагноза. Проблема позднего диагноза ЛАГ актуальна для различных стран мира, и не отмечается существенного улучшения ситуации в течение времени. По данным регистра НИИ, среднее время

от появления симптомов до постановки диагноза составляло 24 месяца, почти через 20 лет среднее время составило 27 месяцев и более 33 месяцев согласно французскому регистру и регистру REVEAL соответственно [15–17]. В Германии время от появления симптомов до постановки диагноза составляло в среднем 2,3 года [18], в Чехии — $38,7 \pm 47,7$ месяцев [19]. В Российской Федерации также требуется достаточно длительное время от появления первого симптома до верификации диагноза с помощью КПОС и назначения патогенетической терапии: по результатам настоящего исследования, медиана составила 13,5 месяца, при этом существует прямая корреляция между временем от появления симптомов и тяжестью заболевания (функциональным классом) на момент верификации диагноза. С другой стороны, по данным Российского регистра, у 2% пациентов диагноз идиопатическая ЛАГ установлен случайно, при проведении диспансеризации, у остальных пациентов в среднем прошло примерно 3,5 месяца от момента появления жалоб до первого обращения к врачу, еще 3,0 месяца потребовалось на установление правильного диагноза [13]. Различия в результатах нашего исследования и Российского регистра могут быть объяснены тем, что КПОС выполнялась не всем пациентам, когда в нашем исследовании учитывалось время от появления симптомов до верификации диагноза с помощью КПОС. Влияние проведения КПОС на временную задержку в верификации диагноза ЛАГ отчасти подтверждается данными австралийского ретроспективного исследования DELAY: среднее время от дебюта симптомов до подтверждения диагноза с помощью КПОС составило 47 ± 34 месяца, время от первого контакта с врачом до проведения КПОС — $36,5 \pm 34,7$ месяца [20]. Таким образом, построение системы быстрой маршрутизации пациентов с ЛАГ позволит уменьшить эту временную задержку и ускорит получение пациентами надлежащего лечения [21].

На момент верификации диагноза пациенты имели полностью развернутую клиническую картину: если на момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов (медиана — 2), после верификации диагноза медиана [min; max] симптомов составила 6 [2, 12], однако в течение года после верификации диагноза частота симптомов значительно не изменяется, за исключением частоты кровохарканья, которая увеличивается почти в три раза. Ввиду того, что все пациенты, у которых развилось кровохарканье после верификации диагноза, принимали силденафил или риоцигуат (обладают схожим механизмом действия), увеличение частоты кровохарканья может быть обусловлено развитием

нежелательных явлений этих лекарственных препаратов [22–24], а также возможным приемом антикоагулянта этими пациентами [14]. Помимо кровохарканья, увеличение частоты и других симптомов (например, слабости, головокружения) также может быть обусловлено нежелательными явлениями лекарственной терапии [24].

Несмотря на специфическую терапию и некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса через год после верификации диагноза, большинство пациентов в целом субъективно не отмечают выраженную положительную динамику, при этом 48,5% пациентов отмечают отрицательную динамику. Такое расхождение между объективными и субъективными данными может быть обусловлено в том числе и психоэмоциональным состоянием, например, депрессией, тревогой, стрессом, нарушением сна и прочим, которые часто встречаются у пациентов с ЛАГ [25]. В целом полученные данные соответствуют сведениям ранее опубликованных работ. По данным S. A. Helgeson и соавторов (2020), у большинства пациентов (84,9%; 95% доверительный интервал: 76,9–90,5%) сохранялись сердечно-легочные симптомы (одышка, боль в груди, головокружение, отеки на ногах, сердцебиение), несмотря на лечение [26]. Кроме этого, предыдущие исследования показали, что физическая, эмоциональная и социальная сферы также были снижены у пациентов с ЛАГ, несмотря на лечение [27–29].

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, свойственные для всех наблюдательных неинтервенционных исследований, связанные с его дизайном, что не исключает возможность систематических ошибок вследствие нерандомизированного дизайна и вероятности неполных или неточных данных.

Заключение

ЛАГ — это редкое прогрессирующее заболевание с большой задержкой от появления первых симптомов до верификации диагноза и назначения специфического лечения, при этом существует прямая зависимость между временем от появления симптомов до постановки диагноза и тяжестью заболевания на момент верификации диагноза. Если на момент появления пациенты обычно испытывали несколько симптомов, то на момент верификации диагноза количество симптомов увеличивалось. После верификации диагноза ЛАГ и назначения ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики отмечается небольшое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса и увеличение дистанции в ТШХ.

Несмотря на это, около половины пациентов отметили ухудшение симптомов. Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности могут в дальнейшем улучшить функциональный и гемодинамический статус, а также прогноз пациентов с ЛАГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

С. В. Коркач-Романов является сотрудником контрактно-исследовательской организации ООО ЛАВМГМУ. Этот факт не оказал влияния на содержание публикации. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / S. V. Korkach-Romanov is an employee of the contract research organization LABMGMU LLC. This fact did not influence the content of the publication. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300. doi:10.1177/2045894020977300
- Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Ведерников А. А., Петренко Д. А., Коркач-Романов С. В. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Vedernikov AA, Petrenko DA, Korkach-Romanov SV. Socio-economic burden of newly diagnosed pulmonary arterial hypertension and early specific treatment initiation impact on the costs in real clinical practice in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199. In Russian].
- Spaczyńska M, Rocha SF, Oliver E. Pharmacology of pulmonary arterial hypertension: an overview of current and emerging therapies. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(4):598–612. doi:10.1021/acspstci.0c00048
- Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):642–652. doi:10.1183/16000617.0062-2015
- D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):467–477. doi:10.1016/j.hfc.2018.03.011
- Gonzalez-Hermosillo LM, Cueto-Robledo G, Roldan-Valadez E, Graniel-Palafox LE, Garcia-Cesar M, Torres-Rojas MB et al. Right heart catheterization (RHC): a comprehensive review of provocation tests and hepatic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension (PH). *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101351. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101351
- Topyla-Putowska W, Tomaszewski M, Wysokinski A, Tomaszewski A. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: comprehensive evaluation and technical considerations. *J Clin Med*. 2021;10(15):3229. doi:10.3390/jcm10153229
- Ferrara F, Zhou X, Gargani L, Wierzbowska-Drabik K, Vriz O, Fadel BM et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):22. doi:10.1007/s11886-019-1109-9
- Maron BA. Revised definition of pulmonary hypertension and approach to management: a clinical primer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(8):e029024. doi:10.1161/JAHA.122.029024
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation*. 2016;133(13):1240–1248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
- Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C, Husnudinov R et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(165):220036. doi:10.1183/16000617.0036-2022
- Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh*. 2019;91(1):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024. In Russian].
- Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Петренко Д. А., Ведерников А. А., Коркач-Романов С. В. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Petrenko DA, Vedernikov AA, Korkach-Romanov SV. Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3): 258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. In Russian].
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216–223. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09-1140
- Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*. 2010;104(6):902–910. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.002
- Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med*. 2014;14:45. doi:10.1186/1471-2466-14-45
- Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89–94. doi:10.4103/2045-8932.109919

21. Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335 [Ryabkov VA, Vezikova NN, Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. *Russ J Cardiol*. 2023;28(2):5335. In Russian].

22. Yuncu G, Ozkurt S, Sinik Z, Kiter G. Hemoptysis developing soon after use of sildenafil: an observation on two cases. *Asian J Androl*. 2006;8(6):757–758. doi:10.1111/j.1745-7262.2006.00194.x

23. Nour SM, Nour HA, Mehta JB, Roy TM, Byrd RP Jr. Hemoptysis and respiratory failure following sildenafil use for pulmonary hypertension. *Tenn Med*. 2013;106(3):34–35.

24. Liu QQ, Jing ZC. The limits of oral therapy in pulmonary arterial hypertension management. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1731–1741. doi:10.2147/TCRM.S49026

25. Sarzyńska K, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, Jonas K, Kopeć G, Gajek J et al. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):4983–4998. doi:10.26355/eurrev_202108_26455

26. Helgeson SA, Menon D, Helmi H, Vadlamudi C, Moss JE, Zeiger TK et al. Psychosocial and financial burden of therapy in USA patients with pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2020;8(2):22. doi:10.3390/diseases8020022

27. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2008;102(10):1431–1438. doi:10.1016/j.rmed.2008.04.016

28. Swetz KM, Shanafelt TD, Drozdowicz LB, Sloan JA, Novotny PJ, Durst LA et al. Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1102–1108. doi:10.1016/j.healun.2012.08.010

29. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfthenius H, Fischer A et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):535–542. doi:10.1183/09059180.00005713

Информация об авторах

Закиев Вадим Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Мартынюк Тамила Витальевна — доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова», ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Коркач-Романов Станислав Владимирович — директор представительства в Республике Казахстан контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ», ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

Author information

Vadim D. Zakiev, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Stanislav V. Korkach-Romanov, MPH, Director, Representation in the Republic of Kazakhstan, LABMGMU LLC, ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175:616.61



Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на состояние микроциркуляции кожи крыс с нарушением функции почек

Г. Т. Иванова¹, М. Х. Хасун², М. М. Парастаева²,
А. Ш. Румянцев^{2, 3}, О. Н. Береснева²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванова Галина Тажимовна,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И. П. Павлова РАН»,
наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 199034.
Тел.: 8 (812) 328–07–01.
E-mail: ivanovagt@infran.ru

*Статья поступила в редакцию
24.03.24 и принята к печати 02.05.24.*

Резюме

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) участвует в регуляции функции почек и артериального давления (АД). При дисфункции почек гиперактивация РААС приводит к росту АД и нарушению проницаемости клубочкового фильтра нефрона. Блокада РААС рассматривается как один из методов нефропротекции. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА), селективного блокатора медленных кальциевых каналов (БКК) на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс с нефрэктомией (НЭ), получавших высокосолевою диету (ВСД). **Материалы и методы.** Исследовали 5 групп крыс Wistar. SO-группу составили ложнооперированные животные, получавшие стандартный рацион, HS+NE-группу — крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие ВСД (4% NaCl). HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los-группы — животные, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие ВСД и БКК лерканидипин (Ler, 3 мг/кг), ИАПФ лизиноприл (Lis, 30 мг/кг) или БРА лозартан (Los, 10 мг/кг) соответственно. Через 4 месяца после НЭ проводили исследование кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) **Результаты.** У крыс HS+NE-группы уремия сопровождается ростом АД (на 16,9% по сравнению с SO-группой). Применение ИАПФ и БРА у крыс с НЭ и ВСД препятствует подъему АД, а БКК не снижает АД. ЛДФ-исследование показало, что повышенная интенсивность исходной перфузии кожи у крыс HS+NE-группы ($7,2 \pm 0,3$ по сравнению с $6,5 \pm 0,2$ перф. ед. у SO-группы) не корректируется БКК ($6,9 \pm 0,3$ перф. ед.), но снижается применением ИАПФ ($6,4 \pm 0,2$ перф. ед.) и БРА ($6,1 \pm 0,2$ перф. ед.). Вейвлет-анализ показал, что характерное для дисфункции почек повышение тонических влияний на сосуды в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном контурах регуляции снижается при применении всех исследованных препаратов. Блокада РААС у крыс с $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД не препятствует снижению реактивности микрососудов кожи на ацетилхолин (АХ), а применение БКК восстанавливает реакцию кожного кровотока на АХ до контрольного уровня. **Заключение.** У крыс Wistar НЭ в сочетании с ВСД приводит к росту АД, повышению тонических влияний на микрососуды

кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, а также снижению реактивности кожного кровотока на АХ. Ингибирование РААС применением ИАПФ и БРА препятствует росту АД, но не улучшает реактивность микрососудов кожи. Применение БКК у крыс с НЭ и ВСД не снижает АД, но улучшает реактивность на АХ сосудов микроциркуляторного русла кожи.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кожная микроциркуляция, хроническая болезнь почек, нефрэктомия, лазерная доплеровская флоуметрия, высоконатриевая диета

Для цитирования: Иванова Г. Т., Хасун М. Х., Парастаева М. М., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на состояние микроциркуляции кожи крыс с нарушением функции почек. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):400–412. doi:10.18705/1607-419X-2024-2424. EDN: YPEUBO

The effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on skin microcirculation in rats with impaired renal function

G. T. Ivanova¹, M. Kh. Khasun², M. M. Parastaeva²,
A. Sh. Romyantsev^{2, 3}, O. N. Beresneva²

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

³ St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina T. Ivanova,
Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 emb. Makarova, St Petersburg,
199034 Russia.
Phone: 8 (812) 328–07–01.
E-mail: ivanovagt@infran.ru

Received 24 March 2024;
accepted 2 May 2024.

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the regulation of kidney function and blood pressure (BP). In renal dysfunction, hyperactivation of the RAAS leads to an increase in BP and impaired permeability of the nephron glomerular filter. Blockade of the RAAS is one of the methods of nephroprotection. **Objective.** To compare the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (IACE), angiotensin I receptor blocker (ARB), and a selective slow calcium channel blocker (BCC) on the functional state of the microvasculature of the skin of rats with nephrectomy (NE), fed with a high-salt diet (HS). **Design and methods.** Five groups of Wistar rats were studied. The SO group: sham-operated animals that received a standard diet; the HS+NE group: rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS (4% NaCl); HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los-groups: rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS, that were treated with the BCC lerkandipin (Ler, 3 mg/kg), IACE lisinopril (Lis, 30 mg/kg) or the ARB losartan (Los, 10 mg/kg), respectively. After 4 months, a study was performed using laser Doppler flowmetry (LDF). **Results.** In rats of the HS+NE group, uremia is accompanied by an increase in BP (by 16,9% compared to the SO group). The treatment with IACE and ARB in rats with NE and HS prevents the rise in BP, while BCC does not reduce BP. The LDF-study showed that the increased intensity of initial skin perfusion in rats of the HS+NE group ($7,2 \pm 0,3$ compared to $6,5 \pm 0,2$ p.u. in the SO group) is not corrected by BCC ($6,9 \pm 0,3$ p.u.), but is reduced by the use of IACE ($6,4 \pm 0,2$ p.u.) and ARB ($6,1 \pm 0,2$ p.u.). Wavelet analysis showed that the increase in tonic effects on blood vessels in the endothelial, neurogenic and myogenic regulatory circuits, characteristic of renal dysfunction, decreases with the use of all studied drugs. RAAS blockade in rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS does not prevent a decrease in the reactivity of skin microvessels to acetylcholine (ACh), and the use of BCC restores the response of skin blood flow to ACh to the control level. **Conclusions.** In Wistar rats,

NE in combination with HS leads to an increase in BP, an increase in tonic effects on skin microvessels in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges, as well as a decrease in the reactivity of skin blood flow to ACh. Inhibition of the RAAS by the treatment of IACE and ARB prevents the increase in BP, but does not improve the reactivity of skin microvessels. The use of BCC in rats with NE and HS does not reduce BP, but improves the reactivity of skin microvasculature to ACh.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, skin microcirculation, chronic kidney disease, nephrectomy, laser Doppler flowmetry, high-sodium diet

For citation: Ivanova GT, Khasun MKh, Parastaeva MM, Rumyantsev ASH, Beresneva ON. The effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on skin microcirculation in rats with impaired renal function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):400–412. doi:10.18705/1607-419X-2024-2424. EDN: YPEUBO

Введение

В настоящее время в мире наблюдается значительный рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Одними из основных причин смертности при ХБП являются нарушения сердечно-сосудистой системы [2]. Как правило, дисфункция почек сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ) и изменениями внутрипочечного кровотока: при этом дисбаланс тонуса афферентных и эфферентных сосудов приводит к повышению внутри клубочкового давления и нарушению проницаемости гломерулярного фильтра [3, 4]. Следствием этих процессов являются развитие альбуминурии и постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, наблюдается активация воспалительных и фибротических процессов в ткани почек [5].

Одной из важнейших регуляторных систем, модулирующих величину артериального давления (АД) и водно-электролитный обмен, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [6]. Гиперактивация РААС, усиливающая нарушения функции почек, отмечается как у людей с ХБП [7], так и у экспериментальных животных с нефрэктомией (НЭ) [8].

Для предупреждения или замедления гиперактивации РААС и с целью снижения АД в клинической практике широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина I (БРА), а также блокаторы ренина [9, 10]. Основной сигнальный путь РААС включает цепочку превращений ангиотензиноген — ренин-ангиотензин I — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ангиотензин II — ангиотензин I — эффект ангиотензина II, который приводит к выраженным констрикторным, провоспалительным и профибротическим эффектам [11]. Поэтому одной из основных стратегий нефропротекции является применение ингибиторов данного сигнального пути. С целью воздействия на РААС при дисфункции почек используют ИАПФ, БРА, блокато-

ры ренина или их комбинации [12, 13]. При этом ИАПФ, угнетая АПФ, снижают образование обладающего вазоконстрикторным действием ангиотензина II из ангиотензина I, и, кроме того, препятствуют разрушению брадикинина (оказывающего вазодилататорный эффект) [14]. БРА, с одной стороны, ослабляют констрикторные эффекты ангиотензина II, а с другой — повышают эффективность рецепторов к ангиотензину 2-го типа (AT₂-рецепторы), через которые опосредуются вазодилататорные эффекты. Блокаторы ренина связываются с ренином и блокируют образование ангиотензина I [15].

Второй сигнальный путь РААС опосредован активностью АПФ2, который метаболизирует ангиотензин II до ангиотензина 1–7 и, действуя через Mas-рецептор, вызывает вазодилатацию, а также расщепляет ангиотензин I до ангиотензина 1–9, который через AT₂-рецепторы также оказывает противоположные классическому негативному пути влияния [16]. Сосудистые эффекты РААС во многом определяются динамическим балансом этих двух сигнальных путей.

В последнее время стало очевидным, что фармакологическая блокада классического пути РААС при ХБП не всегда эффективна [10, 17]. В связи с этим актуальным остается вопрос о выборе оптимальной терапии, решить который возможно при детализации механизмов влияния блокаторов РААС на сердечно-сосудистую систему с учетом ряда внешних факторов. В решение этого вопроса определен вклад могут внести экспериментальные исследования с моделированием ХБП путем хирургического удаления части почечной ткани у животных. Так, в наших предыдущих исследованиях было показано, что резекция 3/4 массы функционирующих нефронов в сочетании с высокосолевого диеты (ВСД) способствуют развитию протеинурии, уремии и росту АД у крыс, что характерно для начальных стадий ХБП [18]. **Целью** настоящего исследования было провести анализ влияния ИАПФ или БРА в сравнении с антигипертензивной терапией селективным блокатором медленных кальци-

евых каналов (БКК) на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс, получавших ВСД после НЭ.

Материалы и методы

Самцы крыс стока Wistar были получены из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН». Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» (протоколы № 06/03 от 6 марта 2023 года и № 03/27 от 27 марта 2023 года). Животных случайным образом разделили на 5 групп. Контрольную SO-группу ($n = 10$) составили животные, подвергнутые ложной операции (ЛО, sham operation) и содержащиеся на стандартном рационе (0,34% хлорида натрия). В HS+NE-группу ($n = 10$) вошли крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевого рацион (4% хлорида натрия). HS+NE+Ler- ($n = 10$), HS+NE+Lis- ($n = 10$), HS+NE+Los-группы ($n = 10$) составили животные, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевого рацион (4% хлорида натрия) и начиная с 5-й недели после $\frac{3}{4}$ НЭ ежедневно — БКК лерканидипин (Ler, 3 мг/кг), ИАПФ лизиноприл (Lis, 30 мг/кг) или БРА лозартан (Los, 10 мг/кг), интраэзофагально через зонд. Высокосолевого рацион создавали орошением стандартного комбикорма насыщенным раствором поваренной соли с последующим высушиванием. Доступ к воде и корму был ad libitum. Длительность эксперимента составляла 16 недель.

Модель ранних стадий дисфункции почек создавали путем удаления $\frac{3}{4}$ почечной паренхимы в два этапа у наркотизированных тилетамин-золазепамом (10 мг/кг, «Золетил 100», Virbac Sante Animale, Франция) и рометаром (5 мг/кг, Bioveta, Чешская Республика) крыс. Сначала проводили резекцию полюсов левой почки (1/2 часть почки), через неделю удаляли полностью правую почку. Перед резекцией проводили декапсулирование почек с целью сохранения надпочечников. У контрольных крыс при проведении ЛО почки выводили в операционное поле, декапсулировали и без повреждения помещали обратно в полость тела.

Оценку АД у бодрствующих крыс проводили трижды за период наблюдения: перед началом эксперимента, через месяц после НЭ перед началом медикаментозной терапии и в конце срока наблюдения. Использовали манжеточный метод измерения АД на хвосте с помощью установки «Систола» (Россия).

Перед окончанием эксперимента у крыс, находящихся в индивидуальных метаболических ка-

мерах, собирали мочу в течение 24 часов, измеряли суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации.

Через 4 месяца после НЭ или ЛО у животных регистрировали показатели исходной микроциркуляции (МЦР) кожи, а также оценивали прирост показателя МЦР после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссиды натрия (НП). Для оценки МЦР использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора лазерной микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Длина волны исходящего излучения была 1064 нм, мощность лазерного излучения на выходе волоконного оптического зонда — не более 1 мВт. Калибровку «нулевого» показания проводили на специальном диске из фторопласта, встроенном в прибор.

Регистрацию ЛДФ-граммы выполняли у наркотизированных тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, «Золетил 100», Virbac Sante Animale, Франция) крыс. Размещение анализатора на дорзоплатеральной поверхности поясничной части спины крысы позволяло оценить реакции на вазоактивные агенты на симметричных относительно позвоночника участках кожи. Расположение датчика, размещенного свободно на поверхности кожи, фиксировали, чтобы стандартизировать место регистрации МЦР до и после проведения ионофореза. По результатам записи показателя МЦР в коже проводили вейвлет-анализ, который позволял оценить периодические составляющие колебаний показателя перфузии в различных диапазонах. В зависимости от генеза, принято выделять 5 диапазонов спектра: 0,01–0,05 Гц — эндотелиальный, 0,15–0,4 Гц — миогенный, 0,05–0,15 Гц — нейрогенный, 2–5 Гц — сердечный и 0,4–2,0 Гц — дыхательный [19]. В данной работе оценивали только эндотелиальный, нейрогенный и миогенный диапазоны.

Для оценки вазодилаторной реактивности микрососудов кожи использовали АХ (Sigma-Aldrich, США) и НП (ICN Biomedicals, США), которые в течение 2 минут вводили в кожу методом ионофореза 1% раствора соответствующего вазодилатора с помощью прибора для ионофореза «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия).

Исследование показателей МЦР у каждой крысы выполняли в четыре этапа, по 8 минут каждый: ЛДФ до и после ионофореза АХ, ЛДФ до и после ионофореза НП. Зоны оценки МЦР для каждого агониста не перекрывались.

По результатам ЛДФ оценивали следующие показатели. Показатель МЦР — среднее значение амплитуды МЦР за период наблюдения, Kv — коэффициент вариации амплитуды МЦР, максимальные

значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах. На основе полученных характеристик проводили расчет эндотелиального компонента сосудистого тонуса по формуле:

$$\text{ЭТ} = (\sigma \times P) / (Aэ \times M),$$

где ЭТ — эндотелиальный тонус, σ — среднее квадратическое отклонение показателя МЦР, P — среднее АД, Аэ — наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, M — среднее значение показателя МЦР.

Нейрогенный и миогенный тонус рассчитывали аналогично, заменяя в формуле Аэ на соответствующие тонусу Ан или Ам.

Эвтаназию животных осуществляли декапитацией, после которой отбирали образцы крови для биохимического анализа. Содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» (Furuno, Япония).

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica v.12 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными post-hoc сравнениями по критерию Тьюки. В случае распределения вариант в выборке, отличного от нормального, применяли критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед началом эксперимента уровень АД не отличался у животных разных групп и составлял у крыс: SO-группы — 121 ± 4 мм рт. ст., NE+HS-группы — 123 ± 3 мм рт. ст., NE+HS+Ler-группы — 122 ± 5 мм рт. ст., NE+HS+Lis-группы — 121 ± 3 мм рт. ст., NE+HS+Los-группы — 123 ± 5 мм рт. ст. Через 1 месяц наблюдения (до назначения терапии исследуемыми препаратами) у крыс с дисфункцией почек АД стало значимо выше, чем в контроле и составило у животных NE+HS-группы — 140 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Ler-группы — 144 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Lis-группы — 138 ± 8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Los-группы — 139 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с SO-группой — 125 ± 3 мм рт. ст. Проведенные исследования показали, что сочетание $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД нагрузки к концу срока наблюдения (4 месяца) приводит к росту уровня АД в среднем на 16,9% по сравнению

с ложнооперированными крысами (рис. 1а). Терапия БКК не оказывала антигипертензивного эффекта — уровень АД был сходным с крысами NE+HS-группы. Однако применение ИАПФ и БРА препятствовало подъему уровня АД у животных с дисфункцией почек. Наибольший эффект оказывал ИАПФ: на фоне его приема АД у крыс значимо не отличалось от показателя контрольных животных и было на 15,1% ниже, чем у животных с резекцией $\frac{3}{4}$ почек на высоконатриевом рационе.

Интересные результаты были получены при оценке суточного объема мочи. Наибольший диурез был отмечен у животных с НЭ, не получавших ни один из препаратов (рис. 1б). Применение БКК сопровождалось снижением диуреза на 53,5% по сравнению с группой с НЭ без лечения, диурез был даже ниже, чем у ложнооперированной группы. В то же время прием ИАПФ приводил к небольшому увеличению объема мочи, собранного за сутки, по сравнению с контролем (на 29,1%), при этом отсутствовали статистически значимые различия с группой НЭ. При дисфункции почек применение БРА снижало диурез на 22,8% по сравнению с группой без терапии антигипертензивными препаратами.

$\frac{3}{4}$ НЭ при сочетании с высокосолевым рационом приводила к развитию уремии, уровень мочевины в сыворотке крови был на 48,6% выше, чем у ложнооперированных крыс (рис. 2а). При применении антигипертензивной терапии концентрация мочевины в крови оставалась выше, чем у контрольных животных. Более того, прием БКК сопровождался большим ростом мочевины даже по сравнению с НЭ-группой без лечения.

Аналогичные результаты получены при оценке содержания креатинина в сыворотке крови. НЭ при высокосолевой нагрузке в отсутствие медикаментозной терапии приводила к росту уровня креатинина на 115,4% по сравнению с ложнооперированными животными, однако его концентрация оказалась наибольшей в группе крыс с НЭ, получавшей БКК (рис. 2б). В группах, получавших БРА или ИАПФ, сывороточный креатинин был меньше, чем у крыс с НЭ без лечения.

Исследование функционального состояния МЦР кожи крыс начинали с оценки исходных показателей перфузии. Было показано, что НЭ в сочетании с натриевой диетической нагрузкой приводит к некоторому росту интенсивности перфузии, средний показатель МЦР был больше на 11,4%, чем у ЛО-животных (рис. 3). Лечение БКК значимо не изменяло показатели перфузии, а применение ИАПФ или БРА сопровождалось снижением показателя МЦР по сравнению с крысами

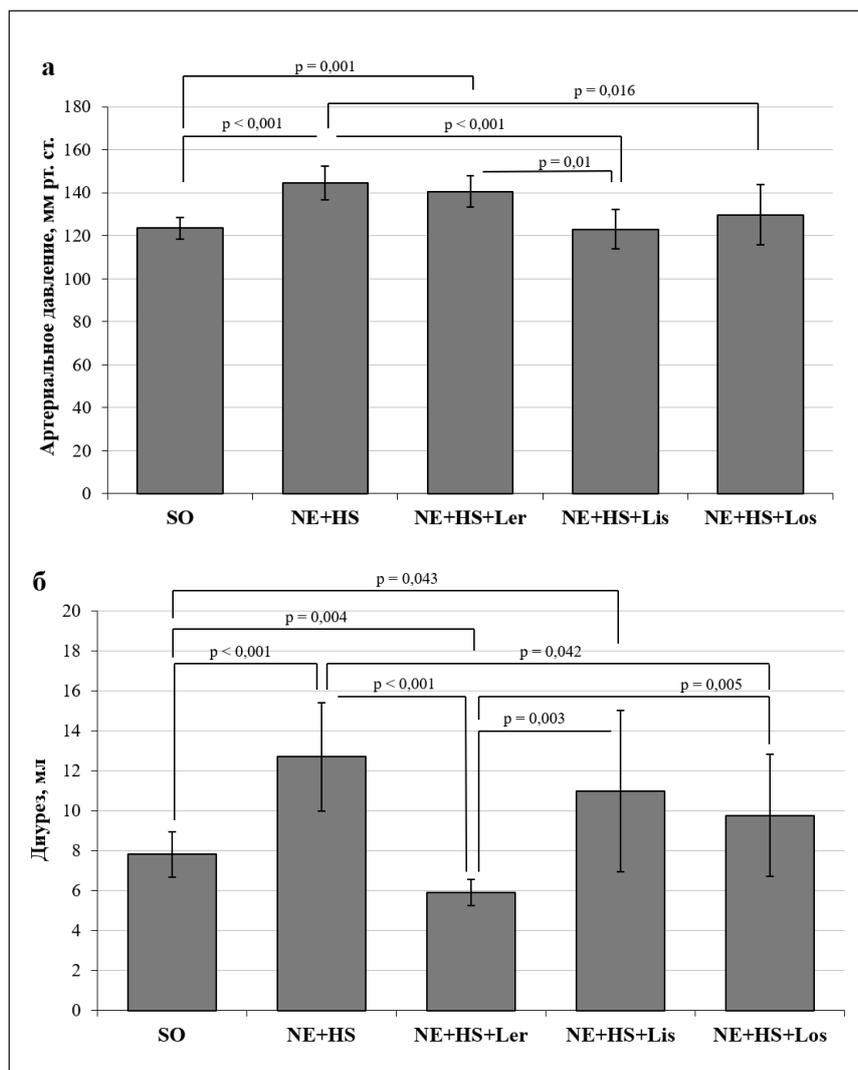


Рисунок 1. Влияние антигипертензивного лечения на уровень артериального давления и суточный диурез у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

с НЭ, как получающими БКК, так и без фармакологической терапии. Коэффициент вариации показателя перфузии K_v оказался наименьшим в НЭ-группе без терапии, а наибольший — в контрольной ЛО-группе.

Вейвлет-анализ колебаний показателя МЦР позволил выявить особенности регуляции тонуса микрососудов кожи крыс, получавших различную антигипертензивную терапию. При отсутствии лечения НЭ в сочетании с гипернатриевой диетой приводила к снижению амплитуды колебаний показателя перфузии кожи во всех оцененных нами спектральных диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном (рис. 4а). Применение ИАПФ наилучшим образом предупреждало характерное для ранней стадии дисфункции почек снижение амплитуды флуктуаций показателя перфузии, величин

ны Аэ, Ан и Ам значимо не отличались от контроля. БКК в меньшей степени препятствовал характерным для НЭ изменениям спектральных характеристик ЛДФ-граммы.

По данным вейвлет-анализа была оценена выраженность тонических влияний на сосуды микроциркуляторного русла различных контуров регуляции. Оказалось, что $\frac{3}{4}$ НЭ при диетической солевой нагрузке усиливает тонические влияния во всех исследованных спектральных диапазонах. Наибольшие изменения выявлены в нейрогенном диапазоне (рис. 4б). Применение антигипертензивных препаратов у крыс с дисфункцией почек значительно снижало тонические влияния на микрососуды кожи практически до уровня ложнооперированных крыс, немного меньший эффект отмечался у животных, принимавших БКК.

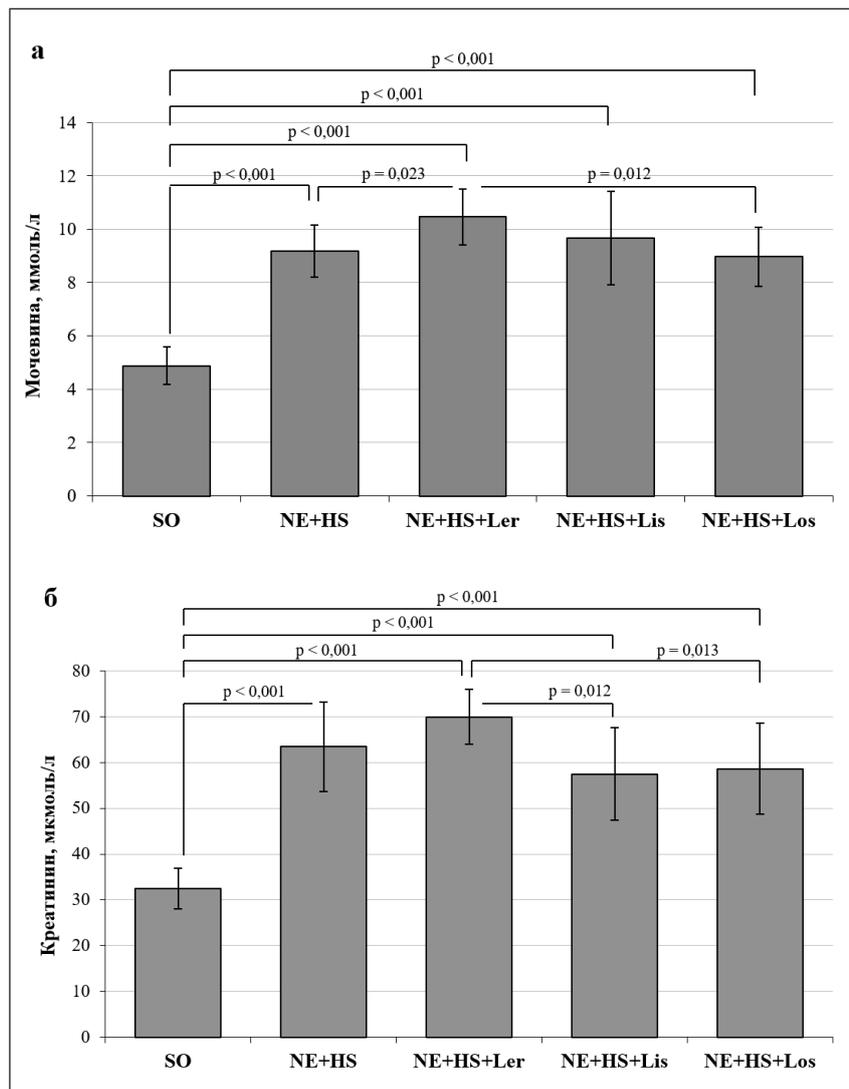


Рисунок 2. Влияние антигипертензивного лечения на содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

В исследовании была оценена реактивность сосудов МЦР русла кожи на действие вазодилататорных агонистов. Для этого мы регистрировали показатель перфузии после действия АХ и НП, введенного в кожу посредством электрофореза. Оказалось, что НЭ у животных, получавших ВСД, значительно снижала реакцию кожного кровотока на АХ, показатель перфузии после действия АХ оказался на 13,5% меньше, чем у ложнооперированных крыс (рис. 5). Из трех исследованных препаратов только лерканидипин препятствовал снижению реактивности микрососудов на АХ у крыс с НЭ, а АХ-индуцированная дилатация сосудов МЦР крыс, принимавших ИАПФ или БРА, значимо не изменялась по сравнению с НЭ-группой. Небольшое сниже-

ние (на 5,7% по сравнению с ложнооперированной группой) реакции микрососудов кожи после ионофореза НП отмечалось у крыс с дисфункцией почек без лечения, а при применении антигипертензивной терапии можно отметить лишь незначительное повышение реакции на НП (рис. 5).

Таким образом, экспериментальная дисфункция почек в сочетании с высоконатриевой диетической нагрузкой сопровождается ростом уровня АД и приводит к уремии. Применение ИАПФ или БРА препятствует подъему АД, но не снижает уровень мочевины в сыворотке крови. БКК не оказывает антигипертензивного действия у животных с дисфункцией почек, получавших высокосолевой рацион. Повышенная интенсивность перфузии, характерная

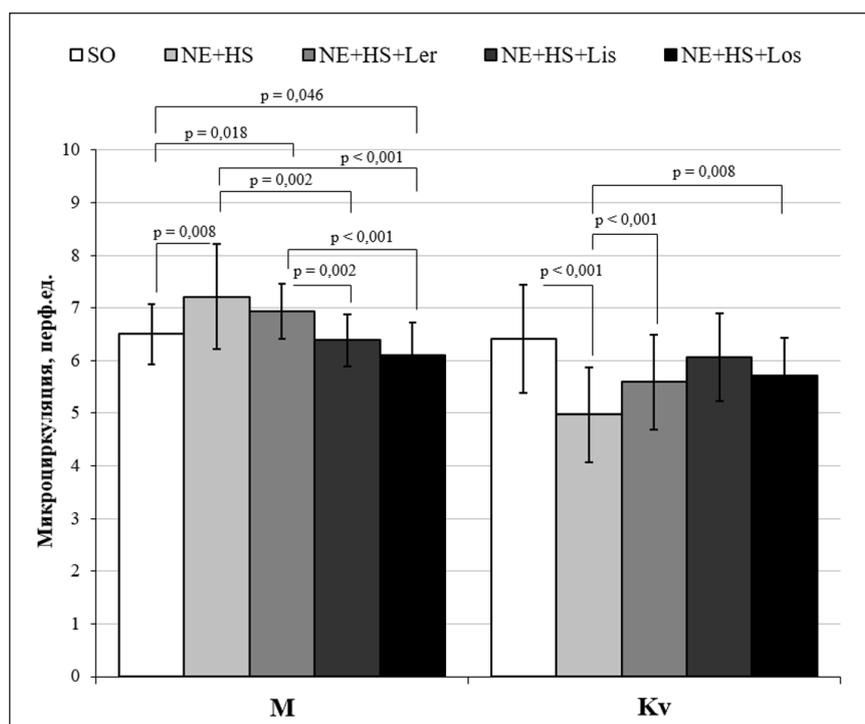


Рисунок 3. Влияние антигипертензивного лечения на средний показатель микроциркуляции в коже и коэффициент вариации показателя микроциркуляции ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: по оси абсцисс: М — средний показатель микроциркуляции; Kv — коэффициент вариации показателя микроциркуляции. По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы. Экспериментальные группы; SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

для крыс с НЭ в сочетании с высоконатриевой диетой, не корректируется БКК, однако нормализуется при лечении ИАПФ или БРА. Характерное для дисфункции почек повышение тонических влияний на сосуды в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном контурах регуляции значительно снижается при применении всех исследованных препаратов. Отмеченное у крыс с НЭ снижение реактивности кожного кровотока на АХ предотвращается только при приеме БКК.

Обсуждение

АГ является важным фактором риска как при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при ХБП [20]. Повышение уровня АД при ХБП увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов. Так, устойчивая гипертензия может привести к ухудшению функции почек, а прогрессирующая дисфункция почек может способствовать росту АД [3, 4]. Величина АД при ХБП зависит от множества факторов, в частности, степени снижения функции почек, задержки и перераспределения натрия, увеличения внеклеточного объема, гиперактивности симпатической нервной

системы, активации РААС и развития эндотелиальной дисфункции. Основные подходы к лечению АГ при нарушении функции почек включают ограничение соли в рационе, лечение ИАПФ или БРА, симптоматическую терапию диуретиками [21].

Среди препаратов, используемых с антигипертензивной целью, выделяют несколько классов согласно их механизмам действия. Одним из часто используемых БКК является лерканидипин, который замедляет поступление кальция в гладкомышечные клетки (ГМК), снижает констрикцию сосудов, вследствие чего происходит уменьшение периферического сосудистого сопротивления [22]. Однако существует мнение, что лерканидипин нужно с осторожностью применять у больных с ХБП тяжелой степени, поскольку при нарушении функции почек возможно накопление препарата в крови в больших концентрациях [23]. Проведенные нами исследования показали, что удаление $\frac{3}{4}$ паренхимы почек в сочетании с ВСД приводит к выраженным изменениям биохимических показателей крови, повышению уровней мочевины и креатинина, которые на сроке 4 месяца после НЭ соответствуют начальным стадиям ХБП.

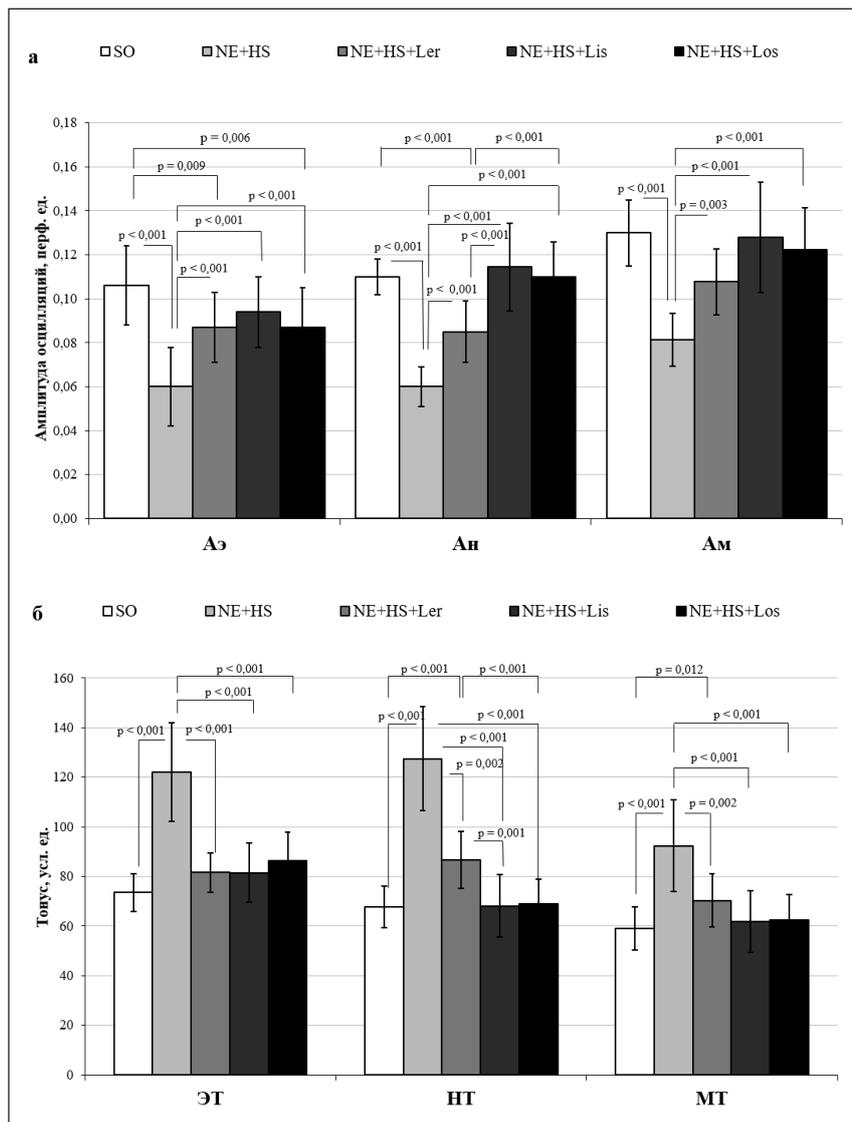


Рисунок 4. Влияние антигипертензивного лечения на амплитуду осцилляций показателя перфузии в коже в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном спектральных диапазонах и расчетную величину эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса у ложнопериоперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: Аэ, Ан, Ам — максимальная амплитуда осцилляций перфузии в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазоне, перфузионные единицы; ЭТ, НТ, МТ — расчетная величина эндотелиального, нейрогенного и миогенного сосудистого тонуса, условные единицы. Экспериментальные группы: SO — ложнопериоперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Повышение АД у крыс с дисфункцией почек без антигипертензивного лечения наблюдалось уже через 1 месяц после НЭ, и оно еще больше увеличилось к концу эксперимента. Интересным оказался тот факт, что применение БКК не оказывало влияния на уровень АД у крыс с НЭ, получавших высоконатриевый рацион. Величина АД в данной группе животных оставалась аналогичной крысам с НЭ, не получавшим никакого антигипертензивного лечения. Несмотря на то, что в литературе имеются данные о ренопротективном действии

лерканидипина, который за счет снижения тонуса афферентных и эфферентных клубочковых артерий сохраняет нормальное внутриклубочковое капиллярное давление при дисфункции почек [22, 24, 25], в нашем исследовании при сочетании $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД не обнаружено гипотензивного действия БКК и улучшения показателей функции почек. Уровни мочевины и креатинина в крови оказались даже немного выше, чем у крыс с НЭ без лекарственной терапии. Отсутствие эффектов БКК может быть следствием патологического действия

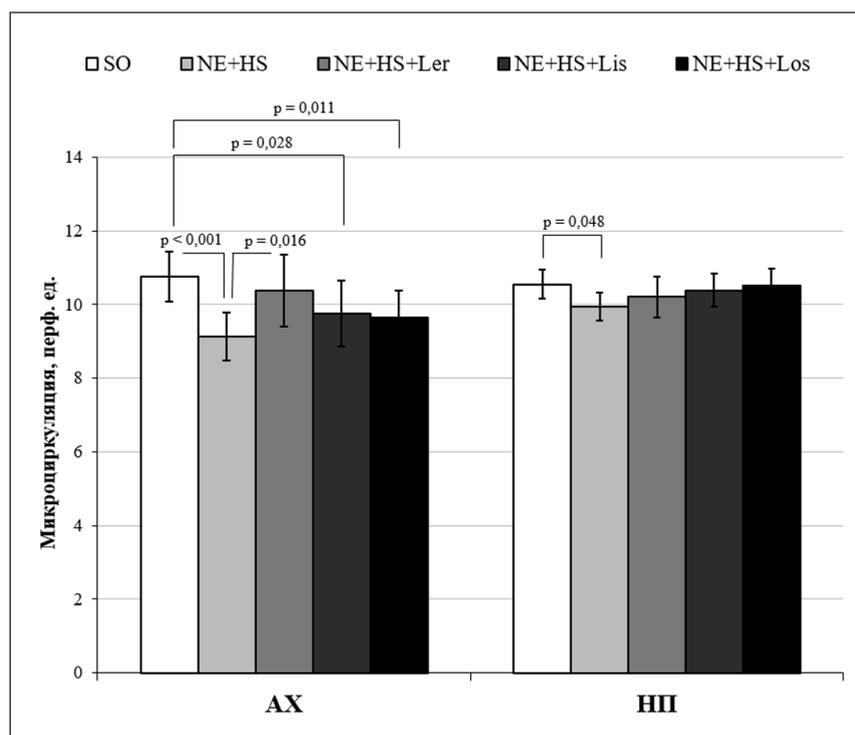


Рисунок 5. Влияние антигипертензивного лечения на средний показатель микроциркуляции в коже после ионофореза ацетилхолина и нитропруссид натрия у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: по оси абсцисс: микроциркуляция после ионофореза ацетилхолина (AX) и нитропруссид натрия (НП). По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы. Экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

как на сосудистое русло, так и на почки избыточного количества натрия, полученного с рационом.

Другим классом антигипертензивных препаратов, рекомендованных при ХБП, являются блокаторы РААС [6]. В нашем исследовании при оценке эффектов блокады РААС у крыс с дисфункцией почек мы использовали лизиноприл и лозартан. Исследования показали, что наилучший антигипертензивный эффект на модели начальной стадии ХБП у крыс, получающих высоконатриевый рацион, оказывал ИАПФ, а БРА имел менее выраженное влияние на уровень АД. Эти данные соответствуют результатам клинического метаанализа, показавшего более эффективное антигипертензивное действие ИАПФ у больных ХБП по сравнению с БРА [10].

В нашем исследовании мы также оценили эффективность применения антигипертензивной терапии в отношении функционального состояния микрососудов кожи при моделировании дисфункции почек. Интерес к состоянию кожного кровотока у крыс с нарушением функции почек объяснялся тем, что функциональное состояние сосудов МЦР русла может отражать состояние более крупных резистивных сосудов [26]. Кожные микрососуды

являются важной частью сосудистой системы, которая участвует в регуляции системного АД. С одной стороны, от их тонуса зависит общее периферическое сосудистое сопротивление, а с другой — кожа участвует в перераспределении натрия в организме, поскольку может служить депо для ретенции натрия при избыточном поступлении его с пищей [27, 28]. Для оценки влияния препаратов на МЦР в коже крыс мы использовали ЛДФ-анализ. Исследования параметров исходной величины перфузии показали, что НЭ в сочетании с гипернатриевой диетой приводит к некоторому росту показателя перфузии по сравнению с ложнооперированными животными. Терапия БКК не снижает уровень кожной перфузии, он остается близким к показателю группы крыс с дисфункцией почек без терапии. В то же время ИАПФ и еще более БРА приводили к нормализации интенсивности МЦР до уровня контрольных ложнооперированных животных. Интересно, что коэффициент вариации флуктуаций показателя МЦР оказался наименьшим у животных с дисфункцией почек, не получавших лечения. Уменьшение вариативности показателя перфузии указывает на снижение чувствительности микро-

сосудов к экстравазальным и интравазальным влияниям, то есть наблюдается нарушение регуляции сосудистого тонуса. Наши предыдущие исследования показали, что за повышение среднего показателя МЦР при НЭ в сочетании с высокосолевым рационом ответственен в большей степени избыток натрия в диете, поскольку повышенная кожная перфузия наблюдалась у животных и при ВСД без НЭ, а у крыс с $\frac{3}{4}$ НЭ и нормальным количеством натрия в рационе исходный уровень перфузии кожи соответствовал контрольной ложнооперированной группе [29]. Полученные в настоящем исследовании данные показывают, что монотерапия БКК на нашей модели оказалась недостаточной для значимого влияния на кожную МЦР. Возможно, что и отсутствие антигипертензивного эффекта применения БКК может быть частично связано с недостаточной эффективностью препарата при избыточном поступлении соли в организм. Блокаторы РААС оказались более эффективными в отношении нормализации как уровня АД, так и состояния кожной МЦР крыс с дисфункцией почек, получавших высокосолевого рацион, хотя в некоторых экспериментальных исследованиях на модели 5/6 НЭ показано, что при избыточном потреблении соли блокада РААС может оказывать меньший антигипертензивный эффект, чем при нормальном содержании натрия в рационе [27]. Эти различия с данными исследованиями могут быть объяснены более тяжелой степенью ХБП вследствие удаления 5/6 массы почек, тогда как в нашей работе проводилась резекция только 3/4 почечной ткани.

Для уточнения регуляторных влияний на микрососуды кожи крыс с дисфункцией почек, получавших антигипертензивную терапию, был проведен вейвлет-анализ спектральных характеристик колебаний показателя МЦР. Наибольшее снижение амплитуды осцилляций показателя МЦР во всех исследованных диапазонах наблюдалось у крыс с дисфункцией почек без антигипертензивной терапии. Расчетная величина тонуса оказалась наибольшей также у крыс этой группы. Данный факт свидетельствует о значительном повышении тонических влияний на микрососуды кожи крыс с НЭ, получавших высоконатриевый рацион. Применение блокаторов РААС снижало тонические влияния на сосуды МЦР русла до уровня контрольных животных. Несколько меньший эффект имел БКК, который хорошо снижал эндотелиальный и миогенный тонус. Однако нейрогенные тонические влияния при его применении хотя и уменьшались, но не достигали контрольного уровня.

Исследование ответа микрососудистого русла кожи крыс на вазодилататорное воздействие вы-

явило снижение реактивности на ионофорез АХ у крыс с дисфункцией почек. Применение блокаторов РААС не привело к восстановлению индуцированной АХ вазодилатации микрососудов. Однако использование БКК значительно усилило реактивность микрососудов — величина ответа на ионофорез АХ достигла контрольной величины. Для выявления связи снижения реактивности на АХ с нарушением процессов действия оксида азота на уровне ГМК было исследовано изменение показателя МЦР после ионофореза НП, эндогенного источника оксида азота. Полученные результаты свидетельствуют о том, что только у группы крыс с дисфункцией почек, не получавших лечение, отмечалось значимое снижение реактивности на НП, то есть нарушалась чувствительность ГМК к оксиду азота. Применение антигипертензивной терапии лишь незначительно повышало реактивность микрососудов на НП. При этом величина показателя перфузии значительно не отличалась ни от крыс без терапии, ни от контрольных животных. Следовательно, вызванное дисфункцией почек подавление реактивности на АХ у крыс без применения препаратов частично может быть объяснено нарушением эффективности оксида азота на уровне ГМК, тогда как при применении блокаторов РААС выявленное снижение вызванной АХ реакции кожного кровотока не может быть следствием нарушения чувствительности ГМК к NO. Учитывая основные механизмы АХ-индуцированной вазодилатации, можно предположить, что ухудшение релаксации микрососудов на АХ может быть опосредовано как снижением продукции оксида азота эндотелием, так и снижением эффективности эндотелиальной гиперполяризации. Значительное снижение реактивности на АХ при уменьшении роли зависимых от оксида азота механизмов в дилатации брыжеечных артерий показано нами ранее у крыс, получавших высокосолевого рацион [30], поэтому снижение индуцированной АХ реакции микрососудов кожи может быть следствием нарушения продукции NO эндотелием. Учитывая, что при уменьшении диаметра сосудов усиливается участие в индуцированной АХ релаксации также механизма эндотелиальной гиперполяризации, нельзя исключать и влияние дисфункции почек при избыточном потреблении соли на данный механизм вазодилатации. Кроме того, поскольку $\frac{3}{4}$ НЭ при нормальном количестве соли в диете не подавляет реакции микрососудов кожи на ионофорез АХ, а высокосолевого нагрузка при сохранении целостности почек снижает вызванный АХ прирост перфузии [29], то подавление реактивности на АХ у крыс на нашей модели дисфункции почек опосредуется токсическим влияни-

ем избыточного поступления натрия на сердечно-сосудистую систему и почки.

Заключение

Таким образом, у крыс Wistar $\frac{3}{4}$ НЭ в сочетании с высокосолевой нагрузкой приводит к росту АД и повышению тонических влияний на микрососуды кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, а также снижению реактивности кожного кровотока на АХ. Снижение гиперактивности классической оси РААС ингибированием АПФ и блокадой AT_1 -рецепторов, хотя и препятствует росту АД у крыс с дисфункцией почек, получавших избыточное количество натрия в диете, но не предупреждает нарушения реактивности сосудов МЦР русла. БКК, не проявляя в условиях высокосолевого рациона антигипертензивного эффекта, оказывает протекторное действие, улучшая вызванную АХ реактивность микрососудов у крыс с дисфункцией почек.

Финансирование / Funding

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» № 1021062411787-0-3.1.8 и государственного задания ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России № НИОКТР 121061700145-2. / The work was supported by funds from the federal budget within the framework of the state task of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, No. 1021062411787-0-3.1.8 and the state task of the Pavlov University No. R&D 121061700145-2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(5):269–288. doi:10.1038/s41581-019-0248-y
2. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med.* 2021;99(3):335–348. doi:10.1007/s00109-021-02037-7
3. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2023;132(8):1050–1063. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321762
4. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:307–325. doi:10.1007/5584_2016_84

5. Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH, da Silva Perez M, Varela VA, da Silva Novaes A et al. Klotho and PPAR Gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol.* 2018;9:1033. doi:10.3389/fphys.2018.01033
6. Williams VR, Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(1):35–41. doi:10.1097/MNH.0000000000000378
7. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;(99):S57–S65. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
8. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC et al. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4634. doi:10.3390/ijms20184634
9. Murphy DP, Drawz PE, Foley RN. Trends in angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker use among those with impaired kidney function in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(7):1314–1321. doi:10.1681/ASN.2018100971
10. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs.* 2020;80(8):797–811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3
11. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):363–382. doi:10.1111/jvim.15454
12. Shah R, Sparks MA. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease: how low can the kidney function go? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):171–177. doi:10.1097/MNH.0000000000000484
13. Chávez-Íñiguez JS, Rifkin BS. Dual RAAS blockade in CKD: does the hype have teeth? *Kidney360.* 2022;3(7):1277–1280. doi:10.34067/KID.0000912022
14. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014
15. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *J Cell Signal.* 2016;1(2):111. doi:10.4172/jcs.1000111
16. Caputo I, Bertoldi G, Driussi G, Cacciapuoti M, Calò LA. The RAAS goodfellas in cardiovascular System. *J Clin Med.* 2023;12(21):6873. doi:10.3390/jcm12216873
17. Nagata D, Hishida E, Masuda T. Practical strategy for treating chronic kidney disease (CKD)-associated with hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:171–178. doi:10.2147/IJNRD.S259931
18. Хасун М. Х., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н., Иванова Г. Т., Парастаева М. М., Сиповский В. Г. Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии $\frac{3}{4}$ почек в сравнении с высокосолевой диетой. *Нефрология.* 2023;27(4):86–91. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91 [Khasun MH, Rumyantsev ASH, Beresneva ON, Ivanova GT, Parastaeva MM, Sipovskii VG. The model of functional disorders in rats with kidney nephrectomy $\frac{3}{4}$ in comparison with a high-salt diet. *Nephrology.* 2023;27(4):86–91. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. In Russian].
19. Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomed Pharmacother.* 2006;60(8):437–442. doi:10.1016/j.biopha.2006.07.012

20. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):120–131. doi:10.1053/j.ajkd.2018.12.044

21. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, Burnier M. New aspects in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease not on renal replacement therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):125–135. doi:10.1007/s40292-021-00495-1

22. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: an update. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(4):155–165. doi:10.4103/jpp.JPP_34_17

23. Schaab EH, Lanchote VL, Nardotto GHB, Pereira MPM, Dantas M, Paiva CE et al. Effect of lercanidipine on the pharmacokinetics-pharmacodynamics of carvedilol enantiomers in patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol.* 2019;60(1):75–85. doi:10.1002/jcph.1485

24. Ferri N, Corsini A, Pontremoli R. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: Focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(20):7482–7492. doi:10.26355/eurev_202210_30018

25. Cerbai E, Mugelli A. Lercanidipine and t-type calcium current. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):4025–4031. doi:10.26355/eurev_201806_15289

26. Ivanova GT, Beresneva ON. Functional state of mesenteric arteries and vessels of the skin microcirculatory bed in rats with experimental kidney dysfunction. *J Evol Biochem Phys.* 2023;59:1648–1659. doi:10.1134/S0022093023050150

27. Bovée DM, Uijl E, Severs D, Rubio-Beltrán E, van Veghel R, Maassen van den Brink A et al. Dietary salt modifies the blood pressure response to renin-angiotensin inhibition in experimental chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(4):F654–F668. doi:10.1152/ajprenal.00603

28. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1867–1876. doi:10.1681/ASN.2016060662

29. Иванова Г. Т., Хасун М. Х., Парастаева М. М., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н. Влияние избыточного потребления соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек. *Нефрология.* 2024;28(1):105–115. doi:10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115 [Ivanova GT, Khasun MH, Parastaeva MM, Rumyantsev ASH, Beresneva ON. Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction. *Nephrology.* 2024;28(1):105–115. doi:10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. In Russian].

30. Lobov GI, Ivanova GT. Regulation of arterial tone in rats fed a long-term high-salt diet. *J Evol Biochem Phys.* 2021;57:145–155. doi:10.1134/S0022093021010142

Информация об авторах

Иванова Галина Тажимовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН», ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru;

Хасун Мохамед Халидович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5722-8693, e-mail: nefrolog2013@mail.ru;

Парастаева Марина Магрезовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский госу-

дарственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4526-8671, e-mail: marina_parastaeva@list.ru;

Румянцев Александр Шаликович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ORCID: 0000-0002-9455-1043, e-mail: rash.56@mail.ru;

Береснева Ольга Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru.

Author information

Galina T. Ivanova, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru;

Mohamad H. Khasun, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-5722-8693, e-mail: nefrolog2013@mail.ru;

Marina M. Parastaeva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Research Institute of Neurology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru;

Alexander Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Pavlov University; Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University, ORCID: 0000-0002-9455-1043, e-mail: rash.56@mail.ru;

Olga N. Beresneva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Research Institute of Neurology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru.